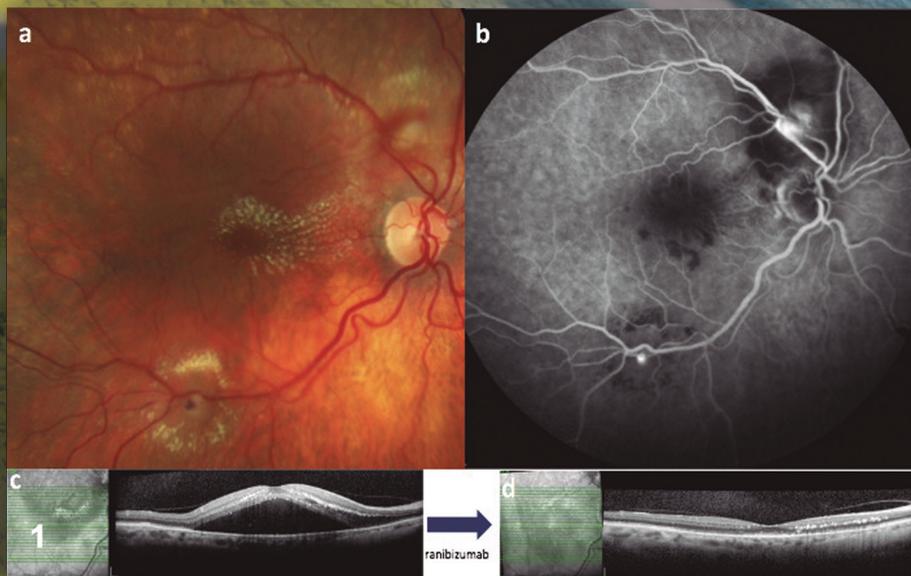


Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología



AÑO 2024

Número 35



SOCIEDAD CANARIA DE
OFTALMOLOGIA

sociedadcanariadeoftalmologia.com

2



VISIÓN A LARGA DISTANCIA EXCEPCIONALMENTE NÍTIDA, UNA Y OTRA VEZ¹⁻⁵

Las LIO MONOFOCALES CLAREON® aportan una visión intermedia funcional a sus pacientes a la vez que mantienen una visión a distancia altamente clara y nítida.⁶⁻⁹

Pero lo que ven podría sorprenderlos.



Alcon

SOCIEDAD CANARIA DE OFTALMOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA

PRESIDENTE: *Humberto Carreras*
VICEPRESIDENTE: *Rodrigo Abreu*
SECRETARIO: *Miguel Reyes*
TESORERA: *Isabel Guedes*

VOCALES:

Francisco Andrés León Hernández
José Luis Delgado
Blanca Montesinos Ventura
Lalia Capote
David Pérez Silguero
Claudia Calió Conte
Evelina Herman

EX-PRESIDENTES

Juan Murube del Castillo
Antonio Ojeda Guerra
Manuel González de la Rosa
Francisco Pérez Hernández
Carlos Piñana Darías
Miguel Ángel Serrano García
Pedro Abreu Reyes
Julio Méndez González
José Augusto Abreu Reyes
José Alfonso Rodríguez Pérez
José Juan Aguilar Estévez
Francisco Cabrera López
Cristina Mantolán Sarmiento

ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD CANARIA DE OFTALMOLOGÍA

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CANARIA DE OFTALMOLOGÍA

EDITORES:

Alberto Afonso Rodríguez, Santa Cruz de Tenerife
Laura Bernal Montesdeoca, Las Palmas de Gran Canaria

Revisores:

Dr. Luis Cordovés Dorta, Dr. Iván Talavera Rodríguez, Dr. David Pérez Silguero, Dra. Josefina Reñones de Abajo, Dr. Miguel Ángel Reyes Rodríguez, Dr. Ruymán Rodríguez Gil, Dra. Haridian Peñate Santana, Dr. Rodrigo Abreu González, Dr. Luis Cordovés, Dra. Yasmin Bahaya Álvarez, Dra. Marta Alonso Plasencia

Ex-editores:

Prof. Juan Murube del Castillo, Prof. Manuel Antonio González de la Rosa, Dr. José A. Abreu Reyes, Dr. José A. Rodríguez Pérez, Dr. Alfredo Amigó Rodríguez, Dr. Miguel Ángel Pérez Silguero, Dr. José Alberto Muiños Gómez-Camacho, Dr. Francisco Cabrera López, Dr. David Viera Peláez, Dr. Luis Cordovés Dorta, Dr. Rodrigo Abreu González, Dra. Haridían Peñate Santana

Fotos de portada:

Figura 1: a) Retinografía que muestra dos macroaneurismas arteriales retinianos (MAR) exudativos. b) Imagen de angiografía fluoresceínica donde se visualiza los dos MAR en arcada temporal superior e inferior. c) OCT con gran DNS y exudados lipídicos intrarretinianos GMC 864. d) OCT después de 3 dosis mensuales de ranibizumab (Autores: Sara Rodríguez Marrero, Hugo E. Tapia Quijada, Mariel F Sánchez García, María S. Alva Teza). Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Figura 2: Queratitis recurrente por herpes: la BMC evidencia alteración de la película lagrimal, una úlcera corneal, neovascularización superficial y profunda, adelgazamiento severo del estroma con herniación de la membrana de Descemet (Descemetocel), tinción positiva con fluoresceína de forma dendritiforme en dos zonas, sin precipitados retroqueráticos (PRKs) (Autores: José Augusto Abreu-Reyes, Oswaldo Durán-Carrasco, Rodrigo Abreu-González). Centro de Oftalmología Abreu (COA). Tenerife. Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario La Candelaria. Tenerife.

Traducción: *Dña. Claudia Lang-Lenton*

Dirección de la Revista en Internet:

<http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/archivos-de-la-sociedad-canaria-de-oftalmologia/>

La correspondencia relacionada con la Redacción de Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología deberá dirigirse a los editores: E-mail: revistasco@gmail.com

La Dirección de la Revista, en ningún caso, se responsabiliza de las ideas y conceptos de los artículos publicados.

Soluciones de LIOs Premium para sus pacientes

¡Escanea
el QR!



ELON



ELON Tórica
Hidrofóbica
Precargada

Conseguir una Profundidad de Foco ELONGada
Potenciado por la Tecnología Wavefront Linking ^{1,2}
Corrección simultánea de presbicia y astigmatismo
Cilindros desde 1.0 hasta 6.0 dioptrías

LIBERTY



Comportamiento Trifocal Mejorado ^{3,4}

Comportamiento Trifocal Mejorado ^{3,4}
Desarrollado por ESP
Sensibilidad Superior al Contraste ⁵⁻⁹
Disfotopsias Minimizadas ^{10,11}

1st Q AddOn®



Preciso. Seguro. Reversible. ¹²⁻¹⁶

Upgrade y correcciones refractivas personalizadas para los ojos pseudofáquicos.

www.medicontur.es

Normas para publicación en los Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología

1. Puede solicitar la publicación de trabajos en estos Archivos, revista oficial de la Sociedad Canaria de Oftalmología, cualquier persona interesada. Se publicarán artículos originales de investigación clínica o básica, comunicaciones cortas de casos clínicos o innovaciones técnicas, cartas al director, editoriales, revisiones y notas. A la publicación se tendrá también acceso a través de <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/archivos-de-la-sociedad-canaria-de-oftalmologia/>
2. Las solicitudes de publicación será remitidas a los editores a través del siguiente e-mail: revistasco@gmail.com
3. Los trabajos podrán estar escritos en español o en inglés, serán enviados antes del día 1 de marzo, para que la edición del número de Archivos correspondiente al año, coincida con la celebración del Congreso anual de la Sociedad Canaria de Oftalmología y deberán ajustarse a las normas contenidas en los siguientes apartados.
4. *Redacción del texto y presentación.*– Se enviará en formato Microsoft Word con las imágenes incorporadas en el texto y también como archivos independientes (jpeg, tiff), correctamente identificadas. La presentación incluirá los siguientes apartados: 1. Identificación (ver punto 5); 2. Resumen y palabras clave (ver punto 6); 3. Texto; 4. Bibliografía (ver punto 7); 5. Leyendas de ilustraciones; 6. Ilustraciones (ver punto 8).

Se debe enviar como un único archivo (salvo las ilustraciones que también irán como ficheros independientes) cuyo nombre debe seguir las siguientes reglas: APELLIDO PRIMER AUTOR. PALABRA CLAVE. FECHA VERSION AÑO-MES-DIA (GONZALEZ.UVEITIS.20160123), tanto para el archivo inicialmente remitido como para las revisiones posteriores, con el fin de poder realizar un adecuado seguimiento.
5. *Hoja de identificación.*– Deberá incluir: a) el título del trabajo en español y después en inglés; b) el nombre y uno o dos apellidos de cada autor, con el grado académico más alto y la afiliación a una institución; c) el nombre del departamento/s e institución/es responsables; e) el nombre, la dirección y el e-mail del autor responsable; f) mención opcional de que el trabajo ha sido presentado en algún congreso, lugar y fecha; g) manifestación de cualquier interés financiero de los autores en el producto, equipamiento o proceso del que trate el trabajo o de la competencia o de cualquier ayuda económica recibida por alguna compañía implicada en el trabajo. Finalmente se escribirá: «El autor/es certifica/n que este trabajo no ha sido publicado ni está en vías de consideración para publicación en otra revista. Asimismo, transfiere/n los derechos de propiedad (copyright) del presente trabajo a la Sociedad Canaria de Oftalmología» firmando por orden los autores.
6. *Resumen y palabras clave.*– Deberá tener una versión española y una inglesa de idéntico contenido con una extensión no superior a 250 palabras para los artículos originales indicando Objetivo, Métodos, Resultado y Conclusiones; y de 100 palabras para las comunicaciones cortas indicando Objetivo/método, Resultados/conclusiones (o bien Caso clínico, Discusión). Debajo de cada versión del resumen se identificarán hasta 5 palabras clave.
7. *Bibliografía.*– Se ordenará y numerará por su orden de aparición en el texto. Para las citas se debe seguir el estilo Vancouver, el usado por la NLM (National Library of Medicine) en el Index Medicus – PubMed.
8. *Ilustraciones: Tablas, gráficos e imágenes.*– El número de éstos deberá limitarse a los fundamentales. Las fotografías en color para la edición impresa correrán a cargo del autor/es. Las leyendas de las ilustraciones deben aparecer también en el punto 5 del archivo. Las imágenes deberán acompañarse como ficheros independientes (jpeg, tiff) debidamente numeradas.
9. *Caracteres de imprenta.*– Sólo se admitirán en el texto los estilos de los caracteres de imprenta cursiva y negrita.
10. *Examen de manuscritos.*– Los trabajos, una vez recibidos, pasarán al comité editorial y al revisor asignado para informe.
11. *Revisiones.*– Deberán devolverse, debidamente corregidas, en el plazo que haya determinado el comité editorial. Pasado este plazo sin recibirse, el trabajo puede perder su turno de publicación.

¿POR QUÉ TOPCON?

Tranquilidad y confianza



- ✚ **MADE IN JAPAN:** tecnología y componentes de alta calidad y fiabilidad.
- ✚ **AMPLIO PORTFOLIO:** gama de producto completa.
- ✚ **100% TOPCON SIN INTERMEDIARIOS:** I+D, fabricación, ventas, instalaciones y mantenimiento.
- ✚ **GRAN COBERTURA EN TODA ESPAÑA:** tenemos personal y oficinas en toda el área geográfica.
- ✚ **SHOWROOM:** sala para demostraciones y formación presencial.
- ✚ **SERVICIO POST-VENTA PREMIUM:** contamos con el mayor número de técnicos expertos en reparación y mantenimiento.
- ✚ **SALA BLANCA ÚNICA en ESPAÑA:** reparaciones in situ.
- ✚ **GARANTÍA Y PLANES DE MANTENIMIENTO:** consúltenos.
- ✚ **TOPCON UNIVERSITY:** cursos on-line para formación de productos y especialistas de producto para formaciones personalizadas.

Topcon Europe Medical B.V.
Sucursal en España
934734057 | medica@topcon.com
topconhealthcare.eu/es_ES

 **TOPCON Healthcare**



Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología

2024

Publicación anual

N.º 35

Índice

EDITORIAL

El Profesor Juan Murube del Castillo. *In memoriam*
Manuel González de la Rosa..... 1

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Horner de origen neoplásico
Horner's syndrome caused by neoplasm
Reyes Gallardo L, Jonay Acosta M, López D, Arteaga Henríquez C..... 5

Tratamiento de la insuficiencia limbar tras quemadura química grave mediante técnica modificada de SLET (trasplante simple de células epiteliales limbares) y posterior queratoplastia penetrante. Serie de tres casos
Treatment of limbal stem cell deficiency after severe chemical burn with a modified SLET (simple limbal epithelial transplantation) technique and followed by penetrating keratoplasty. Series of three cases
Arteaga Henríquez C, Angel Pereira D, Sánchez-Gijón González-Moro M, Reyes Gallardo L, López Delgado D, Rodríguez Marrero S, Heredia Frías A, González P, Tapia Quijada H..... 11

De la midriasis congénita bilateral a la aniridia en mosaico. A propósito de un caso
From bilateral congenital mydriasis to mosaic aniridia. A case report
Falcón Roca R, Gutiérrez Partida B, Valls Ferrán I, Blanco Calvo N, Martín Villaescusa C..... 19

Tratamiento del linfoma linfocítico orbitario de células pequeñas con rituximab intralesional. A propósito de un caso
Treatment of orbitary small cell lymphocytic lymphoma with intralesional rituximab. A case report
Rodríguez Cruz D, Rutllan Civit JJ, Peñate Santana H, Combarro Túñez M, Cáceres Herrera N, Alemán Pérez A, Alonso Pons V, Benítez Suárez R, Santana Artilés C, Suárez Medina D, Prat Oriol B..... 23

Povidona yodada al 0,6% en el tratamiento de una queratitis recurrente por virus herpes: Reporte de un caso
Povidone iodine 0.6% in the treatment of a recurrent keratitis by herpes virus keratitis: Case Report
Abreu-Reyes JA, Durán Carrasco O, Md, Abreu-González R..... 27

ARTÍCULOS ORIGINALES

Asociación entre inflamación ocular y esclerosis múltiple. Un estudio descriptivo con pacientes del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Association between ocular inflammation and multiple sclerosis. A descriptive study with patients treated at Nuestra Señora de Candelaria University Hospital
Méndez Morales JI, Rodríguez Gil R, Durán Carrasco O, Fabelo Hidalgo I, Gil Rodríguez MA..... 33

Identificación de biomarcadores mediante tomografía de coherencia óptica e inteligencia artificial en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular
Identification of biomarkers using optical coherence tomography and artificial intelligence in patients with neovascular age-related macular degeneration
Quezada Peralta G, Posa K, Prat Oriol B, Abreu González R..... 39

REVISIONES

Inteligencia artificial y su uso en la Oftalmología. Revisión literaria
Artificial intelligence and its use in Ophthalmology. Literature review
Prat Oriol B, Abreu González R..... 45

<p>Actualización del abordaje médico-estético y quirúrgico de los xantelasmas palpebrales <i>Update of the medical-aesthetic and surgical approach to eyelid xanthelasma</i> Gómez Perera S, Medina Mesa E, De Armas Ramos E, Fernández Tresguerres F</p>	53
<p>Ventajas e inconvenientes de los biosimilares en Oftalmología. Revisión bibliográfica <i>Advantages and disadvantages in ophthalmology's biosimilars. Review</i> Peñate Santana H, Alonso Pons V, Alemán Pérez A, Cáceres Herrera N, Rodríguez Cruz D, Benítez Suárez R, Santana Artilles C, Suárez Medina D</p>	61
<p>Corioretinopatías inflamatorias: síndromes de puntos blancos <i>Inflammatory chorioretinopathies: white dot syndromes</i> Trawally Flores A, Bernal Montesdeoca LI, Rodríguez Melián L, Benítez Suárez R, Espinoza González JP, García García ÚD, Batista Perdomo D</p>	71
<p>Serie de casos de macroaneurismas arteriales retinianos sintomáticos tratados con ranibizumab <i>Series of cases of symptomatic retinal arterial macroaneurisms treated with ranibizumab</i> Rodríguez Marrero S, Tapia Quijada HE, Sánchez García MF, Alva Teza MS</p>	79
<p>Manifestaciones oftalmológicas en la Enfermedad de Danon: revisión de la bibliografía y reporte de un caso <i>Ophthalmic manifestations of Danon Disease; bibliographic review and case report</i> Fabelo Hidalgo I, Rodríguez Gil R, Méndez Morales JI, Gil Hernández MA</p>	87
<p>La Neumoretinopexia en el desprendimiento de retina regmatógeno. Revisión de la bibliografía <i>Pneumatic retinopexy in rhegmatogenous retinal detachment. Comprehensive review</i> Valls Alonso P, Rodríguez Melián LJ, Olivera M, Guedes Guedes II, Herbello Rodríguez I, Sola La Serna E, Fernández Combarro S, Cabrera López F</p>	93
<p>Síndrome de Susac: descripción de una serie de casos en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria <i>Susac Syndrome: description of cases series at Nuestra Señora de Candelaria University Hospital</i> Rodríguez Gil R, Miranda Cabrera MJ, Méndez Morales I, Pinto Herrera C, Durán Carrasco O, Fabelo Hidalgo I, Gil Hernández MA</p>	103
OPINIÓN DEL EXPERTO	
<p>Implementando la inteligencia artificial en práctica clínica diaria <i>Implementing Artificial Intelligence in Everyday Clinical Practice</i> Abreu González R</p>	111
<p>Fe de erratas</p>	113

El Profesor Juan Murube del Castillo.

In memoriam

MANUEL GONZÁLEZ DE LA ROSA

Enero de 2024

No es fácil explicar porque algunas personas poseen «aura» y otras no, pero el Prof. Juan Murube del Castillo sin duda la poseía. Podríamos decir que, en su caso, se trataba de la emanación de una fuerza interior que difundía hacia el entorno para hacerse fácilmente perceptible. Se manifestaba por una firme seguridad y una gran confianza, las cuales transmitía espontáneamente como clínico, como docente y como persona.

Había nacido en Gijón, el 9 de noviembre de 1934. Cursó la carrera de Medicina en Sevilla, la militar en Toledo, Madrid y Zaragoza y aprendió la especialidad con el Prof. Pérez Llorca y como becario en Nueva York en la clínica del Dr. Ramón Castroviejo.

Vino a Las Palmas como médico militar, razón por la que comenzó también sus visitas al Sahara. Pronto llegó a tener una intensa actividad privada, acompañado por el Dr. José Ángel Cumplido, cuyo recuerdo supo perpetuar, después de su fallecimiento prematuro, instaurando el premio que lleva su nombre.

En 1971, abandonó generosamente Gran Canaria cuando el Prof. Miguel Guirao, catedrático de Anatomía de Granada, fue nombrado Decano Comisario para poner en marcha la Facultad de Medicina de La Laguna. Guirao ofreció a algunos destacados profesionales de las islas con inquietudes, incorporarse a la carrera universitaria uniéndose a aquel claustro inicial. El Profesor Murube activó en ese momento la realización de su tesis doctoral sobre embriología ocular, abandonó la comodidad de su plaza de Las Palmas y se incorporó al Hospital General y Clínico de Tenerife que abría en ese momento sus puertas, como jefe de su Servicio de Oftalmología.

Sus primeros fichajes fueron el Dr. David del Rosario, que había terminado su especialidad en Cádiz y el Dr. Antonio Ojeda. Sergio, como enfermero y Margarita como auxiliar,

completaban el limitado personal de aquel embrión de Servicio. Yo asistía asiduamente a su actividad hospitalaria como alumno voluntario, porque me sentí inmediatamente atraído por las brillantes clases de aquel peculiar profesor. Por ello, en quinto curso, me decidí a elegir una especialidad en que no había pensado.

Siendo alumno acompañé a Juan al Sahara en varias ocasiones, y allí tuve mis primeras experiencias en cirugía de los párpados, preparé mi tesina antes de terminar la carrera, sobre la visión cromática de los saharauis, y no podré olvidar nunca el revuelo militar que se formó el día que atentaron contra Carro Blanco. En 1974, a la semana siguiente de terminar la carrera, me incorporé al Servicio junto con Rodrigo Martín, como primeros re-



El Prof. Juan Murube del Castillo.



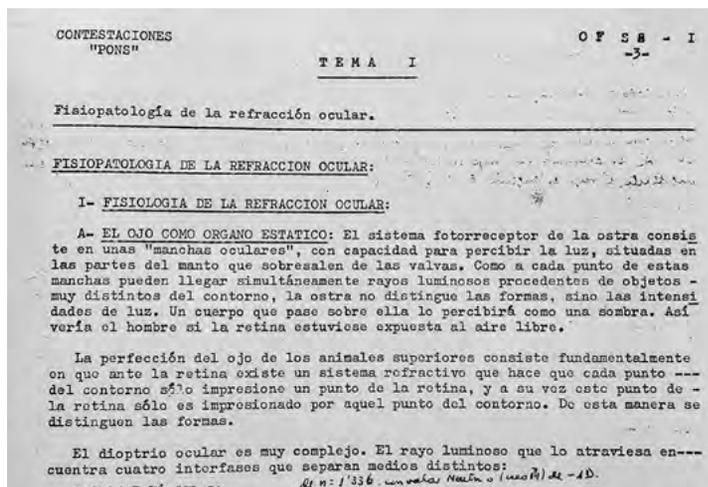
Libro de divulgación sobre Tracoma.

sidentes, y en los años siguientes lo hicieron Miguel Ángel Serrano, José Aguilar y Diego Bethencourt.

Fueron años de gran actividad para el profesor Murube, auxiliado siempre por el apoyo incondicional de Luchy, su esposa. En Tenerife nació alguno de sus hijos, fue el promotor de la fundación de la Sociedad Canaria de Oftalmología, organizó sus primeros congresos y continuó manteniendo la Oftalmología de las islas ligada al, por aquel entonces, Sahara Español. Allí realizó varias campañas de detección de tracoma, de la que es muestra un pequeño libro de divulgación que editó en árabe y español. Promovió campañas de detección de patología ocular en La Gomera y el Hierro, accedió a su primera plaza de Profesor Adjunto de Universidad y comenzó la redacción de su obra monumental sobre las bases de la Dacriología.

Situó a nuestra Sociedad en el camino de la difusión de la Ciencia, fundando y editando los Archivos de la Sociedad Canaria de

Primera página de texto de las Contestaciones «PONS», 1971.



Oftalmología, y luchó de forma tenaz y eficaz por la dotación de un Servicio que fue pionero en España en la realización de diversas técnicas quirúrgicas, como la trabeculectomía anti-glaucomatosa y, por supuesto, la cirugía de las vías lagrimales. Además, con ese carisma que tenía su personalidad, adquirió de forma inmediata fama de gran profesional en la sociedad tinerfeña, siendo elegido Miembro Numerario de la Real Academia de Medicina de Canarias.

Posiblemente lo que más podemos destacar sus alumnos, además de sus enseñanzas en el terreno de la Oftalmología, es la generosidad. El profesor Murube nos estimulaba continuamente y nos promocionaba siempre que le resultaba posible: dándonos responsabilidad en la clínica y en la cirugía a medida que adquiríamos seguridad, haciéndonos colaborar en sus trabajos o incluso considerándonos casi como parte de su propia familia. Eso sí, solía afirmar «hay que ayudar a quien se ayuda». No admitía el parasitismo, pero si nos veía dispuestos a aprender y colaborar, se esforzaba en empujarnos para ir cada vez más y más adelante.

En el aspecto profesional le debo casi todo. Me ayudó de tal manera que, ya siendo residente, ocupé inmerecidamente y de forma interina, una plaza de profesor. Me permitió acompañarle a todas sus oposiciones universitarias, ayudándome a formarme como docente. Finalmente me pidió que le acompañase a Madrid cuando obtuvo la plaza de Jefe de Servicio del Hospital Ramón y Cajal. Obtuve por oposición el puesto de Jefe de la Sección de Glaucoma y ello condicionó la orientación del resto de mi vida profesional.

Las circunstancias y la burocracia de nuestro país le llevaron a algunas situaciones verdaderamente singulares. En aquél momento se pretendía que el Ramón y Cajal fuese Hospital Clínico de la Universidad de Alcalá de Henares, pero no fue así. El caso es que se vio obligado a pedir la excedencia en la Cátedra para mantener la Jefatura de Servicio. Años más tarde se adscribió el Hospital a la Universidad y las plazas resultaron compatibles. Curiosamente nuestra legislación obliga al profesor en excedencia a volver a opositar para reincorporarse o, lo que es lo mismo, no existe realmente tal derecho a la excedencia. Muy pocos saben que esta situación obligó a Juan Murube a opositar de nuevo a Cátedra.



Uno de los primeros congresos de la Sociedad Canaria de Oftalmología.

Una oposición que se llevó con bastante discreción y que me llevó a una de las posiciones más absurdas que he tenido en la vida, porque fui el secretario del tribunal que juzgó la «idoneidad» de mi maestro. Una de esas escenas ridículas, propias de nuestro país, que podría incorporarse perfectamente a una película de Berlanga.

Juan era un enciclopedista de la Oftalmología, si se me permite emplear esta definición para explicar su afán por un conocimiento universal de la disciplina. El 1970 publicó tres tomos (643 páginas divididas en 59 temas) con la justificación de ayudar a preparar las oposiciones a Facultativos del Seguro Social de Enfermedad. Pero era mucho más que eso. Eran un extraordinario compendio de los conocimientos de la Oftalmología de la época. Unas copias, llena de anotaciones cuyas originales, fueron mis libros de cabecera como residente, y las conservo como un tesoro. Son una auténtica maravilla escrita a máquina, pero con una enorme pulcritud y capacidad didáctica, que sorprendentemente compensaba la ausencia de imágenes, condicionada por las limitaciones que imponía su modelo de edición.

Para mejor explicar mi definición de aquellos libros he fotografiado la primera de sus páginas, que empieza con la siguiente frase: «El sistema fotorreceptor de la ostra consiste en unas manchas oculares, con capacidad para percibir la luz....».

Y es que, contrariamente a los usos actuales, Juan me enseñó que para ser oftalmólogo tenía que conocer la filogenia, embriología, fisiología, óptica, histología.... etc del sistema

visual. No solo aprender a operar cataratas. Cuando muchos colegas han abandonado actualmente hasta la experiencia en refracción, recuerdo que Juan tenía en la sala de Sesiones Clínicas del Ramón y Cajal un muñeco de papel, cuya cabeza era el agujero estenopeico de una caja de lentes. Lo tenía ahorcado, colgado del dintel de la puerta, para recordarnos que había que evaluar la mejor agudeza visual del paciente con la graduación óptima, en cada momento, y no limitarse a estimar aproximadamente su capacidad visual.

Otro magnífico ejemplo de su perfeccionismo en este aspecto fue su «Dacriología Básica». La Sociedad Española de Oftalmología le había encargado una ponencia general sobre el tema, pero su afán de ser minucioso y perfeccionista le llevó a abordar el proyecto con tal exhaustividad que solo pudo abarcar las bases de su conocimiento. ¡Pero con que

Plantilla inicial del Servicio de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal, 1978.





Miembro de Honor de la Sociedad Canaria de Oftalmología.

amplitud y precisión! Recuerdo que llenaba estanterías y paredes enteras con las copias de los trabajos que iba reuniendo. Y cada uno de ellos le llevaba a buscar sus fuentes originales en las citas que contenía. Superando las dificultades de la época, aprovechaba sus viajes por el mundo para visitar bibliotecas y volvía cargado de nuevas separatas para la colección. Así culminó un trabajo, que si bien no llegó a abarcar todo lo que se había propuesto inicialmente, era tan completo, que se convirtió en la fuente principal de conocimientos sobre el tema, y lo promocionó como uno de los principales líderes mundiales de esta disciplina.

Son innumerables los títulos, premios y honores que acumuló a lo largo de su vida, de los que cabe destacar la Presidencia de la Sociedad Española de Oftalmología (2003-2007) y de la Sociedad Mundial de Dacriología (1993-1996 y 2005-2008).

Pero como no hay personalidad perfecta, su faceta como investigador no tuvo la misma brillantez, quizás porque no la afrontaba con la idéntica paciencia. Y no es que estuviese falto de ideas ingeniosas. Sus intentos de corregir el ojo seco con trasplantes glándula lagrimal, o con reservorios (el Dacrioljibe) o bien su modificación del tubo de Jones para posibilitar el drenaje lagrimal, no llegaron a madurar. Fui testigo de una anécdota que ilustra la ansiedad con la que afrontaba estos proyectos: En una temporada recogía lágrimas con tubos capilares, para analizar si existían diferencias de composición según su origen (irritación, falta de drenaje, emotividad etc...). Un día una paciente comenzó a llorar

en la consulta, recordando la muerte de su padre, y Juan no pudo reprimirse para interrumpir el duelo buscando a toda prisa un capilar para tomar una muestra, con la consiguiente sorpresa de la paciente.

Y es que Juan podría calificarse de cualquier manera menos como pusilánime. Afrontaba todo con una vitalidad y energía que frecuentemente le llevaba a situaciones límite. Paracaidista en su juventud, tenía un ángel de la guarda que le acompañó fielmente gran parte de su vida. Viajar con él como conductor era una aventura de alto riesgo, y esta actitud le llevaba a situaciones peculiares de las que salía siempre sorprendentemente bien parado. Recuerdo una ocasión en la que, obligado por las circunstancias y durante un corto periodo de tiempo, simultaneaba su puesto de Tenerife con el de Madrid y la Cátedra de Zaragoza (no existía Ley de Incompatibilidades). Llegó *in extremis* al viejo aeropuerto de Barajas y dejó el coche abierto frente a la puerta. Cuatro días más tarde, cuando regresó de Tenerife, allí estaba su coche y su contenido. Supongo que todo el que se lo encontró imaginó que estaba en una situación provisional, con su dueño en las proximidades. ¡También eran otros tiempos!

Su actitud de llegar al límite, le llevó a correr maratones hasta una edad muy avanzada, afición que terminó el día en que su ángel de la guarda dijo «hasta aquí hemos llegado». En uno de estos maratones las válvulas de su corazón no resistieron y aquello acabó en una cirugía de urgencia, de la que nunca se recuperó del todo.

En sus últimos años sufrió las consecuencias de aquel incidente. En una ocasión lo encontré, solo, sentado en la terraza de un bar de Málaga, los días previos a un congreso, y no me reconocía. Por ello, lamentablemente no pude acompañarle los últimos años de su vida, como me consta que también le ocurrió o muchos otros amigos, alumnos y colaboradores. Juan se había apagado.

En Sevilla, el 9 de enero de 2024 la vida terminó por abandonarle, aunque seguirá estando con nosotros el recuerdo imborrable de una personalidad que marcó nuestras vidas. Con sus virtudes y sus defectos, pero con un saldo enormemente positivo en su conjunto, porque nos sabemos impregnados para siempre de su carácter, de sus enseñanzas y de su amistad.

Adiós y hasta siempre, Maestro.

Síndrome de Horner de origen neoplásico

Horner's syndrome caused by neoplasm

REYES GALLARDO L¹, JONAY ACOSTA M², LÓPEZ D¹, ARTEAGA HENRÍQUEZ C¹

RESUMEN

Caso Clínico: Se presenta el caso de una paciente de 56 años, que debuta con Síndrome de Horner derecho. Como antecedente quirúrgico, se realizó, hace 32 años, tiroidectomía subtotal por bocio tiroideo. En prueba de imagen se manifiesta masa mediastínica. Tras Tiroidectomía total derecha se informa como Hiperplasia multinodular de tiroides.

Discusión: El síndrome de Horner tiene como origen la interrupción del tracto oculosimpático debido diferentes etiologías. Tras su diagnóstico es necesaria la realización de pruebas de Neuroimagen y test de colirios para determinar su causa. Su pronóstico depende directamente de la etiología y de la efectividad del tratamiento recibido.

Palabras clave: Síndrome de Horner, Bocio multinodular, Tiroidectomía.

SUMMARY

Clinical Case: We present the case of a 56-year-old female patient, who presents with right Horner's syndrome. As surgical history, 32 years ago, subtotal thyroidectomy was performed due to thyroid goiter. Imaging test showed mediastinal mass. After right total thyroidectomy it was reported as multinodular thyroid hyperplasia.

Discussion: Horner's syndrome is caused by the interruption of the oculosympathetic tract due to different etiologies. After its diagnosis it is necessary to perform neuroimaging tests and eye drops tests to determine its cause. Its prognosis depends directly on the etiology and the effectiveness of the treatment received.

Keywords: Horner's syndrome, multinodular Goiter, thyroidectomy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Horner (SH), definido clásicamente por la presencia de la combinación de los signos clínicos, ptosis, miosis y anhidrosis, tiene como origen la interrupción del

tracto oculosimpático debido diferentes etiologías, como pudieran ser la tumoral, traumática, iatrogénica y la vascular. Tras su diagnóstico es necesaria la realización de pruebas de neuroimagen que incluya la revisión de todo el trayecto del tracto oculosimpático, in-

¹ Residente de oftalmología.

² Especialista de Área en oftalmología.
Hospital Universitario de Canarias.

Correspondencia:

Luis Reyes Gallardo

Calle Fermín Morín, urbanización Princesa Guayarmina, portal 2/7.º - A, Santa Cruz de Tenerife, 38007.

luisreyesgq@gmail.com

cluyendo la valoración del ápex pulmonar y test de colirios para determinar su causa. Su pronóstico depende directamente de la efectividad del tratamiento recibido. Se presenta el caso de una paciente que debuta con SH, como primera manifestación de bocio multinodular, etiología muy poco habitual dentro de este cuadro clínico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de 56 años, con antecedente alérgico de probable hipersensibilidad al yodo, con hábito tabáquico activo de unos 3-4 cigarrillos diarios desde hace 40 años aproximadamente y con antecedente quirúrgico, a la edad de 24 años, de tiroidectomía subtotal por bocio tiroideo, actualmente en tratamiento diario con levotiroxina 100 µg de lunes a viernes y 88 µg sábados y domingos, que acude al servicio de urgencias por ptosis palpebral derecha leve de unos 8 meses de evolución aproximadamente.

Durante la exploración médica se confirma presencia de ptosis palpebral derecha leve presentando una hendidura palpebral vertical de 7 mm aproximadamente asociada a anisocoria a expensas de miosis, de un 1,5 mm, ipsilateral. No se observa anhidrosis

o hiperemia facial ni heterocromía del iris. La paciente niega manipulaciones cervicales, traumatismos, cefalea o carotidinia recientes. El resto de la exploración médica resulta anodina. Se solicitan radiografía de tórax, evaluación oftalmológica y resonancia magnética encefálica además de angio-resonancia de troncos supraaórticos arteriales (TSA) y short-tau inversion-recovery (STIR), con secuencia de supresión grasa para evaluar con mayor precisión área vascular carotídea.

Como resultado de los estudios de neuroimagen, se informa de la presencia de un gran bocio nodular a expensas de lóbulo derecho con crecimiento endotorácico con unas medidas aproximadas de 11,1 cm x 5,2 cm en eje transversal y 15 cm en eje cefalocaudal. Esta masa mediastínica de gran tamaño condiciona un importante desplazamiento traqueal izquierdo desde el nivel cervical con consecuente estenosis de la luz traqueal. No se demuestran adenomegalias laterocervicales ni supraclaviculares. De la misma forma no se detectan consolidaciones o nódulos sospechosos en parénquima pulmonar. Todo ello orienta hacia la sospecha de un crecimiento tumoral altamente sugestivo de origen tiroideo. Durante la exploración oftalmológica se objetivó una agudeza visual corregida que alcanzaba la unidad en ambos ojos además de una exploración en lámpara de hendidura y fondo de ojo anodinas. Partiendo de una miosis de un 1,5 mm en Ojo derecho asociada a un diámetro pupilar de 2,5 mm en ojo izquierdo se realizó estudio de anisocoria con instilación de colirios de apraclonidina, alcanzando valores aproximados de 4,5 mm y 5 mm respectivamente y fenilefrina, registrando en esta ocasión la inversión midriática con 6,5 mm y 6 mm, por tanto, se obtiene en ambos casos una respuesta midriática de la pupila afecta.

Por tanto, estos hallazgos oftalmológicos son compatibles con un SH de localización postganglionar, es decir, correspondiente a afectación patológica de la tercera neurona, congruente con la etiología sugerida por las pruebas de neuroimagen. Tras tiroidectomía total derecha se confirma la presencia de hiperplasia multinodular de tiroides. Pasado un año de la intervención quirúrgica, la paciente acude a revisión sin variación en el cuadro clínico neurooftalmológico. Se considera que

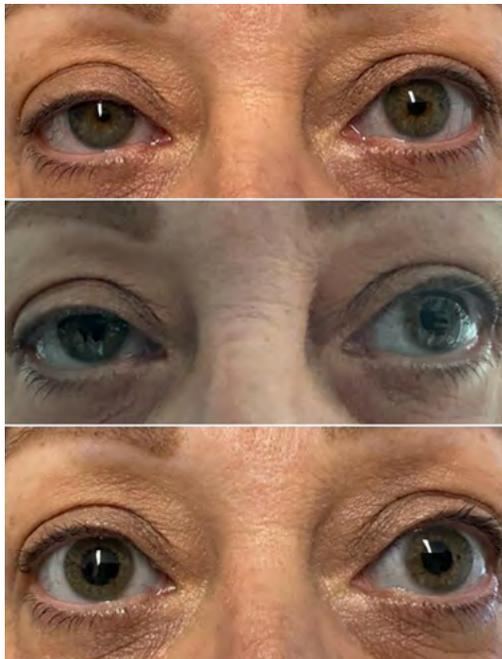


Fig. 1: Resultados de la diagnosis mediante colirios: De arriba abajo, el cuadro clínico inicial, reactividad pupilar tras instilación de apraclonidina 5 mg/ml y finalmente la reactividad pupilar tras instilación de colirio de fenilefrina 100 mg/ml.

la paciente padece un daño persistente neurológico manifestado como un SH crónico.

DISCUSIÓN

Clásicamente, el SH ha sido definido como presencia simultánea de ptosis leve, miosis y anhidrosis. La ptosis se produciría por la afectación neurológica de la inervación del músculo de Müller, por otro lado, la ausencia de antagonismo en la musculatura pupilar favorecería la activación constante de la constricción del esfínter pupilar desencadenaría la miosis observable clínicamente. Finalmente, en el caso de que la localización de la lesión se situara por debajo del ganglio cervical superior se registraría afección de las fibras localizadas en la carótida externa y de forma consecuente se podría observar anhidrosis ipsilateral (1).

El SH tiene como origen la afectación del tracto oculosimpático debido diferentes etiologías, dentro de las mismas podríamos encontrar un amplio abanico de posibilidades.

En el caso del Horner congénito podemos definir una frecuencia aproximada de 1 de cada 6.250 nacimientos. En torno a un 65% de estos casos, definidos como congénitos, están asociados a traumatismos perinatales o intervenciones quirúrgicas con potencial afectación neurológica (2). La etiología tumoral se ha reportado con diferentes porcentajes (8%-23%), siendo el Neuroblastoma la etiología tumoral más frecuente (66%) (2-6), sin embargo, se estima que tan solo el 2,2% presenta como síntoma inicial el SH (2). Además de ello, se ha asociado, como etiologías excepcionales a posibles malformaciones vasculares e infecciosa como el síndrome de varicela congénita (5,7).

En el caso de los adultos, se ha llegado a definir la causa tumoral como la etiología más frecuente (13%), seguida de la cefalea en racimo (12%) y la iatrogénica (10%). Dentro de las etiologías tumorales el adenoma tiroideo, etiología que identificaríamos como más cercana al bocio tiroideo, representaría el 10% aproximadamente (8). Como ejemplos de complicación iatrogénica infrecuente encontraríamos el SH en el bypass coronario (9,10), con una incidencia del 0,2%-7,7% y la disectomía y fusión cervical anterior en torno al 0,6% (11).

Nunca debemos olvidar que el SH puede ser reflejo otros síndromes, como la disección de la carótida interna, asociada en un 33% al SH (9,12).

Algunos ejemplos excepcionales serían las causas vasculares de origen central, como el síndrome de Walleberg, lesiones desmielinizantes centrales, lesiones del plexo braquial inferior, patología del seno cavernoso, la tiroiditis de Riedel, la tiroiditis de Hashimoto y el adenoma tiroideo (13). En algunas ocasiones el cuadro clínico se acompaña de otros signos clínicos que podrían contribuir a una sospecha diagnóstica altamente sugestiva como pudiera ser la elevación leve del párpado inferior, la parálisis de cuerdas vocales, la heterocromía del iris o la presencia de carotidinia en el caso de las disecciones o trombosis carotídeas (14,15). En otras ocasiones podemos hallar, de forma indirecta, la presencia de tumores malignos que tienen un potencial letal que comprometan la vida del paciente como pudieran ser el linfoma tiroideo o el carcinoma anaplásico tiroideo (16-18).

La inervación simpática del ojo y sus anejos se basa en el circuito neurológico de tres vías neuronales, habitualmente conocidas como primera, segunda y tercera neurona. La primera de ellas comienza en el Sistema Nervioso Central, concretamente en el hipotálamo posterolateral alcanzando la sinapsis con el centro cilioespinal Budge-Waller, el cual podemos hallar en la columna intermediolateral espinal, localizado el territorio vertebral correspondiente a C8-T2. En la mayoría de las ocasiones, la segunda neurona, a nivel de T1, se dirige hacia al tronco simpático y asciende hasta alcanzar la segunda sinapsis en el ganglio cervical superior que podemos situar entre la vena yugular interna y la arteria carótida interna. Por último y cuya afectación es causa del SH de nuestro caso clínico, aquella inervación que en la práctica clínica denominamos habitualmente como tercera neurona es en realidad la combinación de dos vías neurológicas, por un lado podríamos nombrar aquella que sigue el recorrido de la carótida externa que será responsable de la piloerección y sudoración facial y por otro podríamos hablar sobre la vía neurológica que forma un plexo alrededor de la arteria carótida interna que atraviesan la base del cráneo por medio del canal carotídeo y alcanza el seno cavernoso (19).

En diferentes ocasiones se han propuestos distintos medios diagnósticos que ayuden a elaborar un diagnóstico más preciso, entre ellos destacan la aproximación diagnóstica mediante la instilación de colirios, método usado en nuestro caso clínico. En primer lugar, de forma habitual, es posible hacer uso del colirio de apraclonidina 5 mg/ml, colirio accesible y de seguridad demostrada, que se ha aproximado a una sensibilidad del 87%, similar a la eficacia del colirio de cocaína si se realiza en las 3 primeras semanas del inicio de los síntomas. En caso de resultar positiva, es decir, que se produzca una inversión de la anisocoria original, podríamos considerar como confirmado el SH. Tras esta primera prueba es necesario realizar un periodo espera de unas 24-48 horas para llevar a cabo la segunda instilación de colirios que proporcionarían la información necesaria para localizar la lesión causante como central, preganglionar o postganglionar. En muchos casos clínicos es necesario un diagnóstico urgente debido a la posible letalidad o consecuencias graves que pudieran ocasionar en el paciente la etiología del SH a estudio por lo tanto es necesario priorizar otras estudios diagnósticos. Esta segunda valoración se lleva cabo con la instilación de colirio de fenilefrina 100 mg/ml, la cual se ha informado como igual de eficaz que otras alternativas como el colirio de hidroxianfetamina, sin embargo, resulta mucho más accesible y es causa de midriasis en el SH postganglionar debido a la hipersensibilidad consecuente de la denervación, como es en el caso clínico que nos ocupa (20).

En caso de que sospechemos que la localización de la lesión corresponde a la primera neurona es aconsejable realizar resonancia magnética cerebral y médula espinal, especialmente si el paciente presenta otros signos compatibles con patología de origen central como pueden ser las hemiparesias. En aquellos pacientes que sospechemos una afectación de segunda y/o tercera neurona es necesario la realización de un Angio-TAC por protocolo que incluya el círculo de Willis y las órbitas, hasta el nivel del arco aórtico en aproximadamente T4-T5. Su pronóstico depende directamente de la etiología y de la efectividad del tratamiento recibido, en consecuencia, es necesario definir adecuadamente y con los medios necesarios la causa subyacente que indirectamente provocaría el

SH que detectamos inicialmente. En aquellos pacientes en los que no sea posible el uso de contraste yodado se podrían plantear diferentes alternativas como la resonancia magnética con supresión grasa, como fue el caso de nuestra paciente y la angiografía por resonancia magnética mejorada con contraste de fase arterial (CEMRA) (20).

CONCLUSIÓN

El bocio multinodular tiroideo es una etiología excepcional en el conocido SH, sin embargo, al definir una afectación postganglionar es necesario tener presente su posibilidad en el diagnóstico diferencial, especialmente en aquellos casos donde existan antecedentes tiroideos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davagnanam I, Fraser CL, Miszkil K, Daniel CS, Plant GT. Síndrome de Horner del adulto: un algoritmo combinado clínico, farmacológico y de imagen. *EYE*. 2013; 27(3): 291-8.
2. Smith SJ. Incidencia del síndrome de Horner pediátrico y riesgo de neuroblastoma: un estudio poblacional. *Arco Oftalmol*. 2010; 128(3): 324.
3. Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, Wilson MC, Hogarty MD, Maris JM. Síndrome de Horner pediátrico: etiologías y funciones de los estudios de imagen y orina para detectar neuroblastoma y otras lesiones masivas responsables. *Soy J Ophthalmol*. 2006; 142(4): 651-659. e2.
4. Ryan FH, Kline LB, Gomez C. Síndrome de Horner congénito resultante de agenesia de la arteria carótida interna. *Oftalmología*. 2000; 107(1): 185-8.
5. Jeffery AR, Ellis FJ, Repka MX, Buncic JR. Síndrome de Horner pediátrico. *J AAPOS*. 1998; 2(3): 159-67.
6. Hirji N, Shouls G, Ali N. The risk of neuroblastoma in paediatric Horner syndrome-A systematic reappraisal of the literature. *Neuroophthalmology*. 2012; 36(6): 227-31.
7. George NDL, Gonzalez G, Hoyt CS. Does Horner's syndrome in infancy require investigation? *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(1): 51-4.
8. Maloney WF, Younge BR, Moyer NJ. Evaluation of the causes and accuracy of pharmacologic localization in horner's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1980; 90(3): 394-402.
9. Aldair Buckcanan Vargas, Karen Fonseca Artaiva. Horner's Syndrome: literature review. Mé-

- dico General 3 Hospital CIMA marzo. marzo de 2020; 37: 1.
10. Barbut D, Gold J, Heinemann M, Hinton R, Trifiletti D. Horner después de una cirugía de derivación de arteria coronaria. *Neurología*. 1996; 46(1): 181-4.
 11. Lubelski D, Pennington Z, Sciubba DM, Theodore N, Bydon A. Horner syndrome after anterior cervical discectomy and fusion: Case series and systematic review. *World Neurosurg*. 2020; 133: e68-75.
 12. Iorga ER, Costin D. Vascular emergencies in neuro-ophthalmology. *Rom J Ophthalmol*. 2020; 64(4): 323-32.
 13. Leuchter I, Becker M, Mickel R, Dulguerov P. Horner's syndrome and thyroid neoplasms. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2002; 64(1): 49-52.
 14. Camós-Carreras A, Fontana S, Ortiz-Pérez S. ¿Qué haría usted ante un paciente con síndrome de Horner? *Semergen*. 2018; 44(2): 131-4.
 15. Zou ZY, Yao YT. Horner syndrome caused by internal jugular vein catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 34(6): 1636-40.
 16. Pereira B, Silva T, Luiz H, Manita I, Raimundo L, Portugal J. Horner syndrome as a manifestation of thyroid carcinoma: a rare association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57(6): 483-5.
 17. Broome JT, Gauger PG, Miller BS, Doherty GM. Anaplastic thyroid cancer manifesting as new-onset Horner syndrome. *Endocr Pract*. 2009; 15(6): 563-6.
 18. Walton KA, Buono LM. Horner syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003; 14(6): 357-63.
 19. George A, Haydar AA, Adams WM. Imaging of Horner's syndrome. *Clin Radiol*. 2008; 63(5): 499-505.
 20. Harding JL, Sywak MS, Sidhu S, Delbridge LW. Horner's syndrome in association with thyroid and parathyroid disease. *ANZ J Surg*. 2004; 74(6): 442-5.

LA MEJOR SOLUCIÓN PARA CADA PACIENTE

MEDICALMIX

PASIÓN POR LA OFTALMOLOGÍA



FINEVISION e ISOPURE,
la mejor solución contra
la Presbicia y las Cataratas



MONOFOCAL PREMIUM
con visión intermedia
mejorada.



TRIFOCAL TÓRICA HIDROFÓBICA
corrige el astigmatismo
con visión de cerca,
intermedia y lejos.



TRIFOCAL con
visión de cerca,
intermedia y lejos.

MEDICALMIX

PASIÓN POR LA OFTALMOLOGÍA



Tratamiento de la insuficiencia limbar tras quemadura química grave mediante técnica modificada de SLET (trasplante simple de células epiteliales limbares) y posterior queratoplastia penetrante. Serie de tres casos

Treatment of limbal stem cell deficiency after severe chemical burn with a modified SLET (simple limbal epithelial transplantation) technique and followed by penetrating keratoplasty. Series of three cases

ARTEAGA HENRÍQUEZ C, ÁNGEL PEREIRA D,
SÁNCHEZ-GIJÓN GONZÁLEZ-MORO M, REYES GALLARDO L, LÓPEZ DELGADO D,
RODRÍGUEZ MARRERO S, HEREDIA FRÍAS A, GONZÁLEZ P, TAPIA QUIJADA H

RESUMEN

Caso clínico: Presentamos tres casos de pacientes que presentaron quemaduras químicas severas unilaterales y fueron tratados mediante una técnica modificada de trasplante simple de células del epitelio limbar (SLET) y queratoplastia penetrante diferida. En los tres casos, el SLET se realizó en un plazo aproximado de un año, sin complicaciones y con buenos resultados. Entre 6 y 12 meses más tarde se procedió a realizar una queratoplastia penetrante, cuya complicación más frecuente fue el rechazo endotelial precoz.

Discusión: El manejo de la insuficiencia limbar secundaria a quemaduras químicas severas supone un reto para el especialista en Oftalmología. La realización del SLET mediante la técnica modificada de soporte supone una alternativa a la técnica clásica, que aporta estabilidad y favorece la integración del injerto de células epiteliales limbares. En lo que respecta a la posterior rehabilitación visual, se recomienda realizar una queratoplastia de forma diferida y en ausencia de factores inflamatorios.

Palabras Clave: Quemadura química, Membrana amniótica, Insuficiencia limbar, SLET (trasplante simple de células epiteliales limbares), QPP (queratoplastia penetrante).

Hospital Universitario de Canarias

Correspondencia:
Carla Arteaga Henríquez
Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias.
Carretera Ofra S/N. 38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.
carlarteagahenriquez@gmail.com

SUMMARY

Case report: We present three cases of patients who presented with unilateral severe chemical burns and were treated using a modified technique of simple limbal epithelial transplantation (SLET) and sequential penetrating keratoplasty. In all three cases, SLET was performed within approximately one year, without complications and with good results. Between 6 and 12 months later, a penetrating keratoplasty was performed. The most frequent complication was early endothelial rejection.

Discussion: The management of limbal stem cell deficiency secondary to severe chemical burns is a challenge for the ophthalmologist. The modified technique of SLET is an alternative to the classic technique, providing stability and facilitating the integration of the limbal graft. With regard to subsequent visual rehabilitation, a delayed keratoplasty in absence of inflammatory factors is recommended.

Keywords: chemical burn, amniotic membrane, limbal stem cell deficiency, SLET (simple limbal epithelial transplantation), PKP (penetrating keratoplasty).

INTRODUCCIÓN

Las quemaduras químicas comprenden hasta un 22% de todas las lesiones oculares, siendo su incidencia mayor en hombres y suponiendo una importante causa de discapacidad visual en la población joven o laboralmente activa. Se estima que 2/3 de todas las quemaduras químicas son secundarias a álcali y, las restantes, a ácidos y alcohol (1).

Las quemaduras químicas pueden resultar, según su grado de severidad, en isquemia limbar más o menos extensa, que deriva en insuficiencia limbar y sus correspondientes complicaciones (1).

En un primer momento, se podrán observar defectos epiteliales corneales o conjuntivales, los cuales presentan en ocasiones, y dependiendo del grado de afectación del limbo (1), dificultades para su cierre, pudiendo llegar a ser persistentes en casos de afectación limbar grave (2). Inicialmente, el objetivo principal del tratamiento consistirá en el cierre de esos defectos epiteliales para, así, evitar futuras complicaciones de tipo *haze* corneal, hiperplasia estromal, leucomas, adelgazamiento corneal e incluso perforación (1). A medida que progresa la enfermedad, la insuficiencia limbar secundaria podrá determinar la aparición de conjuntivalización corneal y vascularización de la córnea (2).

Tanto el manejo de la quemadura química como de la insuficiencia limbar secundaria, dependerá del tiempo de evolución, del grado de afectación del paciente (parcial o total), de la lateralidad (unilateral o bilateral) y de su

asociación con afectación de los anejos oculares (1,2). En cuanto al tratamiento médico, se recomienda el uso de lágrimas artificiales, tetraciclinas como la doxiciclina oral y suplementos de vitamina C, los cuales favorecen la reepitelización corneal. En casos graves (grado III y IV según la clasificación de Dua), se recomienda asociar al tratamiento el colirio de suero autólogo o plasma rico en plaquetas. Ello se debe complementar con un adecuado manejo del componente inflamatorio con corticoides tópicos, de forma más limitada en presencia de defectos epiteliales extensos y, posteriormente, aumentando su dosis y frecuencia según se observe resolución de las áreas de desepitelización. En cuanto al tratamiento quirúrgico, muchos autores emplean el implante de membrana amniótica (MA) en la fase aguda de una quemadura química para favorecer la reepitelización de los defectos epiteliales y para disminuir el riesgo de simbléfaron en casos de afectación extensa de la conjuntiva (1). No obstante, el metaanálisis publicado en el año 2012 por Clare et al concluyó que esta práctica carecía de suficiente evidencia científica de alta calidad (3).

En casos de insuficiencia limbar severa, se podría plantear realizar un trasplante de células madre limbares con el objetivo de regenerar el limbo afectado y, así, favorecer la reepitelización corneal y evitar futuras complicaciones derivadas de la insuficiencia limbar. En este caso, se considera prudente demorar el momento de la intervención hasta que se haya controlado perfectamente la inflamación ocular (tras quemaduras químicas

aproximadamente 12-18 meses), y corregir previamente alteraciones de los anejos oculares preexistentes, que pudieran afectar la viabilidad del trasplante (1,4). Se han descrito numerosos tipos de trasplante de células madre limbares. Estos pueden ser de tipo autólogo (el receptor y el donante son la misma persona) o alogénico (el donante será un familiar de primer grado o cadáver). Como desventaja, este último requerirá inmunosupresión sistémica crónica. Además, existen los trasplantes conjuntivo-limbares (autoinjerto limbal conjuntival (CLAU por sus siglas en inglés) y aloinjerto limbal conjuntival (CLAL por sus siglas en inglés)) y los trasplantes meramente limbares. Este último tipo de trasplante, el cual sólo incluye limbo, puede realizarse de forma directa (trasplante simple de células del epitelio limbar (SLET por sus siglas en inglés)) o mediante el cultivo de células limbares en un laboratorio certificado para ello (trasplante de células del epitelio limbar expandidas ex vivo (CLET por sus siglas en inglés)). El CLET tendría la ventaja sobre el SLET de que no requiere grandes áreas de limbo viable, ya que será amplificado posteriormente. No obstante, el coste de intervención es mucho más elevado que en el SLET, y resulta necesario disponer de laboratorios acreditados y personal formado para dicho fin. Es por ello que el SLET ha ganado mucha popularidad en los últimos años, dado que se trata de un procedimiento relativamente sencillo, de bajo coste, sin grandes complicaciones, buenos resultados y que no requiere inmunosupresión sistémica crónica (5).

Aunque no existen protocolos estándares para decantarse por un tipo de trasplante u otro (5), en casos de afectación unilateral, se recomienda realizar un trasplante de tipo autólogo (SLET), combinado con un autoinjerto de conjuntiva (CLAU), según si existe o no afectación de anejos. En casos de afectación severa bilateral, se puede plantear realizar un trasplante de tipo alogénico con un donante cadáver o familiar de primer grado o, en su defecto, optar por una queratoprótesis de Boston (2).

Una vez realizado el tratamiento de la insuficiencia limbar y regenerado el limbo, se puede plantear realizar una queratoplastia penetrante o una queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) que tenga como objetivo la rehabilitación visual en presencia de se-

cuelas de tipo *haze* corneal, leucomas o zonas de adelgazamiento significativo (2). En este caso, es recomendable demorar la realización de la queratoplastia al menos tres meses tras el trasplante de células madre limbares para, así, favorecer la supervivencia del injerto. Cabe señalar que, aún así, este tipo de trasplantes presenta un alto riesgo de rechazo. Ante un paciente con antecedente de múltiples rechazos y alta probabilidad de nuevo rechazo, se podría plantear la opción de la queratoprótesis de Boston (1).

Presentamos tres casos recientes de pacientes con quemaduras químicas graves e insuficiencia limbar severa secundaria, cuyo manejo incluyó un trasplante de células madre limbares tipo SLET mediante una técnica modificada de soporte y una posterior queratoplastia penetrante.

SERIE DE CASOS

Caso 1

Se trata de un paciente varón de 41 años que acudió remitido desde el servicio de Urgencias tras quemadura ocular química por cal y cemento en ambos ojos, con mayor afectación en el ojo izquierdo (OI). El paciente presentaba queratitis leve en su ojo derecho (OD) sin afectación limbar. Sin embargo, en su ojo izquierdo, el paciente presentaba una desepitelización completa de la córnea con importante edema asociado e isquemia limbar 360°. Su agudeza visual (AV) era de 0,3 (Snellen) en su OD y 0,05 en su OI. Tras realizar un intenso lavado ocular y normalización del pH, se inició tratamiento médico con antibióticos y corticoides tópicos, colirio ciclopléjico, doxiciclina oral y suplementos de vitamina C. Al cabo de tres días y ante la ausencia de reepitelización del OI, se realizó recubrimiento con implante de membrana amniótica (MA) en el OI y se inició tratamiento con colirio de suero autólogo. A las dos semanas, se observó mejoría del defecto epitelial, persistiendo, no obstante, el defecto en la hemicórnea superior, así como una placa blanquecina estromal en la hemicórnea inferior. Se exploró la conjuntiva tarsal superior del OI, objetivándose fibrosis sub tarsal significativa. Se realizó exéresis de dicha fibrosis y posterior recubrimiento con MA de

conjuntiva tarsal superior y córnea en quirófano. A los 12 meses desde el accidente, el paciente presentaba una situación estable con áreas de desepitelización corneal central, insuficiencia limbar 360° y neovascularización corneal. Se realizó entonces un SLET mediante técnica modificada de soporte en OI. Consecuentemente, se produjo el cierre de los defectos epiteliales centrales y la córnea fue ganando transparencia, aunque persistían las áreas de leucomas que limitaban la visión del paciente. 8 meses después del SLET se realizó una queratoplastia penetrante en el OI con buenos resultados. A los 3 meses, el paciente presentó el primer rechazo endotelial. Se inició entonces tratamiento de la neovascularización corneal que presentaba el paciente mediante inyecciones subconjuntivales mensuales de bevacizumab (Avastin). Se observó una regresión significativa de los mismos y fue entonces cuando se optó por realizarle una nueva queratoplastia penetrante. 4 meses tras el nuevo trasplante, el paciente desarrolló un nuevo rechazo endotelial, esta vez, a pesar del tratamiento profiláctico con mofetilo (Cellcept). En esta ocasión, el rechazo endotelial se pudo contener con el tratamiento corticoideo habitual, logrando una transparencia corneal adecuada salvo en la hemicórnea inferior, pero que no afecta a eje pupilar. Actualmente, el paciente presenta una AV de 0,5 (Snellen) y el edema corneal difuso residual en la hemicórnea inferior se encuentra en resolución.

Caso 2

Se trata de un paciente varón de 80 años derivado desde centro externo por quemadura química grave en su OI 4 meses atrás. Su AV era de movimiento manos en ese momento y el paciente presentaba una insuficiencia limbar 360° con una gran placa cálcica central. 7 meses más tarde se le realizó trasplante de células madre limbares tipo SLET mediante técnica modificada de soporte en OI. Un año tras el SLET se realizó queratoplastia penetrante en el OI. Posteriormente, el paciente presentó erosiones corneales recurrentes secundarias a múltiples pestañas distiquiásicas que fueron tratadas con laserterapia. Por este motivo, el paciente desarrolló un leucoma corneal que ocupó parcialmente eje pupilar

pero mantuvo una AV de 0,3 (Snellen). 2,5 años después de la queratoplastia, el paciente hizo el primer rechazo endotelial, desarrollando edema corneal más pronunciado en su hemicórnea inferior, el cual se resolvió con tratamiento corticoideo habitual. Un año más tarde, el paciente vuelve a presentar un rechazo endotelial, el cual asocia en esta ocasión una zona de adelgazamiento esclerocorneal nasal. Se inició tratamiento corticoideo habitual y se asoció tratamiento con doxiciclina oral, suplementos de vitamina C y colirio de ciclosporina. Se realizó un despistaje de enfermedades autoinflamatorias sistémicas que pudieran ser causa del adelgazamiento esclerocorneal que presentaba el paciente, resultando el mismo negativo. El rechazo endotelial se resolvió con el tratamiento médico y la zona de adelgazamiento esclerocorneal permaneció estable. Actualmente el paciente presenta una MAVC de 0,15.

Caso 3

Se trata de una paciente mujer de 25 años remitida desde centro externo tras quemadura química con desengrasante de llantas a través de manguera de alta presión en OD tres semanas antes. En el momento de la exploración, la paciente presentaba una AV de bultos con isquemia del limbo temporal y desepitelización de la hemicórnea temporal. Se inició tratamiento médico con antibióticos y corticoides tópicos, colirio ciclopléjico, doxiciclina oral, suplemento de vitamina C y colirio de suero autólogo. Una semana más tarde y ante la persistencia del defecto epitelial, se realiza recubrimiento corneal con implante de MA. Tras ello, se observa inicio de conjuntivalización y neovascularización profunda corneal. Se inicia tratamiento de la neovascularización corneal con hasta 5 inyecciones subconjuntivales mensuales de bevacizumab subconjuntival (Avastin), resultando ello en ligera regresión de la neovascularización profunda. Aproximadamente un año después del accidente, se realiza trasplante de células madre limbares tipo SLET mediante técnica modificada de soporte con buena evolución y regeneración aparente del limbo. Tras 6 meses, se realiza queratoplastia penetrante en OD. Un mes más tarde, la paciente acude con cuadro de rechazo endotelial sin respuesta adecuada

con tratamiento habitual. Actualmente, la paciente se encuentra a la espera de una nueva queratoplastia penetrante.

DISCUSIÓN

La insuficiencia limbar que puede darse tras una quemadura química severa supone una limitación muy importante de cara a la rehabilitación visual del paciente, dado que no se le podrá ofrecer al paciente la opción de realizar una queratoplastia en presencia de un limbo disfuncional. Ello podría derivar en una pobre epitelización del injerto con el posterior desarrollo de queratitis infecciosas, *melting* corneal con mayor riesgo de perforación corneal y rechazo (4). El trasplante de células madre limbares supone una opción terapéutica atractiva que tiene como objetivo regenerar el limbo corneal para, por un lado, favorecer el cierre de defectos epiteliales persistentes y, por otro lado, permitir la posterior realización de una queratoplastia. El trasplante consiste en trasplantar células madre limbares junto a su nicho de un ojo donante a un ojo receptor (4). Según lo explicado anteriormente, se han descrito múltiples técnicas y variantes. Una de las técnicas más conocidas y practicadas es el SLET descrito por Sangwan et al (6). Según lo descrito, se debe realizar en el ojo donante una biopsia en forma de flap conjuntival con base limbar de aproximadamente 1 hora de extensión (2 x 2 mm) en limbo superior. Para ello se deberá disecar desde el área conjuntival hasta llegar al limbo y posteriormente hasta 1 mm de córnea clara con ayuda de un cuchillete de 15°. Posteriormente se reservará la biopsia limbal en una solución salina equilibrada y se pasará a trabajar en el ojo receptor. Se realizará entonces una peritomía conjuntival 360°. Previa cauterización de áreas de sangrado, se pasará a disecar posibles áreas de pannus corneal con ayuda de un cuchillete de 15°. Se colocará entonces un implante de MA con la cara epitelial hacia arriba que debe recubrir la totalidad de la superficie corneal y sus bordes deben estar posicionados bajo los bordes de la conjuntiva disecada. Se usará pegamento de fibrina (*TisseI*) para mantenerlo adherido. Después se deberá dividir el injerto de limbo en 10-12 fragmentos y posicionarlos con su cara epitelial hacia arriba sobre el implante

de MA en forma circular, comenzando por la media periferia y evitando el eje visual. Para finalizar se deberá colocar una lente de contacto terapéutica, la cual se mantendrá como mínimo una semana (4,6).

Entre las complicaciones que se pueden producir después de esta técnica de SLET destacan la hemorragia subconjuntival, la formación de un granuloma piógeno y el desarrollo de una insuficiencia limbar iatrogénica en el ojo donante, y la perforación corneal durante el momento de disección del pannus corneal, queratitis infecciosa postquirúrgica, pérdida del implante de MA y pérdida del injerto de células limbares en el ojo receptor (4).

Desde su descripción en el año 2012, el SLET ha sufrido numerosas modificaciones. Destaca la «técnica sándwich» publicada en el año 2014 por Amescua et al, quien usó un implante de MA criopreservado y englobó el injerto de células limbares en su interior, envolviéndolo con la propia MA (7). Más adelante, Hernández-Bongates et al usó una técnica similar que denominó «mini-SLET» para el tratamiento del pterygium (8). Hace unos años, Malyugin et al describieron la técnica «glue less SLET ó G-SLET», en la cual insertaban los fragmentos de injerto de células limbares en túneles cortos oblicuos u horizontales previamente creados en la periferia corneal y posteriormente posicionaban el implante de MA recubriendo la superficie corneal. Esta última técnica podría resultar útil para casos en los que no se disponga de pegamento de fibrina (9).

En los casos que presentamos, realizamos una técnica de SLET modificada. En ella obtuvimos injerto de células limbares del ojo donante según lo descrito por Sangwan et al. En el ojo receptor, procedimos de igual manera realizando una peritomía conjuntival 360° y posterior disección de áreas de pannus corneal. Posteriormente y, al contrario que en la técnica clásica descrita por Sangwan et al, posicionamos los fragmentos del injerto de células limbares directamente sobre la córnea en forma circular, evitando el eje visual y manteniéndolos adheridos con pegamento de fibrina. Finalmente, recubrimos la totalidad de la superficie corneal, incluyendo los fragmentos de células limbares con un implante de MA con su cara epitelial hacia abajo y terminamos suturando el implante de MA a los bordes conjuntivales y colocando una lente de

contacto terapéutica. En nuestra opinión, ello le confiere una mayor estabilidad al injerto, evitará su pérdida y facilitará su integración en el limbo. En nuestro centro hemos obtenido buenos resultados con nuestros pacientes, visualizando una adecuada integración del injerto y no siendo necesario repetir el SLET en ninguno de los casos. Esta variación de la técnica fue descrita recientemente por un grupo procedente de la India obteniendo buenos resultados (10).

En lo que respecta a la queratoplastia penetrante en este grupo concreto de pacientes, cabe destacar que se trata de un grupo con alto riesgo de rechazo, dado que se parte de una situación en la que el paciente ha presentado un episodio de elevada inflamación ocular y neovascularización periférica. Por este motivo, muchos autores recomiendan esperar un mínimo de tres meses tras el SLET antes de realizar la queratoplastia. En los casos que aquí describimos, realizamos la queratoplastia penetrante 8, 12 y 6 meses (media 8,7 meses) después del SLET, respectivamente. Nuestros pacientes presentaron cuadro de rechazo agudo tras 3 meses, 2 años y medio y 1 mes, respectivamente. El caso 1 y caso 3 presentaron neovascularización corneal desde el inicio de la queratoplastia, la cual fue tratada mediante inyecciones subconjuntivales mensuales de bevacizumab, observándose una regresión parcial, pero no total, de los neovasos. La única serie de casos disponible hasta la fecha de pacientes con queratoplastias penetrantes realizadas tras un SLET en el contexto de una quemadura química o térmica fue publicada por un grupo procedente de la India en el año 2018. En él describen 7 casos de pacientes a los que se les realizó un SLET y posterior queratoplastia penetrante a los $9,5 \pm 11,9$ meses. Se les realizó un seguimiento de $15,1 \pm 5,4$ meses. Durante ese tiempo, sólo uno de los pacientes presentó un episodio de rechazo agudo secundario a una queratitis infecciosa. Ellos concluyen y recomiendan demorar la queratoplastia hasta un año después del SLET para permitir un mayor aclaramiento del estroma corneal y cese total de la inflamación ocular (11). En los casos que presentamos, tanto la presencia de neovascularización corneal abundante en el momento de la realización de la queratoplastia como el menor tiempo de espera entre el SLET y la queratoplastia, pueden haber sido

factores que contribuyeran a la aparición de rechazos endoteliales de forma precoz. Consideramos necesarias series más largas de pacientes sometidos a SLET y posterior queratoplastia penetrante que incluyan un mayor tiempo de seguimiento. Ello contribuiría a revisar el manejo de este tipo de pacientes que presentan *per se* un alto riesgo de rechazo, basándonos en la evidencia científica.

CONCLUSIONES

La insuficiencia limbar secundaria a quemaduras químicas severas supone un reto para el especialista en Oftalmología. Proponemos la realización de un trasplante de células madre limbares tipo SLET mediante una técnica modificada que aporta soporte y estabilidad al injerto. En lo que respecta a la rehabilitación visual del paciente, proponemos la realización de una DALK o, en su defecto, una queratoplastia penetrante de forma diferida. Es recomendable realizar ambos procedimientos en ausencia de factores inflamatorios, esperando, en el caso de quemaduras químicas y del SLET, hasta 12-18 meses tras la exposición al agente químico y, en el caso de la queratoplastia, mínimo tres meses y hasta un año después de la realización del SLET. Se requieren más series de casos y ensayos clínicos que investiguen el adecuado manejo post-queratoplastia de este grupo de pacientes, generalmente laboralmente activos, con alto riesgo de rechazo endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soleimani M, Naderan M. Management Strategies of Ocular Chemical Burns: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2020 Sep 15; 14: 2687-2699.
2. Kate A, Basu S. A Review of the Diagnosis and Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 25; 9: 836009.
3. Clare G, Bunce C, Tuft S. Amniotic membrane transplantation for acute ocular burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 1; 9(9): CD009379.
4. Singh A, Sangwan VS. Mini-Review: Regenerating the Corneal Epithelium With Simple Limbal Epithelial Transplantation. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 28; 8: 673330.

5. Ganger A, Singh A, Kalaivani M, Gupta N, Vanathi M, Mohanty S, Tandon R. Outcomes of surgical interventions for the treatment of limbal stem cell deficiency. *Indian J Med Res.* 2021 Jul; 154(1): 51-61.
6. Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol.* 2012 Jul; 96(7): 931-4.
7. Amescua G, Atallah M, Nikpoor N, Galor A, Perez VL. Modified simple limbal epithelial transplantation using cryopreserved amniotic membrane for unilateral limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol.* 2014 Sep; 158(3): 469-75.e2.
8. Hernández-Bogantes E, Amescua G, Navas A, Garfias Y, Ramirez-Miranda A, Lichtinger A, Graue-Hernández EO. Minor ipsilateral simple limbal epithelial transplantation (mini-SLET) for pterygium treatment. *Br J Ophthalmol.* 2015 Dec; 99(12): 1598-600.
9. Malyugin BE, Gerasimov MY, Borzenok SA. Glueless Simple Limbal Epithelial Transplantation: The Report of the First 2 Cases. *Cornea.* 2020 Dec; 39(12): 1588-1591.
10. Datar SG, Godse GN. Modified Supportive Simple Limbal Epithelial Transplantation (M-SLET): A surgical technique modified for limbal stem cell deficiency. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Dec; 70(12): 4434-4437.
11. Gupta N, Farooqui JH, Patel N, Mathur U. Early Results of Penetrating Keratoplasty in Patients With Unilateral Chemical Injury After Simple Limbal Epithelial Transplantation. *Cornea.* 2018 Oct; 37(10): 1249-1254.

De la midriasis congénita bilateral a la aniridia en mosaico. A propósito de un caso

From bilateral congenital mydriasis to mosaic aniridia. A case report

FALCÓN ROCA R, GUTIÉRREZ PARTIDA B, VALLS FERRÁN I, BLANCO CALVO N,
MARTÍN VILLAESCUSA C

RESUMEN

Introducción: La midriasis congénita bilateral se caracteriza por dilatación y arreflexia pupilar. En cambio, la aniridia asocia cataratas, nistagmus, queratopatía, hipoplasia foveal y glaucoma.

Caso clínico: Presentamos una lactante con midriasis bilateral congénita arreactiva, por lo demás, con exploración oftalmológica normal. El estudio genético identificó una variante probablemente patogénica de aniridia del gen PAX6 en heterocigosis, con una frecuencia alélica del 26% (compatible con mosaicismo).

Conclusión: La midriasis congénita bilateral requiere un diagnóstico diferencial con la aniridia en el seguimiento a largo plazo, ya que muchas de las alteraciones oftalmológicas asociadas a la aniridia pueden tardar años en desarrollarse.

Palabras clave: Midriasis congénita bilateral, aniridia, mosaicismo genético.

ABSTRACT

Introduction: Bilateral congenital mydriasis consists on fixed and dilated pupil present at the time of birth. In contrast, aniridia is associated with low visual acuity, cataracts, nystagmus, keratopathy, foveal hypoplasia and glaucoma.

Case report: We present a female infant with bilateral congenital mydriasis non- reactive to light. The rest of the ocular examination was normal. The genetic study identified a probably pathogenic aniridia variant of the PAX6 gene in heterozygosity, with an allelic frequency of 26% (compatible with mosaicism).

Conclusion: Bilateral congenital mydriasis requires differential diagnosis with aniridia during long term follow-up, given that many of the ophthalmological alterations associated with aniridia take years to develop.

Keywords: Bilateral congenital mydriasis, aniridia, genetic mosaicism.

Servicio de Oftalmología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Correspondencia:
Rocío Falcón Roca
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Oftalmología.
Av. de Menéndez Pelayo, 65, 28009 Madrid. España.
rociofalconroca@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La midriasis congénita bilateral aislada se caracteriza por la dilatación y arreflexia pupilar, sin otras alteraciones oftalmológicas ni sistémicas.

La aniridia está causada por mutaciones heterocigotas del gen PAX6 o regiones reguladoras asociadas que producen una proteína PAX6 insuficiente, lo que conlleva una alteración del desarrollo ocular. Por ello la aniridia afecta no sólo al iris como la midriasis congénita bilateral, sino también a la córnea, ángulo iridotrabecular, cristalino, retina y nervio óptico (1).

El presente artículo subraya la dificultad del diagnóstico diferencial inicial de estas entidades en pacientes pediátricos y la importancia del estudio genético y de una exploración oftalmológica completa.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una lactante de dos meses con midriasis bilateral congénita. El embarazo fue controlado y el parto eutócico y no instrumentado. La exploración física sistémica al nacimiento fue normal. No hubo antecedentes familiares de interés ni exposición a agentes midriáticos.

En la exploración oftalmológica en consulta, presentó ortotropía sin nistagmus. No realizó fijación ni seguimiento de luz ni objetos. Destacó la midriasis bilateral arreactiva a la luz y sensible a la instilación de una gota de pilocarpina al 2%. La refracción sin fármacos reveló: $-1,00 -2$ a 3° dioptrías en ojo derecho y $-0,75, -2,75$ a 18° dioptrías en ojo izquierdo. La biomicroscopia del segmento

anterior y la funduscopia fue compatible con la normalidad. La presión intraocular fue de 16 mmHg en ambos ojos.

Se realizó estudio sistémico con exploración física, ecografía transfontanelar y abdominal, electroencefalograma, potenciales evocados visuales y electrocardiograma, sin hallazgos de interés. El estudio genético identificó la presencia en heterocigosis de la variante probablemente patogénica de aniridia c.140A>T (p.Gln47Leu) del gen PAX6, con una frecuencia alélica del 26% (compatible con mosaicismo).

DISCUSION

La aniridia es una enfermedad poco frecuente, a menudo bilateral, que se caracteriza por la ausencia parcial del iris. Suele asociar disminución de la agudeza visual, cataratas, nistagmus, queratopatía, hipoplasia foveal y glaucoma.

Por su posible asociación sistémica al síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias y retraso mental) o de Gillespie (aniridia, ataxia cerebelosa y oligofrenia), es importante remitir a estos pacientes a pediatría para que puedan descartar estos síndromes, como en el caso de nuestra paciente con pruebas funcionales y de imagen (2).

Ante la sospecha de una aniridia, se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con midriasis congénita bilateral como son la midriasis congénita aislada, la midriasis congénita hereditaria, la pupila tónica de Addie, la parálisis bilateral congénita del tercer par craneal, el síndrome de Parinaud, y los casos secundarios a tra-



Fig. 1: Fotografía de segmento anterior de ojo derecho y ojo izquierdo.

matismo, encefalopatías severas neonatales (en especial la encefalopatía hipóxico-isquémica), infección (rubeola, sífilis) o fármacos (3).

La midriasis congénita aislada se caracteriza por pupilas fijas y dilatadas al nacer sin otros signos oculares. La agudeza visual está conservada y no asocia alteraciones sistémicas. Se produce por una disminución de la producción o sensibilidad colinérgica del esfínter del iris. Las pupilas son midriáticas y con mínima respuesta a la luz, aunque sí pueden responder a la instilación de pilocarpina.

La midriasis congénita hereditaria es una aplasia congénita del esfínter del iris. Tiene una herencia dominante ligada al X con letalidad para el varón, sin embargo aún no se ha identificado el gen patogénico. Las pupilas demuestran una respuesta anómala a agentes farmacológicos.

La pupila tónica de Adie ocurre por una denervación posganglionar de las neuronas del ganglio ciliar, resultando en unas pupilas midriáticas con poca motilidad. Suele ser idiopática aunque también puede producirse por infección vírica (virus varicela zóster, entre otros) o bacteriana. Se caracteriza por una respuesta de constricción del esfínter del iris lenta y segmentaria a la luz, mala visión de cerca, ausencia del reflejo consensual. Se conserva la respuesta ante el estímulo de convergencia y a la instilación de concentraciones bajas de pilocarpina, por denervación del iris.

En la parálisis bilateral del tercer par craneal se produce una lesión de la inervación parasimpática ocular con midriasis y reflejos fotomotores ausentes. Afecta a la motilidad del recto superior, inferior y medial y del oblicuo inferior. Se debe indicar un estudio neurológico urgente. Cursa con anisocoria en midriasis por parálisis parasimpática y puede asociar ptosis, exotropía, limitación de la superversión, aducción e infraversión.

El síndrome de Parinaud es una parálisis parasimpática supranuclear que puede ser congénito o más frecuentemente adquirido y secundario a lesiones mesencefálicas próximas al acueducto de Silvio y con clínica neurológica asociada (nistagmus, cefalea, vértigo, ataxia etc.). Cursa con anisocoria con midriasis bilateral asimétrica, arreflexia fotomotora, respuesta miosis-convergencia conservada y parálisis de la mirada vertical.

La midriasis secundaria a traumatismo en el parto con rotura del músculo esfínter del iris es poco frecuente de por sí, y menos aún con afectación de ambos ojos.

En la midriasis secundaria a infección por rubeola o sífilis se precisa de una serología positiva para su diagnóstico.

Por último, la midriasis farmacológica por agentes midriáticos, se puede descartar si no ha habido exposición a los mismos.

En una primera visita en consulta, consideramos la posibilidad de encontrarnos ante una midriasis congénita bilateral aislada, entidad muy poco frecuente (con menos de treinta casos descritos en la literatura). Ésta se caracteriza por una midriasis fija bilateral que responde a la instilación de pilocarpina y no asocia otras alteraciones a nivel ocular ni sistémico, como fue el caso de nuestra paciente.

Sin embargo, el resultado del estudio genético, con la presencia de una mutación en heterocigosis probablemente patogénica de aniridia en el gen PAX 6, presente en mosaico en un 26% de las células de la muestra, nos hizo considerar la posibilidad de que la ausencia de otras alteraciones a nivel ocular y sistémico en nuestra paciente se pudieran deber al patrón en mosaico, en el que sólo unas pocas células están alteradas y con un porcentaje variable según el origen de la muestra (sangre periférica, saliva, orina etc.).

El resultado del estudio genético en nuestro paciente nos ha hecho plantear la hipótesis de que algunos de los pacientes publicados como midriasis congénita aislada bilateral con estudio genético negativo para las mutaciones en el gen PAX 6 puedan en realidad portar las mutaciones en mosaico en un porcentaje bajo. Esto explicaría que no hayan desarrollado alteraciones a otros niveles del ojo y a nivel sistémico.

En cuanto a nuestra paciente, continúa en seguimiento bianual y estamos pendientes de realizar una OCT macular para descartar una hipoplasia foveal, presente en más de un 85% de los pacientes con aniridia (4).

CONCLUSIÓN

En la midriasis congénita bilateral es fundamental el diagnóstico diferencial con la aniridia en el seguimiento a largo plazo, ya que muchas de las alteraciones oftalmológi-

cas asociadas a la aniridia pueden tardar años en evidenciarse (entre otras la ambliopía, los defectos refractivos, la queratopatía, las cataratas y el glaucoma secundarios a la aniridia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia - A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol.* 2021; 66(6): 1031-1050.
2. Moosajee M. Pax6-related Aniridia [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1360/>
3. Carrascosa-Romero MC, Ruiz-Cano R, Martínez-López F, Alfaro-Ponce B, Pérez-Pardo A. Midriasis congénita como signo inicial de displasia septo-óptica. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2013; 88(10): 398-402.
4. Casas-Llera P, Ruiz-Casas D, Alió JL. Alteraciones maculares en Aniridia Congénita. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.* 2021; 96: 60-7.

Tratamiento del linfoma linfocítico orbitario de células pequeñas con rituximab intralesional. A propósito de un caso

Treatment of orbital small cell lymphocytic lymphoma with intralesional rituximab. A case report

RODRÍGUEZ CRUZ D, RUTLLAN CIVIT JJ, PEÑATE SANTANA H, COMBARRO TÚÑEZ M, CÁCERES HERRERA N, ALEMÁN PÉREZ A, ALONSO PONS V, BENÍTEZ SUÁREZ R, SANTANA ARTILES C, SUÁREZ MEDINA D, PRAT ORIOL B

RESUMEN

Introducción: Los anejos oculares constituyen la afectación extranodal más frecuente de los linfomas de células B. Éstos se localizan en la glándula lagrimal, la órbita, la conjuntiva y los párpados. Si bien los tratamientos más utilizados son la cirugía, la radioterapia y el rituximab sistémico, en los últimos años se ha aprobado el rituximab intralesional con muy buenos resultados.

Caso clínico: Varón de 82 años con antecedentes de linfoma linfocítico de células pequeñas con infiltración de la vía lagrimal en remisión desde hace 7 años, que acude a urgencias por presentar una dilatación del saco lagrimal derecho, con reflujo sanguinolento asociado de una semana de evolución.

En la exploración se aprecian un saco lagrimal distendido y una masa en fórnix inferior, confirmando la recidiva del proceso linfoproliferativo por anatomía patológica. Se decide realizar un tratamiento con rituximab intralesional y, a los 2 meses, se aprecia la remisión del tumor casi en su totalidad.

Conclusión: Es importante apostar por terapias con mejor tolerancia como el rituximab intralesional en los linfomas de anejos oculares, especialmente en neoplasias malignas con una elevada supervivencia y gran recurrencia, que probablemente precisen volver a tratarse.

Palabras clave: Rituximab intralesional, linfoma linfocítico crónico, linfomas de anejos oculares, linfoma conjuntival.

SUMMARY

Introduction: Ocular adnexa are the most common extranodal involvement of B cell lymphomas. These are located in the lacrimal gland, orbit, conjunctiva and eyelids. Although the most used treatments are surgery, radiotherapy and systemic rituximab, intralesional rituximab has been approved in recent years with very good results.

Hospital Universitario Doctor Negrin, Gran Canaria.

Correspondencia:
David Rodríguez Cruz
Calle Profesor Reina, Edificio Mercedes Reina 2 Bloque 2 Piso 12 Puerta 2A, Las Palmas de Gran Canaria.
Davyd1996@hotmail.es

Clinical case: An 82-year-old man with a history of small cell lymphocytic lymphoma with infiltration of the tear duct in remission for 7 years, who attended the emergency room due to dilation of the right lacrimal sac, with associated bloody reflux of one week's duration.

During the examination, a distended lacrimal sac and a mass in the lower fornix were observed, confirming the recurrence of the lymphoproliferative process by pathological anatomy. It was decided to perform treatment with intralesional rituximab and, after 2 months, almost complete remission of the tumor was observed.

Conclusion: In case of ocular adnexal lymphomas, it is important to opt for therapies with better tolerance such as intralesional rituximab, especially when dealing with malignant neoplasms with high survival and high recurrence that probably require retreatment.

Keywords: intralesional rituximab, chronic lymphocytic lymphoma, ocular adnexal lymphoma, conjunctival lymphoma.

INTRODUCCIÓN

Habitualmente los linfomas de células B afectan a los ganglios linfáticos pero en un 10% de los casos pueden afectar de manera extranodal, siendo la localización más frecuente la glándula lagrimal, órbita, conjuntiva y párpados respectivamente (1).

El tratamiento más utilizado como primera línea, si la enfermedad está circunscrita, es la cirugía y/o irradiación. Sin embargo, en los

casos que presentan una extensión mayor, se recomienda rituximab intravenoso asociado o no a quimioterapia (1,2).

Recientemente se ha aprobado la administración de rituximab de forma intralesional en linfomas indolentes y recidivas, con buena respuesta en linfomas de anejos oculares (3).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 82 años de edad que acude a urgencias por presentar una dilatación del saco lagrimal derecho, con reflujo sanguinolento asociado de una semana de evolución.

Entre sus antecedentes de interés destaca un linfoma linfocítico de células pequeñas en estadio IV con infiltración de la vía lagrimal derecha, que remitió completamente tras ser tratado con rituximab y bendamustina hace 7 años.

En la exploración se aprecian un saco lagrimal distendido, un reflujo acuoso-purulento y una masa en el fórnix inferior (fig. 1), con engrosamiento cutáneo (fig. 2) que se extiende hasta la conjuntiva bulbar, punto lacrimal y la carúncula.

Tras realizar la biopsia se confirma la recidiva del proceso linfoproliferativo, por lo que decidimos conjuntamente con hematología la inyección intralesional de rituximab a una concentración de 10 mg/ml. Se inyectaron 0,4 ml a nivel subconjuntival y 0,2 ml en el saco lagrimal del ojo derecho una vez por semana durante el primer mes, seguidas de 4 inyecciones mensuales más.

Después de la primera inyección, se apreció una disminución de la lesión en fondo de



Fig. 1:
Tumoración
rojo-asalmonada
en fondo de saco
conjuntival.



Fig. 2: Distensión
del saco lagrimal
con eritema
periocular.

saco conjuntival con aparición de un cistocele duro en el saco lagrimal. A los dos meses, se observó una normalización de la zona del saco lagrimal cuasi completa, siendo mínima diferencia con el ojo contralateral (fig. 3).

DISCUSIÓN

Los linfomas son la neoplasia maligna más frecuente de los anejos oculares representado el 10% de todos los linfomas no Hodgkin extraganglionares y el 55% de todas las neoplasias malignas orbitarias (4,5). El tipo de linfoma de anejos oculares más frecuente es el linfoma asociado a mucosas seguido del linfoma de la zona marginal extranodal. En los últimos años la incidencia de linfomas de anejos oculares está aumentando un 6% cada año (5). Nuestro paciente presenta un linfoma de células pequeñas linfocítico estadio IV.

La mayoría de los pacientes con linfomas de anejos oculares presentan una enfermedad localizada. El linfoma cutáneo de células B tiende a ser multifocal precisando tratamiento sistémico y el linfoma conjuntival suele ser una enfermedad local en forma de tumoración roja-asalmonada con inflamación conjuntival, puede aparecer proptosis dolorosa o ptosis si la afectación se extiende a la órbita (6-8). Si bien en nuestro caso el linfoma ocular se asoció inicialmente a una afectación sistémica, con presencia de adenopatías cervicales y abdominales, anemia y trombopenia, las pruebas de imagen descartaron la afectación extraocular durante la recidiva.

Debido a que los linfomas de anejos oculares son una neoplasia maligna de alta tasa de supervivencia y elevada recurrencia, es especialmente importante encontrar un equilibrio entre la eficacia y toxicidad terapéuticas, evitando enfoques invasivos y destructivos. En el tratamiento convencional del linfoma conjuntival, la escisión quirúrgica conlleva el riesgo de adherencia conjuntival, la radioterapia puede provocar conjuntivitis, catarata, ojo seco, retinopatía, daño corneal y pérdida de visión, y el rituximab sistémico, asociado o no a quimioterapia, reacciones de anafilaxia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e inmunosupresión (9-11). Nuestro paciente presentó neutropenia y varios procesos infecciosos respiratorios durante los cinco ciclos de Rituximab y Bendamustina recibidos en el



Fig. 3:
Normalización del
saco lagrimal.

año 2016, por los que tuvo que ingresar en nuestro hospital. Por ello, estos tratamientos están siendo reemplazados progresivamente por nuevas estrategias terapéuticas sistémicas y locales, que son mejor toleradas. Entre ellas está el uso tópico de citostáticos como la inyección intralesional de interferón alfa-2 y la instilación de mitomicina C, utilizada frecuentemente en tumores epiteliales y melanocíticos de la conjuntiva (10).

Uno de los tratamientos más estudiados estos últimos años es el rituximab intralesional. Se ha observado que provoca la remisión del linfoma conjuntival, incluso en casos refractarios a rituximab intravenoso. Además de una mejor tolerabilidad respecto a la vía sistémica, puede repetirse en caso de recaída y en la enfermedad progresiva, sin impedir el cambio a otra opción terapéutica. La inyección intralesional de rituximab se asocia a dolor local leve, sin presentar ningún efecto destructivo sobre el tejido perilesional. Dado que la dosis administrada es menor respecto a la empleada en el tratamiento sistémico, la probabilidad de que ocurran los efectos adversos de la vía intravenosa aunque es posible, es mucho menor (7,12,13). Tras seis inyecciones intralesionales de rituximab en nuestro paciente, no hemos observado ningún efecto adverso, presentando una respuesta muy favorable desde el inicio (práctica remisión a los 2 meses) y con una buena conservación del tejido perilesional.

A parte de esto, se ha visto que en linfomas extranodales el rituximab intravenoso puede presentar menor actividad respecto al administrado de forma intralesional, debido a la menor biodisponibilidad del fármaco en el microambiente tumoral (14,15). En el caso presentado pudimos apreciar una respuesta

adecuada al rituximab intravenoso en combinación con bendamustina, a pesar de su peor tolerancia.

Los linfomas conjuntivales representan una tercera parte de los linfomas de anejos oculares, y tienen un mejor pronóstico en comparación con los linfomas intraorbitarios. Se trata de tumores muy indolentes, con crecimiento lento, que rara vez presentan remisión espontánea o diseminación sistémica. Sin embargo, con frecuencia existe afectación bilateral con recaídas locales y contralaterales (6,3). Nuestro paciente cumplió varias de estas características, siendo un tumor con una buena respuesta al tratamiento, y con recaída posterior a lo largo de los años en su primera aparición.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de los linfomas de anejos oculares mediante estrategias terapéuticas intralesionales como el rituximab, debe tenerse en cuenta dadas la buena respuesta y tolerancia a éste. Así mismo, teniendo en cuenta el carácter recurrente y necesidad de retratamiento frecuente de estos linfomas, los menores efectos adversos del rituximab intralesional frente al sistémico constituyen una ventaja, no contraindicando el cambio a otra opción terapéutica si fuera preciso.

BIBLIOGRAFÍA

- Annibaldi O, Chiodi F, Sarlo C, Cortes M, Quaranta-Leoni FM, Quattrocchi C, et al. Rituximab as single agent in primary MALT lymphoma of the ocular adnexa. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 895105.
- Ferreri AJM, Govi S, Colucci A, Crocchiolo R, Modorati G. Intralesional rituximab: A new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas. *Ophthalmology.* 2011; 118: 24-8.
- Laurenti L, De Padua L, Battendieri R, Tarnani M, Sica S, Blasi MA, Savino G, Leone G. Intralesional administration of rituximab for treatment of CD20 positive orbital lymphoma: safety and efficacy evaluation. *Leuk Res.* 2011 May; 35(5): 682-4.
- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene.* 2004; 23(38): 6524-6534.
- Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, Fraumeni JF Jr. Rapidly increasing incidence of ocular non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(13): 936-939.
- Sassone M, Ponzoni M, Ferreri AJ. Ocular adnexal marginal zone lymphoma: clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, prognosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017; 30(1-2): 118-130.
- Ferreri AJM, Sassone M, Miserocchi E, Govi S, Cecchetti C, Corti ME, Mappa S, Arcaini L, Zaja F, Todeschini G, Mannina D, Calimeri T, Perrone S, Ponzoni M, Modorati G. Treatment of MALT lymphoma of the conjunctiva with intralesional rituximab supplemented with autologous serum. *Blood Adv.* 2020 Mar 24; 4(6): 1013-1019.
- G. Trujillo Cabrera, F. Medina Rivero, José C. Rivero Vera. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología*, 2009, N.º 20, 2009, págs. 37-40.
- Rodríguez Villa S, Ruiz Rodríguez MJ, Vargas Pabón M. Intralesional rituximab in primary conjunctival follicular lymphoma relapsed. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2017 Jul; 92(7): 326-329. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2016.11.004. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27986437.
- Fernández-Guarino M, Ortiz-Romero PL, Fernández-Misa R, Montalbán C. Rituximab in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma: a review. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Jun; 105(5): 438-45. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2012.10.021. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23540593.
- M. García Somalo, Javier Rodríguez Martín, V. Lozano López, Carmen Hernández León, C. García Castro. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología*, 2004, N.º 15, págs. 127-130.
- Marina M. Kirkegaard, Peter K. Rasmussen, Sarah E. Coupland, et al. Linfoma conjuntival. Estudio multicentrico internacional retrospectivo. *Sociedad Española de Oftalmología.* 2016; 134(4): 406-414.
- Crespo Robledo, P, Vazquez Castillo, M. J.. Rituximab intralesional en linfoma de anejos oculares. *Farm Hosp.* [online]. 2014, vol. 38, n.4.
- Ferreri AJ, Ponzoni M, Martinelli G, et al.. Rituximab in patients with mucosal-associated lymphoid tissue-type lymphoma of the ocular adnexa. *Haematologica.* 2005; 90(11): 1578-1579.
- Portell CA, Aronow ME, Rybicki LA, Macklis R, Singh AD, Sweetenham JW. Clinical characteristics of 95 patients with ocular adnexal and uveal lymphoma: treatment outcomes in extra-nodal marginal zone subtype. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14(3): 203-210.

Povidona yodada al 0,6% en el tratamiento de una queratitis recurrente por virus herpes: Reporte de un caso

Povidone iodine 0.6% in the treatment of a recurrent keratitis by herpes virus keratitis: Case Report

ABREU-REYES JA¹, DURÁN CARRASCO O², MD, ABREU-GONZÁLEZ R^{1,2}

RESUMEN

La povidona yodada (PI) es un agente antiséptico con actividad frente a bacterias, virus, hongos, protozoos y biofilms bacterianos. Las concentraciones bajas de PI proporcionan niveles más altos de yodo libre, lo que incrementaría su actividad bactericida. Mujer de 63 años con antecedente de queratitis por virus herpes simple (QVHS) en ojo izquierdo (OI) que consulta por molestias y disminución de la agudeza visual (AV) de siete días de evolución. Presentaba una AV de 0,3, en la biomicroscopía (BMC) una úlcera corneal, neovascularización superficial y profunda, adelgazamiento severo del estroma con herniación de la membrana de Descemet, tinción positiva con fluoresceína de forma dendritiforme, sin precipitados retroqueráticos (PRKs). Debido a la mala respuesta a los tratamientos previos con antivirales, iniciamos tratamiento tópico con PI 0,6% (IODIM[®]), 3 veces al día 1 semana, y 2 veces al día asociada a la hidrocortisona (Softacort[®]) 1 semana, mejorando la clínica y función visual.

Keywords: córnea, infecciones oculares, herpes, povidona yodada, corticoesteroides.

SUMMARY

Povidone iodine (PI) is an antiseptic agent used against bacteria, viruses, fungi, protozoa and bacterial biofilms. Low PI levels provide higher levels of free iodine, which would increase its bactericidal activity. A 63-year-old woman with a history of herpes simplex virus keratitis (HSVK) in the left eye (LE) who consults for discomfort and decreased visual acuity (VA) of seven days of evolution. It presented an VA of 0.3, a corneal ulcer in biomicroscopy (BMC), superficial and deep neovascularization, severe thinning of the stroma with herniation of the Descemet's membrane, positive fluorescein staining of dendriform shape, without retrokeratic precipitates (RKP). Due to poor response to previous antiviral treatments, topical treatment with PI 0.6% (IODIM[®]) was decided, 3 times a day for 1 week, and 2 times a day for 1 week associated with hydrocortisone (Softacort[®]), improving clinical and visual function.

Keywords: cornea, eye infections, herpes, povidone iodine, corticosteroids.

¹ Centro de Oftalmología Abreu (COA). Tenerife. España.

² Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario La Candelaria. Tenerife. España.
Centro de Oftalmología Abreu (COA). Tacoronte. Tenerife. España.

Correspondencia:

José Augusto Abreu Reyes

Centro de Oftalmología Abreu (COA). Carretera Tacoronte-Tejina, 7. 38350 Tacoronte. Tenerife. España.
jaabreureyes@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La queratitis herpética (QH) es una de las causas de ceguera infecciosa más común de los países desarrollados. Está producida por el virus del herpes simple tipo I (VHS), un virus de doble cadena de ADN que pertenece a la familia de Herpesviridae y la subfamilia Alphaherpesviridae (QVHS) (1). La queratitis epitelial (QE) es la situación clínica que generalmente se da cuando el virus infecta la córnea por primera vez. Cuando el virus se reactiva, además del epitelio puede implicarse las capas más profundas de la córnea. La queratitis estromal inmune (QEI) es la inflamación por partículas del virus, estando el epitelio intacto. La queratitis estromal necrotizante (QEN) es una inflamación más virulenta y severa producida por una reactivación y una invasión directa del virus. La QEI, y especialmente la QEN, son las que con mayor frecuencia afectan la transparencia corneal, y por ende la disminución de la agudeza visual.

Respecto al diagnóstico, está basado normalmente en hallazgos clínicos. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real es de elección debido a su elevada sensibilidad (2).

En el tratamiento tópico de la QH, el aciclovir es de elección seguido de ganciclovir (3). En algunos casos está indicado el tratamiento vía oral con aciclovir, valaciclovir o famciclovir (4). Si la queratitis se acompaña de inflamación, como suele ocurrir en la QEI y en la QEN, se pueden utilizar corticoesteroides (CE) tópicos, siempre asociados con agentes antivirales (5). Si bien estos tratamientos son eficaces en muchos casos, no abordan la latencia y la eliminación del virus para abordar las recurrencias (6), y especialmente su prevención.

En el caso que presentamos, hemos utilizado una novedosa formulación para uso tópico que contiene ácido hialurónico, triglicéridos de cadena media y PI al 0,6% (IODIM® multidosis, Angelini Pharma, Ancona, Italia), recientemente propuesta para la profilaxis de la oftalmía neonatal, conjuntivitis adenovíricas (7,8) y para el tratamiento de úlceras corneales de posible etiología herpética (9).

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años con antecedente de QVHS en ojo izquierdo (OI) que consulta

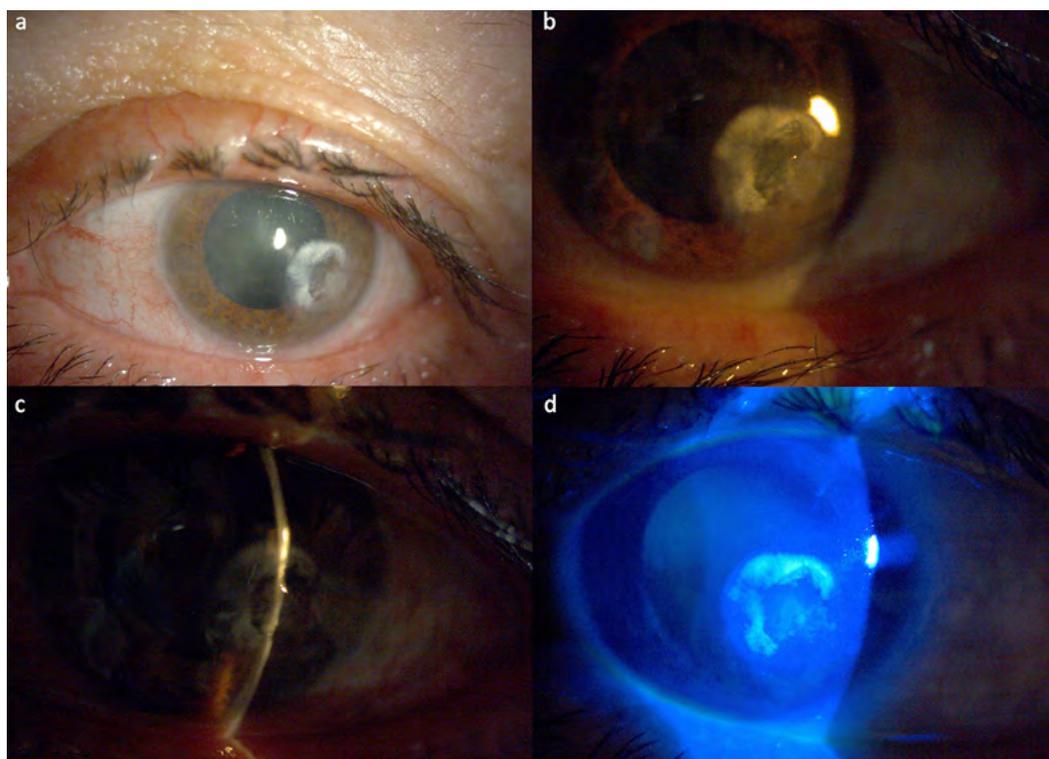


Fig. 1: a) úlcera corneal; b) neovascularización superficial y profunda; c) adelgazamiento severo del estroma corneal con herniación de la membrana de Descemet; d) tinción positiva con fluoresceína de aspecto dendritiforme en dos zonas.

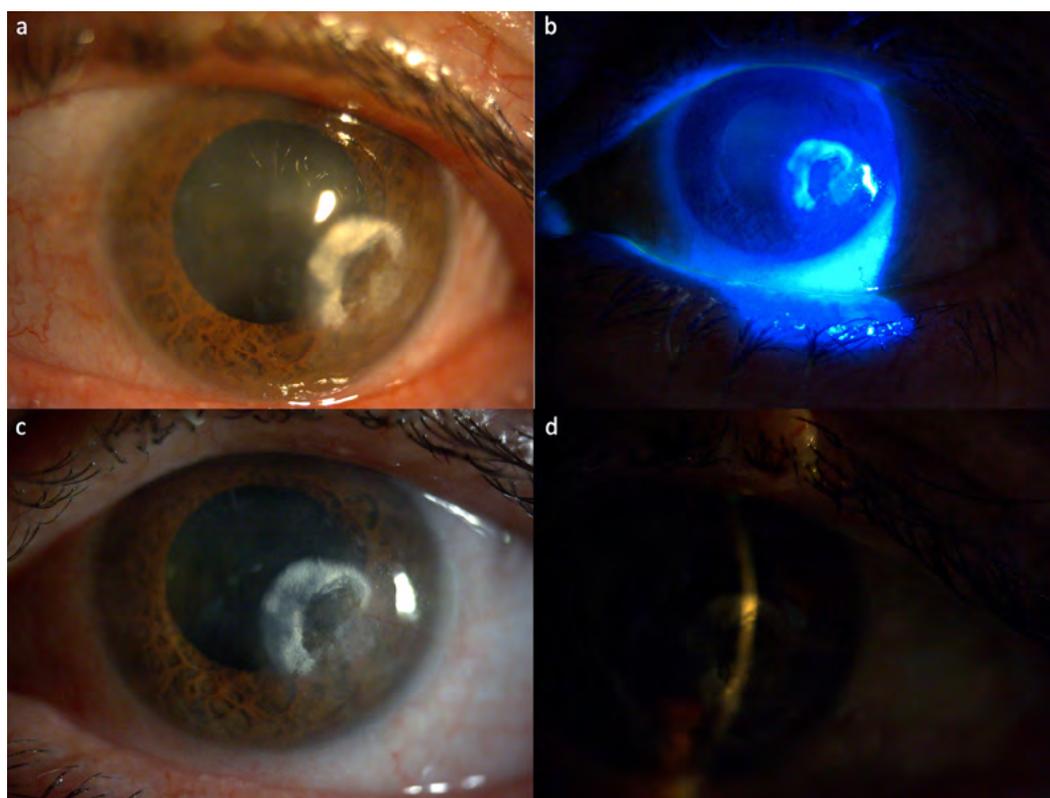


Fig. 2: a-b) 1 semana de tratamiento: disminución del componente inflamatorio, persisten neovasos, tinción negativa con fluoresceína; c-d) 2 semanas de tratamiento: progresa la regeneración del epitelio, disminuye el área de la úlcera, aumenta la transparencia corneal, y comienza a involucionar la neovascularización.

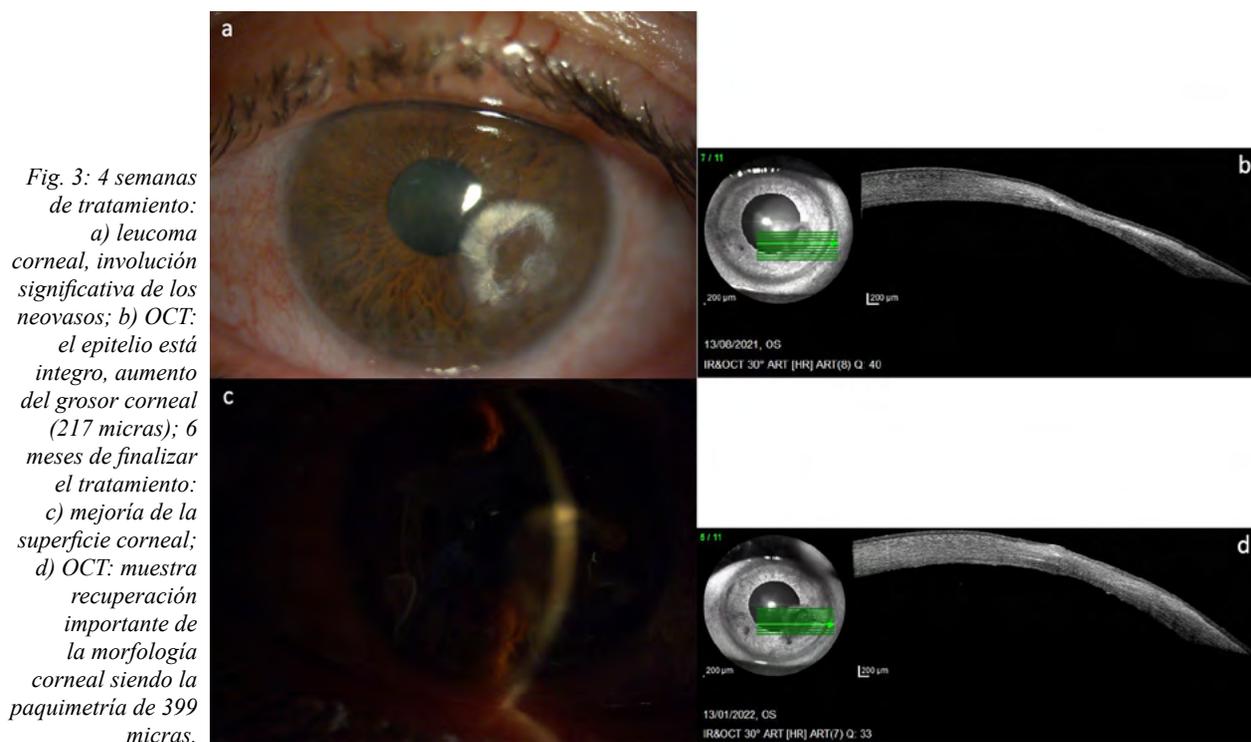
en junio 2021 por molestias y disminución de la AV en el mismo de siete días de evolución, que no mejoran con el uso tópico de una combinación de gentamicina y dexametasona (Gentadexa[®] multidosis, NTC Ophthalmics Iberica SLU, Madrid, España), que le han indicado. Como antecedente oftalmológico refiere que en el año 1995 fue diagnosticada de «herpes» en la córnea del OI, teniendo varios episodios recurrentes que fueron tratadas de forma tópica, y ocasionalmente vía oral. También refiere episodios aislados de «uveítis», e hipertensión ocular (HTO).

En la exploración oftalmológica el ojo derecho (OD) muestra una morfología y función normal. El OI presenta: AV de 0,3; la BMC evidencia alteración de la película lagrimal, una úlcera corneal, neovascularización superficial y profunda, adelgazamiento severo del estroma con herniación de la membrana de Descemet (Descemetocele), tinción positiva con fluoresceína de forma dendritiforme en dos zonas, sin precipitados retroqueráticos (PRKs) ni tyndall (fig. 1); la presión intraocular (PIO) era de 10,6 mmHg (Icare[®] PRO, Icare, Finlandia); fondo de ojo (FO) normal.

Debido a los hallazgos clínicos y la mala respuesta a los tratamientos recibidos, previa firma de un consentimiento informado específico, se inicia tratamiento con IODIM[®] cada ocho horas, suplementado con lágrimas artificiales.

A la semana se aprecia mejoría subjetiva y objetiva de la clínica, mostrando la BMC disminución del componente inflamatorio, sin zonas de tinción positiva con fluoresceína, persistiendo los neovasos (fig. 2a-b). Se indica el mismo tratamiento una semana más con dosificación cada 12 horas, añadiendo corticoesteroides (CE) tópicos para modular la respuesta inflamatoria (hidrocortisona 3,35 mg/ml - Softacort[®] monodosis, Thea, Clermont-Ferrand, Francia): Protocolo PICE (7). Evitamos utilizar prednisolona o dexametasona por el antecedente de episodios de HTO.

A las dos semanas del nuevo tratamiento destaca la importante disminución de la fotofobia, la progresión de la regeneración del epitelio, disminución del tamaño de la úlcera, y aumento de su transparencia (fig. 2c-d). Se indica seguir con el protocolo PICE dos semanas más con dosificación cada 24 horas.



A las cuatro semanas tiene una AV de 0,5, la BMC muestra un leucoma corneal con epitelio integro, involución significativa de los neovasos (fig. 3a), y PIO 8 mmHg. La tomografía de coherencia óptica (OCT) (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) de segmento anterior muestra aumento del grosor corneal (217 micras), regeneración del epitelio, y una banda hiperreflectiva en estroma anterior secundaria al proceso inflamatorio y de necrosis (pseudomembrana basal) (fig. 3b).

La paciente ha seguido con revisiones mensuales, teniendo como único tratamiento el uso de soluciones hidratantes-lubricantes, no presentando episodios de recidiva hasta la visita realizada en enero de 2022 (seis meses después de la prescripción del protocolo PICE), en la que presenta una AV corregida de 0,6, BMC que muestra recuperación de la superficie corneal (fig. 3c), y PIO 9,6 mmHg. La OCT muestra recuperación importante de la morfología corneal siendo la paquimetría de 399 micras (fig. 3d). Desde entonces reali-

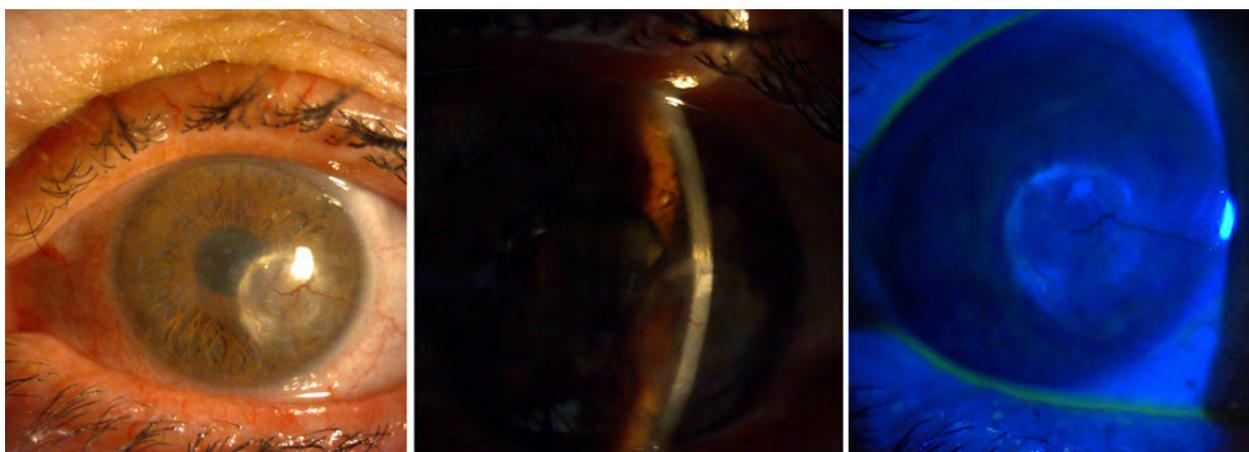


Fig. 4: Mantenimiento de la morfología corneal y función visual a los 2.5 años de seguimiento.

za sucesivas visitas siendo la última en enero de 2024 (2,5 años después de la prescripción del protocolo PICE), en la que presenta una AV corregida de 0,6, BMC que muestra estabilidad de la superficie corneal (fig. 4), y PIO 9,6 mmHg. Durante este tiempo no se ha observado ningún efecto adverso local o sistémico. La calidad de vida de la paciente ha mejorado considerablemente.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de la QVHS es principalmente clínico, siendo importante el diagnóstico diferencial, pues la presentación atípica nos puede llevar a indicar tratamientos contraindicados como el uso de corticoesteroides tópicos, como ha ocurrido en nuestro caso. Ello va a favorecer la aparición de secuelas anatómicas y funcionales.

La resistencia al aciclovir y ganciclovir en el tratamiento de la QH es un hecho a tener en cuenta debido a que son la primera línea de tratamiento y profilaxis a largo plazo. El uso de foscarnet «off label» en colirio a la concentración de 2,4 mg/0,1 ml se ha propuesto para el tratamiento de la queratitis por VHS resistente a aciclovir y ganciclovir (10).

En la literatura revisada son de actualidad los artículos y estudios relacionados con el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la queratitis neurotrófica (QN) secundaria al VHS (11).

La PI es un agente desinfectante y antiséptico con un amplio espectro de actividad microbiológica. Es eficaz contra bacterias, virus, hongos, protozoos y biofilms bacterianos (12,13).

Silas et al. (14) realizan un estudio experimental comparando la eficacia de diferentes concentraciones de PI (10,0%-0,1%), y concluyen que la concentración al 1,0% aplicada cada 30 segundos 3 veces tiene la misma equivalencia antiséptica preoperatoria que la concentración al 5,0%. Musumeci et al. (15) en un estudio in vitro confirman que concentraciones de PI diluidas al 0,6% tienen un efecto bactericida más rápido que las concentraciones convencionales del 5-10%. Estos hechos soportan la decisión de utilizar, posiblemente por primera vez, de una solución de PI al 0,6% en una úlcera corneal por VHS recurrente, como ha ocurrido con nuestra paciente.

Las propuestas de asociar a la PI corticoesteroides tópicos –dexametasona– en el tratamiento de las queratoconjuntivitis adenovíricas son relativamente recientes (16,17). En el protocolo PICE® hemos sustituido la dexametasona por la hidrocortisona, asumiendo que esta posee menor potencia relativa, menor penetración, y una acción más corta que la dexametasona, pero suficiente para tratar el componente inflamatorio superficial asociado a las QH, sin necesidad de asociar agentes antivirales, todos ellos con toxicidad epitelial en algún grado.

Recientemente se ha propuesto como tratamiento de la queratitis dendrítica epitelial asociado al valaciclovir, un antiséptico compuesto de aceite de semilla de girasol ozonizado (Ozonest® multidosis, FB VISION Sp.A., Italia) (18). Este fármaco ha demostrado tener un efecto antiséptico y regenerativo sobre los tejidos córneo conjuntivales (19).

En nuestra paciente destaca la buena evolución de la clínica inicial utilizando el protocolo PICE, resultando especialmente llamativo el no haberse producido ninguna recurrencia a los 6 meses de su uso, como tampoco a los 2,5 años de seguimiento (fig. 4), situación frecuente previamente.

CONCLUSIÓN

El protocolo PICE® puede ser el primer escalón terapéutico en la fase inicial de la QVHS, especialmente en el estadio epitelial, reduciendo el tiempo de enfermedad y disminuyendo de manera importante la morbilidad en estos pacientes.

En nuestro caso no hemos observado intolerancia al preparado IODIM® multidosis posiblemente debido a su composición (triglicéridos de cadena media (MCT), hialuronato sódico, glicerol, vitamina E TPGS, citrato de potasio tribásico, cloruro sódico, ácido cítrico monohidrato, povidona yodada 0,6% y agua purificada).

El uso de PI a baja concentración previene la sobreinfección bacteriana evitando el consumo de antibióticos y la posible aparición de resistencia a los mismos.

Nuestra experiencia clínica es limitada, por lo que se precisan estudios con mayor número de pacientes que confirmen la eficacia e inocuidad de este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farooq AV, Deepak S. Herpes Simplex Epithelial and Stromal Keratitis: An epidemiologic update. *Surv Ophthalmol.* 2012; 57(5): 448-462.
2. Satpathy G, Mishra AK, Tandon R, et al. Evaluation of tear samples for Herpes Simplex Virus 1 (HSV) detection in suspected cases of viral keratitis using PCR assay and conventional laboratory diagnostic tools. *British Journal of Ophthalmology.* 2011; 95: 415-418.
3. Montero J, García A, Rodríguez J. Afectación de la córnea y la superficie ocular por el virus del herpes simple. *Superf Ocul Córnea. Editorial Glosa, S.L. ISSN: 2013-0465.* 2011; 8: 4-15.
4. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 9; 1: CD002898. doi: 10.1002/14651858.CD002898.pub5. PMID: 25879115; PMCID: PMC4443501.
5. Guess S, Stone DU, Chodosh J. Evidence bases treatment of herpes simplex virus keratitis: a systemic review. *Ocul Surf.* 2007 jul; 5(3): 240-50. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70614-6.
6. Labib BA, Chigbu DI. Clinical Management of Herpes Simplex Virus Keratitis. *Diagnostics* 2022, 12, 2368. <https://doi.org/10.3390/diagnostics1210236>.
7. Trinavarat A, Atchaneeyasakul LO. Treatment of epidemic keratoconjunctivitis with 2% povidone-iodine: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28: 53-58.
8. Abreu JA, Abreu R. Povidona iodada 0.6% más hidrocortisona en el tratamiento de la queratoconjunctivitis epidémica: nuestra experiencia con el protocolo PICE. *Arch. Soc. Canar. Oftal.,* 2021; 32: 119-128.
9. Bordin P. Corneal Ulcer Treated with 0.66% Nanoemulsion Povidone-Iodine: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2020 Jan 24; 21: e919822-1-e919822-6. doi: 10.12659/AJCR.919822.
10. Choong K, Walker NJ, Apel AJ, Whitby M. Aciclovir-resistant herpes keratitis. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010; 38(3): 309-313.
11. Muñoz-Hernández AM, Santos-Bueso E, Cuiña-Sardiña R, Díaz-Valle D, Gegúndez-Fernández JA, Benítez-del-Castillo JM. Nuevas terapias para el tratamiento de la queratitis neurotrófica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016; 91(3): 105-107.
12. Grzybowski A, Brona P. Povidone-iodine is still a premium antiseptic measure ocular surgery. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95: e253-e254; doi: [org/10.1111/aos.13144](https://doi.org/10.1111/aos.13144).
13. Pedrotti E, Bonacci E, Kilian R, Pagnacco C, Fasolo A, et al. The Role of Topical Povidone-Iodine in the Management of Infectious Keratitis: A Pilot Study. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 848. <https://doi.org/10.3390/jcm11030848>.
14. Silas MR, Schroeder RM, Thomson RB, Myers WG. Optimizing the antiseptic protocol: effectiveness of 3 povidone-iodine 1.0% applications versus a single application of povidone-iodine 5.0%. *J Cataract Refract Surg.* 2017; 43: 400-404.
15. Musumeci R, Bandello F, Martinelli M et al. In vitro bactericidal activity of 0.6% povidone-iodine eye drops formulation. *Eur J Ophthalmol,* 2019; 29(6): 673-77.
16. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H, et al. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95: 686-e692.
17. Pepose JS, Ahuja A, Liu W, Narvekar A, Haque R. Randomized, controlled, phase 2 trial of povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for treatment of adenoviral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2019; 205: 197.
18. Passidomo F, Pignatelli F, Addabbo G, Costagliola C. Topical Liposomal Ozonated Oil in Complicated Corneal Disease: A Report on Three Clinical Cases. *Int Med Case Rep J.* 2021 May 14; 14: 327-332. doi: 10.2147/IMCRJ.S311839. PMID: 34017203; PMCID: PMC8131066.
19. Pérez-Santonja JJ, Güell JL, Gris O, Vázquez-Dorrego XM, Pellicer E, Benítez-Del-Castillo JM. Liposomal Ozonated Oil in Ocular Infections: A Review of Preclinical and Clinical Studies, Focusing on Its Antiseptic and Regenerative Properties. *Clinical Ophthalmology* 2022;16 1953-1962.

Asociación entre inflamación ocular y esclerosis múltiple. Un estudio descriptivo con pacientes del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Association between ocular inflammation and multiple sclerosis. A descriptive study with patients treated at Nuestra Señora de Candelaria University Hospital

MÉNDEZ MORALES JI¹, RODRÍGUEZ GIL R¹, DURÁN CARRASCO O¹,
FABELO HIDALGO I¹, GIL RODRÍGUEZ MA²

RESUMEN

Objetivos: Caracterizar clínicamente los pacientes que presentan tanto uveítis como esclerosis múltiple evaluados por nuestro servicio y describir características diferenciales de los cuadros de esclerosis múltiple en los pacientes en los que la uveítis precedió a la esclerosis múltiple, en caso de que existan.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal de pacientes diagnosticados de diversos procesos inflamatorios oculares en la Unidad de Uveítis del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) entre enero de 2017 y enero de 2024. La recogida de datos se realizó mediante el análisis de la historia clínica electrónica.

Resultados: Se incluyeron un total de 16 pacientes. El diagnóstico de uveítis siguió al inicio de síntomas compatibles con EM en el 68,75% (n = 11). El tipo de uveítis más frecuente fue la intermedia con un 75% (n = 12), seguida de la posterior con un 18,8% (n = 3) y finalmente la pan-uveítis, un 6,3% (n = 1) de los casos. El tipo de EM más frecuente fue la remitente-recurrente con un 56,3% (n = 9) de los pacientes, seguida de la primariamente progresiva con un 6,3% (n = 1) de los casos.

Conclusiones: Es fundamental una colaboración estrecha entre neurólogos y oftalmólogos para tratar de reducir el lapso diagnóstico y mejorar el pronóstico de los pacientes que presentan ambas patologías. Son necesarios posteriores estudios, con muestras mayores, para caracterizar de manera más precisa la concurrencia de ambas enfermedades, que en nuestra población de referencia puede presentar características distintivas pendientes de ser validadas.

Palabras clave: Uveítis, Esclerosis múltiple, Vasculitis retiniana, Neuropatía óptica.

¹ Graduado/Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina. Jefe de Servicio.

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Correspondencia:

Jesús Ignacio Méndez Morales

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Carretera del Rosario, 145. 38009 Santa Cruz de Tenerife, España.

jimendezmorales@outlook.com

SUMMARY

Objectives: To clinically characterize patients evaluated in our hospital and who present both uveitis and multiple sclerosis, and to describe differential characteristics of the multiple sclerosis disease in patients which uveitis developed into multiple sclerosis, if existing.

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study of patients diagnosed with various ocular inflammatory processes in the Uveitis Unit of the Nuestra Señora de Candelaria University Hospital between January 2017 and January 2024 was performed. Data collection was performed by analysis of the electronic medical record.

Results: A total of 16 patients were included. The diagnosis of uveitis followed the onset of symptoms compatible with MS in 68.75% (n = 11). The most frequent type of uveitis was intermediate uveitis with 75% (n = 12), followed by posterior uveitis with 18.8% (n = 3) and finally pan-uveitis, 6.3% (n = 1) of cases. The most frequent type of MS was relapsing-remitting with 56.3% (n = 9) of patients, followed by primarily progressive with 6.3% (n = 1) of cases.

Conclusion: A close collaboration between neurologists and ophthalmologists is essential to try to reduce the diagnostic delay and improve the prognosis patients with both pathologies. Further studies are needed, with larger samples, to characterize the concurrence of both diseases more precisely, which in our reference population may present distinctive characteristics pending to be validated.

Keywords: uveitis, multiple sclerosis, retinal vasculitis, optic neuropathy.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una patología autoinmune, crónica, de carácter inflamatorio que afecta al sistema nervioso central, consistente en el desarrollo de lesiones desmielinizantes que afectan a la sustancia blanca (1,2). Afecta con mayor frecuencia a mujeres que a hombres, y su debut es en la mayoría de los casos a una edad joven. Su prevalencia es mayor en países alejados del ecuador, y menor en países asiáticos (2). Cursa frecuentemente con brotes y se manifiesta con síntomas que varían en función de la localización y extensión de las lesiones. Los brotes presentan grados variables de recuperación, provocando un nivel creciente de discapacidad.

Cuando se manifiesta a nivel oftalmológico, con mayor frecuencia lo hace como neuritis óptica, o como una afectación oculomotora, ya sea en forma de oftalmoplejía internuclear, nistagmus o paresia oculomotora (1). No obstante, también se ha relacionado con episodios de inflamación intraocular, en particular uveítis intermedia bilateral, pero también cuadros de uveítis anterior, pan-uveítis o vasculitis, en ocasiones antes de la aparición de síntomas o criterios radiológicos de esclerosis múltiple (2,3).

Aunque la naturaleza de su relación es incierta, dada la ausencia de mielinización a nivel de la retina, algunos de los tejidos oculares presentan un origen embrionario común con los tejidos nerviosos, y es posible que exista una relación a través del HLA DR15 (4-6).

La existencia de esta relación evidenciada en la bibliografía justifica la importancia de profundizar en la prevalencia de ambas patologías con el fin de adelantar el diagnóstico, prevenir complicaciones, mejorar la colaboración entre oftalmólogos y neurólogos y optimizar tratamientos.

OBJETIVOS

- Caracterizar clínicamente los pacientes que presentan tanto uveítis como esclerosis múltiple evaluados por nuestro servicio.
- Describir características diferenciales de los cuadros de EM en los pacientes en los que la uveítis precedió a la EM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de pacientes diagnosticados de diversos procesos inflamatorios oculares en la Unidad

Tabla 1: Edad al diagnóstico, separada por sexo

	Sexo	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
U veítis	Hombre	32,2	37	16,60	5	50
	Mujer	44,4	49	9,96	24	54
EM	Hombre	30,0	24	9,03	23	43
	Mujer	36,6	35	11,17	21	55

de Uveítis del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) entre enero de 2017 y enero de 2024. La recogida de datos se realizó mediante el análisis de la historia clínica electrónica.

Los criterios de inclusión fueron pacientes que presentaran un diagnóstico confirmado de uveítis y de esclerosis múltiple. Para el diagnóstico de esclerosis múltiple se tuvieron en cuenta los criterios de McDonald (7). El tipo de EM se estableció a partir de estos criterios analizados por 3 diferentes neurólogos pertenecientes a la Unidad de EM del HUNSC, incluyéndose en 4 grupos distintos: remitente-recurrente (RR), primariamente progresiva (PP), secundariamente progresiva (SP) o no especificada (en caso de ser diagnóstico radiológico o tiempo de seguimiento insuficiente para determinar el subtipo).

La clasificación anatómica de los procesos inflamatorios intraoculares fue realizada de acuerdo con los criterios del Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) (8). Para su clasificación adecuada se realizó evaluación mediante lámpara de hendidura, tonometría y funduscopia de todos los pacientes, llevando a cabo pruebas complementarias (retinografía, tomografía de coherencia óptica –OCT, siglas en inglés–, campimetría, estudio de autofluorescencia y angiografía fluoresceínica) según necesidad de cada caso. En todos los casos se realizaron estudios analíticos y

radiográficos para descartar otras causas frecuentes de uveítis en nuestro medio.

Se recopiló información sobre sexo, edad al diagnóstico de uveítis, localización de la misma y bilateralidad, tratamiento de la uveítis y sus complicaciones, edad al inicio de síntomas compatibles con EM, edad al diagnóstico de EM, tipo de EM, Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS, siglas en inglés), lapso entre diagnóstico de uveítis y EM, agudeza visual (AV) máxima al inicio y al final, año de inicio del seguimiento y presencia de otros síntomas o manifestaciones clínicas relacionadas con ambas patologías.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 16 pacientes, de los cuales el 31,3% (n = 5) fueron hombres y el 68,8% (n = 11) mujeres, con una media de edad al momento del diagnóstico de uveítis de $40,6 \pm 13,2$ años y de esclerosis múltiple de $34,6 \pm 10,7$ años. Cuando separamos por sexo, se encontró una edad mayor al diagnóstico de ambas entidades en hombres que en mujeres (tabla 1). El lapso entre el diagnóstico de uveítis y el de esclerosis múltiple fue de una media de $8 \pm 7,98$ años.

El diagnóstico de uveítis precedió al inicio de síntomas compatibles con EM en el 18,75% (n = 3) de los casos, coincidió en el 12,5%

Tabla 2: Valores de algunas de las variables cuantitativas estudiadas

	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Edad diagnóstico uveítis	40,563	42,00	13,176	5,000	54,00
Edad síntomas EM	33,500	31,50	10,276	20,000	55,00
Edad diagnóstico EM	34,563	33,50	10,727	21,000	55,00
AV OD inicial	0,925	1,00	0,124	0,600	1,00
AV OI inicial	0,869	1,00	0,218	0,300	1,00
AV OD final	0,931	1,00	0,101	0,700	1,00
AV OI final	0,829	1,00	0,313	0,160	1,00
EDSS	1,875	1,00	1,765	1,000	7,50
Tiempo de seguimiento	4,938	5,00	2,670	0,000	10,00

(n = 2) y lo siguió en el 68,75% (n = 11). El tiempo de seguimiento medio por nuestro servicio fue de $4,94 \pm 2,670$ años (tabla 2).

El tipo de uveítis más frecuente fue la intermedia con un 75% (n = 12), seguida de la posterior con un 18,8% (n = 3) y finalmente la pan-uveítis, un 6,3% (n = 1) de los casos. La afectación fue bilateral en el 68,8% (n = 11) de los casos y unilateral en el restante 31,3% (n = 5). Requirieron tratamiento dirigido al cuadro de uveítis únicamente el 18,75% (n = 3) de los casos. La AV inicial máxima media fue en el ojo derecho de $0,93 \pm 0,12$ y en el izquierdo de $0,87 \pm 0,22$. La AV final máxima media fue en el ojo derecho de $0,93 \pm 0,1$ y en el izquierdo de $0,83 \pm 0,31$.

En el caso de las uveítis que precedieron al inicio de síntomas compatibles con EM (n = 3), el 66,6% (n = 2) presentaron EM no especificada, y el 33,3% (n = 1) EM remitente-recurrente. Existieron otras manifestaciones (que incluyen edema macular o neuropatía óptica) en el 66,6% (n = 2) de los casos, incluido en el paciente que desarrolló EM remitente-recurrente.

El tipo de EM más frecuente fue la remitente-recurrente con un 56,3% (n = 9) de los pacientes, seguida de la primariamente progresiva con un 6,3% (n = 1) de los casos. No obstante, el 37,5% (n = 6) de los casos se englobaron dentro del grupo «no especificada», que incluye diagnósticos radiológicos o bien un tiempo de evolución demasiado corto para poder clasificarla con certeza. No encontramos ningún caso de EM secundariamente progresiva.

Se requirió tratamiento para la EM en la mayor parte de los pacientes, lo que supone el 62,5% (n = 10). Los tratamientos usados de mayor a menor frecuencia incluyeron cladribina (31,3%, n = 5), rituximab (18,8%, n = 3), ocrelizumab (6,3%, n = 1) y azatioprina (6,3%, n = 1). Dentro del grupo sin tratamiento, algunos de los pacientes fueron tratados previo al seguimiento, pero la ausencia de rebrotes junto con la presencia de efectos adversos no tolerados por el paciente recomendó su cese, por lo que no hemos entrado en su clasificación. El resultado de la EDSS fue una media de $1,875 \pm 1,77$, lo que implica un aceptable nivel de independencia de los pacientes.

Aparecieron otras manifestaciones intraoculares o relacionadas con la EM en el 81,25% (n = 13) de los pacientes, siendo la más frecuente la neuritis óptica, con un 53,84%

(n = 7) de tales manifestaciones, seguida de alteraciones oculomotoras en el 30,76% (n = 4). Existió edema macular en el 15,38% (n = 2).

DISCUSIÓN

Los hallazgos de nuestro estudio son diferentes a la mayor parte de los que encontramos en la bibliografía en alguno de sus aspectos. Aunque existe coincidencia en una mayor frecuencia de mujeres, la edad media de diagnóstico tanto de uveítis como de esclerosis múltiple en nuestro estudio es menor en hombres que en mujeres (2). Esto podría estar en relación con la inclusión de un paciente cuyo diagnóstico fue a los 5 años de edad. Al excluirlo del análisis la media aumenta, pero el sentido de la comparación se mantiene.

En cuanto a la localización de la uveítis sí existe coincidencia con la mayoría de estudios, siendo la más prevalente la uveítis intermedia, aunque en nuestra población hay menos casos de pan-uveítis que en la bibliografía. Fueron varios los casos de uveítis posterior, en cuyo caso predominaban cuadros de vasculitis (fig. 1), también descrito en la bibliografía, en algún caso como único signo de actividad de la esclerosis múltiple (5,9). No encontramos ningún caso de uveítis anterior aislada, y en los que existía como actividad acompañante esta era considerablemente menor en cámara anterior que a nivel de vítreo.

No hay en la bibliografía conclusiones claras sobre cuál es el diagnóstico que con mayor frecuencia precede al otro (9,10). En nuestro estudio encontramos que el diagnóstico de esclerosis múltiple por lo general antecede al de uveítis, aunque es posible un cierto sesgo, al coincidir que varios de esos pacientes fueron diagnosticados de uveítis durante su estudio por neuritis óptica, siendo remitidos desde neurología. No encontramos hallazgos significativos que caracterizaran a los pacientes que presentaron inicialmente uveítis, coincidente con los resultados de estudios previos (10).

CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple y diversos tipos de uveítis parecen mostrar una relación de índole aún desconocida en su totalidad. Ambas

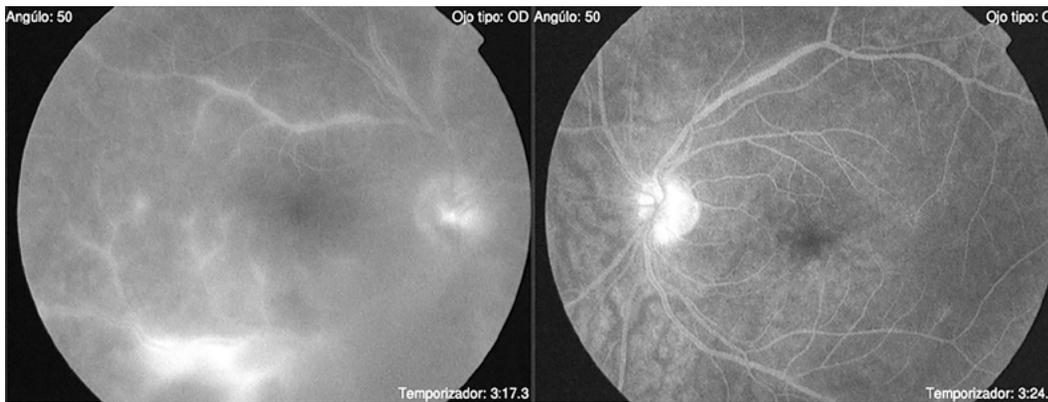


Fig. 1: Vasculitis unilateral derecha evidenciada mediante angiografía fluoresceínica en un paciente varón con esclerosis múltiple.

enfermedades pueden acarrear una morbilidad acompañante de gran importancia. Es fundamental una colaboración estrecha entre neurólogos y oftalmólogos para tratar de reducir el lapso diagnóstico y mejorar el pronóstico de la calidad de vida de los pacientes que presentan ambas patologías. Son necesarios posteriores estudios, con muestras mayores, para caracterizar de manera más precisa la concurrencia de ambas enfermedades, que en nuestra población de referencia puede presentar características distintivas pendientes de ser validadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaya D, Kaya M, Özakbaş S, Idiman E. Uveitis associated with multiple sclerosis: Complications and visual prognosis. *Int J Ophthalmol.* 18 de diciembre de 2014; 7(6): 1010-3.
2. Gordon LK, Goldstein DA. Gender and uveitis in patients with multiple sclerosis. Vol. 2014, *Journal of Ophthalmology.* Hindawi Publishing Corporation; 2014.
3. Raskin E, Achiron A, Zloto O, Neuman R, Vishnevskia-Dai V. Uveitis prior to clinical presentation of Multiple Sclerosis (MS) is associated with better MS prognosis. *PLoS One.* 1 de junio de 2022; 17(6 June).
4. Olsen TG, Frederiksen J. The association between multiple sclerosis and uveitis. Vol. 62, *Survey of Ophthalmology.* Elsevier USA; 2017. p. 89-95.
5. Pedraza-Concha A, Brandauer K, Tello A, Rangel CM, Scheib C. Bilateral Anterior and Intermediate Uveitis with Occlusive Vasculitis as Sole Manifestation of Relapse in Multiple Sclerosis. *Case Rep Ophthalmol Med.* 22 de julio de 2019; 2019: 1-4.
6. Stürmer KH, Siembab I, Schön G, Stellmann JP, Heidari N, Fehse B, et al. Is multiple sclerosis progression associated with the HLA-DR15 haplotype? *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019; 5(4).
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Vol. 17, *The Lancet Neurology.* Lancet Publishing Group; 2018. p. 162-73.
8. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 1 de septiembre de 2005; 140(3): 509-16.
9. Casselman P, Cassiman C, Casteels I, Schauwvlieghe PP. Insights into multiple sclerosis-associated uveitis: a scoping review. Vol. 99, *Acta Ophthalmologica.* John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 592-603.
10. Shugaiv E, Tüzün E, Kürtüncü M, Kiyat-Atamer A, Çoban A, Akman-Demir G, et al. Uveitis as a prognostic factor in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 14 de enero de 2015; 21(1): 105-7.

Identificación de biomarcadores mediante tomografía de coherencia óptica e inteligencia artificial en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular

Identification of biomarkers using optical coherence tomography and artificial intelligence in patients with neovascular age-related macular degeneration

QUEZADA PERALTA G¹, POSA K¹, PRAT ORIOL B¹, ABREU GONZÁLEZ R²

RESUMEN

Objetivo: Identificar biomarcadores oculares clave en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) e inteligencia artificial (IA), enfocándose en su prevalencia y fiabilidad en áreas centrales de exploración macular.

Método: Análisis retrospectivo en 78 pacientes sin tratamiento previo anti-VEFG. Se evaluaron un total de 12 biomarcadores tomográficos tanto en regiones de 1mm, 6mm centrados en fovea como en cubo macular total.

Resultados: Se observó una predominancia femenina entre los 78 pacientes analizados, con una edad promedio de 80 años. Los resultados destacan la presencia universal de desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular (FPED) y la alta prevalencia de fluido subretiniano (SRF), drusas y puntos hiperreflectivos (HF), sugiriendo la relevancia de estos biomarcadores en la población estudiada.

Conclusiones: Es necesaria una evaluación detallada y personalizada de la DMAE neovascular, evidenciando la prevalencia y distribución de los biomarcadores específicos. Futuras investigaciones podrían profundizar en la relación entre biomarcadores específicos y la respuesta al tratamiento, así como explorar nuevas terapias para pacientes con diferentes perfiles de biomarcadores retinianos, subrayando la complejidad de la DMAE y la necesidad de un enfoque multifacético para su estudio y tratamiento.

Palabras Clave: Degeneración macular, inteligencia artificial, tomografía óptica de coherencia.

¹ Graduado/Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Correspondencia:

Gonzalo Quezada Peralta

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

Carretera del Rosario, 145. CP 38009, Santa Cruz de Tenerife, España.

gonzaloquezadap@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Identify key ocular biomarkers in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) using optical coherence tomography (OCT) and artificial intelligence (AI), focusing on their prevalence and reliability in central areas of macular scanning.

Method: Retrospective analysis in 78 patients with no prior anti-VEGF treatment. A total of 12 tomographic biomarkers were evaluated in regions of 1 mm, 6 mm centered on the fovea as well as on the total macular cube.

Results: A female predominance was observed among the 78 patients analyzed, with an average age of 80 years. The results highlight the universal presence of fibrovascular pigment epithelial detachment (FPED) and the high prevalence of subretinal fluid (SRF), drusen, and hyperreflective spots (HF), suggesting the relevance of these biomarkers in the studied population.

Conclusions: A detailed and personalized evaluation of neovascular AMD is necessary, evidencing the prevalence and distribution of specific biomarkers. Future research could delve into the relationship between specific biomarkers and response to treatment, as well as exploring new therapies for patients with different profiles of retinal biomarkers, underlining the complexity of AMD and the need for a multifaceted approach to its study and treatment.

Keywords: macular degeneration, artificial intelligence, tomography optical coherence.

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa uno de los mayores desafíos en el campo de la oftalmología, siendo la principal causa de pérdida de visión en personas mayores de 50 años en los países desarrollados (1). Esta enfermedad crónica y progresiva afecta a la mácula, el área de la retina responsable de la visión central y detallada, crucial para actividades como leer, conducir y reconocer rostros. A medida que la población envejece, la prevalencia de la DMAE va aumentando (2), lo que subraya la importancia de métodos de diagnóstico precisos y tratamientos efectivos.

En este contexto, la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha revolucionado la evaluación y el manejo de la DMAE (3), ofreciendo imágenes detalladas de la estructura retiniana en tiempo real. Esta técnica no invasiva permite a los especialistas visualizar cambios en la retina y la coroides con una resolución micrométrica, facilitando la detección temprana de la enfermedad y el monitoreo de su progresión.

Además, la integración de la inteligencia artificial (IA) en el estudio de la DMAE mediante OCT está abriendo nuevas fronteras en la oftalmología. Los algoritmos de aprendizaje profundo pueden analizar grandes volúme-

nes de datos de OCT, identificando patrones que podrían pasar desapercibidos para el ojo humano. Esta capacidad de análisis mejora significativamente la precisión del diagnóstico, la personalización del tratamiento y, en última instancia, los resultados para los pacientes.

Los biomarcadores identificados mediante OCT son fundamentales para el diagnóstico preciso y la estratificación del riesgo en pacientes con DMAE. Permiten el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, especialmente en la forma neovascular de la DMAE, donde terapias como las inyecciones intravítreas de anti-VEGF son comúnmente utilizadas. Algunos biomarcadores clave en la OCT para la DMAE son: espesor y volumen macular, presencia de fluido intrarretiniano y subretiniano, drusas, atrofia geográfica, neovascularización coroidea (NVC), desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP), hiperreflectividad intrarretiniana, entre otros.

La capacidad de la OCT para proporcionar detalles en tiempo real sobre la anatomía retiniana, asociado al análisis detallado proporcionado por la IA, hace que sea una herramienta indispensable en el manejo de la DMAE, permitiendo tratamientos personalizados y la posibilidad de mejorar los resultados visuales para los pacientes.

El objetivo de nuestro estudio es describir las características basales de los pacientes naïve a tratamiento anti-VEGF con DMAE neovascular tratados en nuestro centro durante el año 2022 a través del análisis mediante inteligencia artificial (IA) de la presencia de biomarcadores oculares clave en la DMAE neovascular mediante OCT.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recopilaron los datos de todos los pacientes con reciente diagnóstico de DMAE neovascular naïve a tratamiento con fármacos anti-VEGF que acudieron a nuestro centro desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre del año 2022. Se excluyeron aquellos pacientes con pruebas de OCT basales realizadas en otros centros.

Las exploraciones de OCT se realizaron con el tomógrafo de Heidelberg (Spectralis, Heidelberg, Germany) y se analizaron utilizando la plataforma de IA Discovery 3,7 (RetinAI, Switzerland) para la cuantificación de los biomarcadores retinianos, centrándose en las áreas centrales de exploración de la OCT de 1 mm, 6 mm y cubo macular total (fig. 1). Los datos incluyeron edad, sexo y variables tomográficas como líquido subretiniano (SRF), líquido intrarretiniano (IRF) y desprendimiento epitelial pigmentario (PED), medidos en nanolitros. Los biomar-

cadore incluyeron SRF, IRF, HF, drusas, pseudodrusas reticulares (RPD), membrana epirretiniana (ERM), atrofia geográfica (GA) y atrofia retina externa (ORA). Se consideró que un biomarcador estaba presente si su probabilidad de ser encontrado por IA era igual o superior al 90%. Los análisis estadísticos comprendieron estadísticas descriptivas para las prevalencias de biomarcadores, ANOVA para la estadística de los parámetros de SRF, IRF y PED.

RESULTADOS

Se recopilaron un total de 78 ojos correspondientes a 78 pacientes. En el estudio, se observó una predominancia de mujeres, con un total de 52 participantes femeninas, frente a 27 participantes masculinos. En cuanto a la edad, el análisis demuestra que la población de estudio es mayoritariamente de edad avanzada, con una edad promedio general de 80 años (desviación estándar $-DE-$ 7,5). Los datos indicaron una edad mínima de 56 años y una máxima de 96 años, subrayando la relevancia de la DMAE como una condición que afecta predominantemente a la población de edad avanzada. Al desglosar la edad promedio por sexo, se encontró que las mujeres tienen una edad promedio de 81,2 años (DE 6,7), ligeramente superior a la de los hombres, que es de 77,9 años (DE 8,5). La edad mínima en-

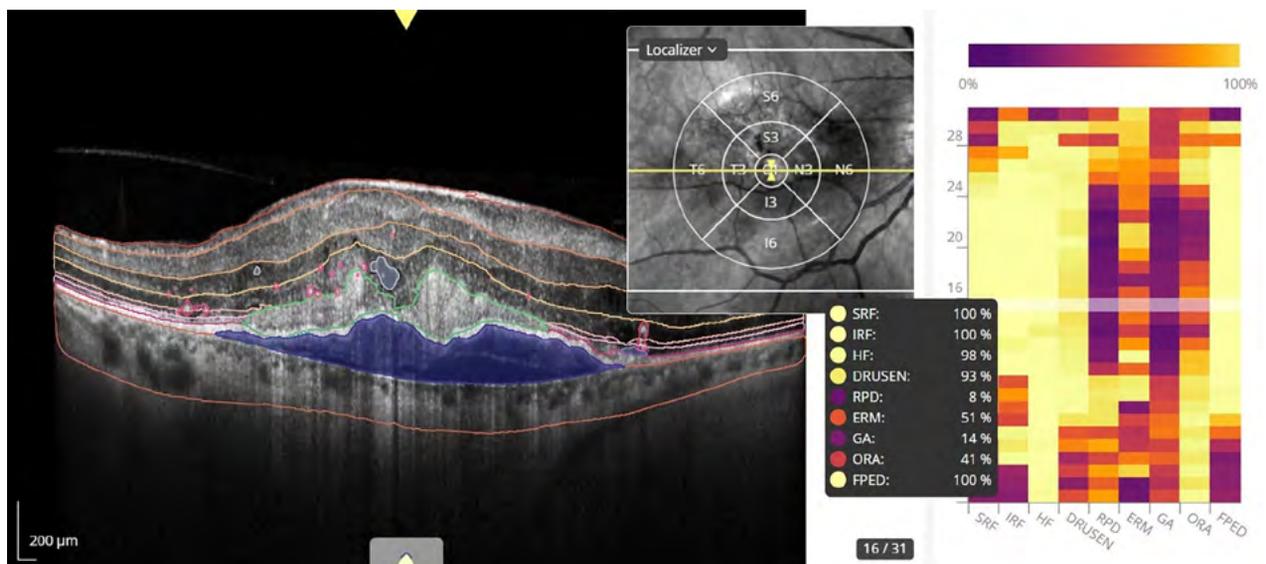


Fig. 1: Interfaz de análisis de la OCT mediante IA. A la derecha se puede ver la estimación de probabilidades de presencia de cada biomarcador otorgados por el sistema de IA.

Tabla 1: Promedio de edad, fluidos intra y subretiniano y PED en hombre y mujeres

Grupo	Total	Promedio Edad	IRF Promedio	SRF Promedio	Ped Promedio
Hombres	27	77,93	208,19	458,56	1.154,44
Mujeres	52	81,23	264,59	492,41	1.134,37

Tabla 2: Valores p obtenidos al comparar ambos grupos de hombre y mujeres. Las tres variables muestran p>0,05 sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos

Variable	p-valor
IRF	0,620684
SRF	0,850355
PED	0,968044

entre las mujeres es de 64 años, en comparación con los 56 años entre los hombres, mientras que la edad máxima registrada es de 96 años para los hombres y 92 años para las mujeres.

El análisis descriptivo numérico de las variables IRF, SRF y PED pre tratamiento, expresadas en nano litros (nl), revela (tabla 1):

IRF (pretratamiento): Presentó un promedio de 245,06 µm, con una variabilidad significativa reflejada en una desviación estándar de 474,58 µm.

SRF(pretratamiento): Tuvo un promedio de 480,69 µm, también con una alta desviación estándar de 746,70 µm, indicando una amplia distribución de valores.

PED (pretratamiento): Mostró un promedio de 1.141,32 µm, con la mayor variabilidad entre los tres parámetros analizados, como lo muestra su desviación estándar de 2.084,59 µm.

Al analizar los fluidos IRF, SRF y PED, se realizaron pruebas de t de student para muestras independientes sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de hombres y mujeres (tabla 2).

Respecto al tipo de inyección, es decir, el tratamiento administrado, se identificaron dos tipos principales: Lucentis y Eylea. De los casos analizados, 45 fueron tratados con Lucentis, mientras que 25 recibieron Eylea.

El análisis de varianza (ANOVA) realizado para determinar si existen diferencias significativas entre los promedios de IRF, SRF y PED pretratamiento indicó que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre estos parámetros, con una estadística F de 9,85 y un valor p de <0,05. Esto sugiere que las diferencias observadas en los parámetros pretratamiento no son aleatorias y podrían tener implicaciones clínicas importantes.

Se procedió a calcular la prevalencia de los distintos biomarcadores asumiendo que estaban presentes cuando la IA los reconoce con una probabilidad mayor del 90%. Estos cálculos se hicieron en el 1 mm central macular, 6 mm y en el total del cubo macular de la OCT. Los resultados se muestran en la tabla 3. Se puede observar la predominancia de fluido subretiniano (SRF), drusas y focos hiperreflectivos (HF).

DISCUSIÓN

En este estudio, hemos analizado una serie de biomarcadores clínicos en pacientes con DMAE, utilizando datos de OCT para evaluar la prevalencia de estos en diferentes

Tabla 3: Porcentaje de presencia de cada biomarcador en el 1mm central, 6 mm central y el cubo macular total en la OCT. Se asume que un biomarcador está presente cuando la probabilidad de encontrarse obtenido por la IA es superior al 90%

Biomarcador	Presencia 1 mm (%)	Presencia 6 mm (%)	Presencia Total (%)
SRF	93,6	83,3	94,9
IRF	70,5	69,2	76,9
HF	89,7	92,3	92,3
Drusen	91,0	97,4	98,7
RPD	9,0	53,8	53,8
ERM	7,7	24,4	26,9
GA	33,3	37,2	48,7
ORA	23,1	42,3	44,9
FPED	98,7	100,0	100,0

regiones de la retina (1 mm, 6 mm) y en su totalidad. Además, se consideraron variables demográficas y de tratamiento, como el sexo, la edad y el tipo de tratamiento anti-VEGF recibido (Lucentis vs. Eylea), para proporcionar una visión más completa de las características de la población estudiada.

Los resultados obtenidos en nuestro análisis revelan patrones significativos en la distribución y prevalencia de biomarcadores en pacientes con DMAE. La predominancia de mujeres en la población de estudio coincide con la literatura existente que sugiere una mayor prevalencia de DMAE en este grupo poblacional, particularmente en edades avanzadas (4). Este dato refuerza la importancia de considerar el género como un factor relevante en el estudio de la DMAE y en el diseño de estrategias de prevención y tratamiento.

La edad promedio de los participantes fue de 80 años, lo que subraya la relación entre la DMAE y el envejecimiento (5). La significativa presencia de biomarcadores en todas las regiones estudiadas, especialmente en el total y en la región de 6 mm, destaca la importancia de un enfoque integral para la evaluación de la DMAE, considerando no solo las lesiones o cambios localizados sino también el estado general de la retina.

El análisis de los tratamientos anti-VEGF muestra una preferencia por Lucentis sobre Eylea, aunque ambos tratamientos son efectivos para la forma neovascular de la DMAE (6). Las diferencias en la elección del tratamiento podrían reflejar consideraciones sobre la eficacia, seguridad, disponibilidad y coste de estos medicamentos, así como las características individuales de los pacientes. Sin embargo, la elección del tratamiento debe basarse en una evaluación cuidadosa de cada caso, considerando la presencia y prevalencia de biomarcadores específicos que pueden influir en la respuesta al tratamiento.

Tres biomarcadores resaltan sobre el resto por su alta prevalencia: el SRF, las drusas y el HF. El primer biomarcador altamente presente en todas las zonas maculares analizadas es el fluido subretiniano. Si bien en este estudio no se evaluó el tipo de membrana neovascular (MNV) en cada caso (tipo 1, 2 ó 3) es ampliamente aceptado que la membrana neovascular tipo 1 es la más frecuente de todas en las diferentes cohortes analizadas (7,8). En este subtipo, el fluido tiende a acumularse princi-

palmente debajo del epitelio pigmentario de la retina (EPR), lo que puede llevar a la formación de un desprendimiento del EPR. Sin embargo, también puede haber presencia de fluido subretiniano debido a la exudación que atraviesa el EPR hacia el espacio subretiniano. El fluido intrarretiniano es menos común en este tipo de MNV, pero puede ocurrir. La alta prevalencia no analizada de MNV tipo 1 explicaría los hallazgos de FSR.

Las drusas constituyen la característica principal en la DMAE y se caracterizan por acumulaciones de proteínas oxidadas y apolipoproteínas por debajo del EPR donde juegan un papel central en la patogénesis (9). La presencia, tamaño y tipo de drusas son factores importantes en la evaluación del riesgo de progresión de la enfermedad desde sus etapas tempranas e intermedias hacia la DMAE avanzada (10). Aunque el mecanismo exacto a través del cual las drusas contribuyen a la patogénesis de la enfermedad no se comprende completamente, se cree que interfieren con la función normal del EPR y la nutrición de la retina. Los componentes de las drusas, incluidos lípidos, proteínas y desechos metabólicos, pueden inducir inflamación, estrés oxidativo, y daño al EPR y a la retina, facilitando la progresión de la enfermedad (11).

Los puntos hiperreflectivos en la OCT son una característica de imagen importante en la DMAE y otras enfermedades retinianas. En la OCT, estos puntos aparecen como pequeñas lesiones brillantes dentro de las capas retinianas. Su presencia, distribución y cantidad pueden proporcionar información valiosa sobre la actividad de la enfermedad, la inflamación retiniana y el pronóstico visual. Pueden representar una variedad de cambios patológicos a nivel microscópico, incluyendo células inflamatorias (como macrófagos), células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) migradas, complejos lipídicos o depósitos extracelulares (12,13). Varios estudios han sugerido que la cantidad y distribución de los puntos hiperreflectivos pueden estar relacionados con el pronóstico visual. Una mayor cantidad de puntos hiperreflectivos ha sido asociada con una peor visión y una respuesta menos favorable al tratamiento con agentes anti-VEGF en pacientes con DMAE neovascular. Sin embargo, la relación precisa entre los puntos hiperreflectivos y el pronóstico visual puede ser compleja y está sujeta a investigación continua.

CONCLUSIÓN

Este estudio proporciona evidencia significativa sobre la prevalencia y distribución de biomarcadores en pacientes con DMAE, destacando la importancia de una evaluación detallada y personalizada. La selección del tratamiento anti-VEGF debe considerar no solo las características demográficas y clínicas de los pacientes sino también la presencia y prevalencia de biomarcadores específicos. Este enfoque integral puede mejorar la precisión del diagnóstico, la eficacia del tratamiento y, en última instancia, los resultados visuales y la calidad de vida de los pacientes con DMAE.

Futuras investigaciones deberían enfocarse en estudiar más detalladamente la relación entre los biomarcadores específicos y la respuesta al tratamiento, así como en explorar nuevas terapias que puedan ofrecer mejores resultados para los pacientes con diferentes perfiles de biomarcadores retinianos.

BIBLIOGRAFÍA

- Gheorghie A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun; 59(2): 74-7. PMID: 26978865; PMCID: PMC5712933.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb; 2(2): e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1. Epub 2014 Jan 3. PMID: 25104651.
- Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Jul 20; 117(29-30): 513-520. doi: 10.3238/arztebl.2020.0513. PMID: 33087239; PMCID: PMC7588619.
- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104(8): 1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
- Prevent Blindness. Prevalence of Age-related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. Chicago: Prevent Blindness; 2019 [citado 2024 Mar 3]. Disponible en: <https://preventblindness.org>
- Schmid MK, Faes L, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of Eylea® with Lucentis® as first-line therapy in patients with treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration in real-life clinical practice: retrospective case-series analysis. *BMC Ophthalmol*. 2020; 20(1): 45. doi: 10.1186/s12886-020-1312-3.
- Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014; 158(4): 769-779. e2.
- Ferris FL III, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2013; 120(4): 844-51.
- Zanzottera EC, Ach T, Huisingh C, Messinger JD, Spaide RF, Curcio CA. Visualizing retinal pigment epithelium phenotypes in the transition to geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* [Internet]. 2016; 36 Suppl 1: S12-25.
- Ferris FL III, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2013; 120(4): 844-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.036>.
- Garcia-Garcia J, Usategui-Martin R, Sanabria MR, Fernandez-Perez E, Telleria JJ, Coco-Martin RM. Pathophysiology of age-related macular degeneration: Implications for treatment. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2022; 65(6): 615-36.
- Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, Balaratnasingam C, Freund KB. Activated retinal pigment epithelium, an optical coherence tomography biomarker for progression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2017; 58(6): BIO211-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-21872>.
- Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2012; 153(4): 710-717.e1.

Inteligencia artificial y su uso en la Oftalmología. Revisión literaria

Artificial intelligence and its use in Ophthalmology. Literature review

PRAT ORIOL B¹, ABREU GONZÁLEZ R²

RESUMEN

Objetivo: Revisar el estado actual de las aplicaciones de la inteligencia artificial en el campo de la oftalmología.

Métodos: Se ha realizado una revisión literaria basada en la búsqueda de artículos relacionados con la inteligencia artificial, machine learning, deep learning y oftalmología.

Resultados: La inteligencia artificial tiene muchas aplicaciones en la oftalmología, en el momento actual donde más usos se están desarrollando es en el campo del manejo de la patología vítreo-retiniana, pero sus usos también se extienden al segmento anterior y el glaucoma.

Conclusión: Pese a los retos a los que se enfrenta la inteligencia artificial, se trata de una herramienta para la oftalmología que está desarrollando nuevas aplicaciones y mejorando sus aplicaciones actuales continuamente.

Palabras clave: Inteligencia artificial, machine learning, deep learning, oftalmología.

ABSTRACT

Objective: To carry out a bibliographic review of the actual applications of artificial intelligence in ophthalmology.

Methods: A literature review was conducted based on the search of articles related to artificial intelligence, machine learning, deep learning and ophthalmology.

Results: Artificial intelligence has many applications in ophthalmology. Currently, the most frequent uses are in the field of management of vitreoretinal pathology, but they also extend to the anterior segment and glaucoma.

Conclusion: Despite the challenges faced by artificial intelligence, it is a useful tool for ophthalmology since it continuously develops new applications and improves the existing ones.

Key words: artificial intelligence, machine learning, deep learning, ophthalmology.

¹ Graduado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Correspondencia:

Bernat Prat Oriol

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Carretera del Rosario, 145, 38010, Santa Cruz de Tenerife.

bernat3po@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Inteligencia Artificial (IA) es la habilidad que permite a las máquinas simular procesos propios de la inteligencia humana como la habilidad de enlazar eventos a causas específicas, hacer generalizaciones y aprender a partir de la experiencia (1).

El uso de la IA ha ido en aumento en el campo de la medicina ya que nos permite el procesamiento de la información del paciente a un mayor nivel, con más exactitud y velocidad que un médico (2).

La IA engloba lo que conocemos como aprendizaje automático o machine learning (ML) y el aprendizaje profundo o deep learning (DL). El machine learning es un tipo de IA que permite que las máquinas aprendan por sí solas sin necesidad de ser programadas de nuevo, de esta forma el algoritmo tiene la capacidad de identificar patrones en bases de datos masivos, elaborar predicciones y dar respuesta a los datos. El deep learning es un tipo de ML enfocado en el uso de múltiples capas de algoritmos o lo que se conoce como redes neuronales para procesar un conjunto de datos y sacar conclusiones superiores de forma parecida lo que haría un cerebro humano (3,4).

La Oftalmología se trata de una rama médica que utiliza muchos datos en forma de imagen, mediciones específicas de la anatomía y fisiología ocular como el grosor foveal o la presión intraocular. Estas características brindan un gran potencial de integración a la inteligencia artificial en la práctica clínica.

La teleoftalmología se trata de un área en expansión de la oftalmología, sobre todo después de la pandemia de COVID19, que puede beneficiarse de la implementación de programas de inteligencia artificial que reduzcan las visitas y la carga de trabajo (5).

En esta revisión se muestra una actualización en la implementación y aplicaciones actuales de la IA en el campo de la Oftalmología.

MÉTODOS

Se ha realizado esta revisión literaria sobre el estado actual de la inteligencia artificial en el campo de la oftalmología mediante la búsqueda en PubMed, Google Scholar, SciELO y Medline para estudios publicados en inglés y español hasta agosto de 2023 usando las pala-

bras clave «inteligencia artificial», «machine learning», «deep learning» y «oftalmología».

RESULTADOS

Se han encontrado múltiples aplicaciones de la inteligencia artificial en la oftalmología, sin embargo, su distribución no es la misma en las distintas subespecialidades que comprenden la oftalmología. En su gran mayoría, las aplicaciones de la inteligencia artificial se están desarrollando es en el campo del manejo de la patología vitreo-retiniana, pero sus usos también se extienden al segmento anterior y el glaucoma.

A continuación, se exponen las diferentes usos que se están dando a la inteligencia artificial empezando por su aplicación en la retinopatía diabética, luego en la degeneración macular asociada a la edad y en otras patologías vitreo-retinianas. Seguidamente, se mostraran sus aplicaciones en patología corneal y del segmento anterior. Finalmente, sus aplicaciones en glaucoma.

Patologías del segmento posterior del ojo

Retinopatía diabética

En cuanto a su uso en retinopatía diabética, en el 2016 se publicaron los estudios de Abràmoff et al. (6) y Gulshan et al. (7) acerca de algoritmos de inteligencia artificial que mediante una retinografía estándar podían detectar retinopatía diabética (RD) derivable a un oftalmólogo con un área bajo la curva (AUC) de 0,980 y 0,991 respectivamente. Estudios posteriores como el de Heydon et al. (8) o el de Donate-Lopez et al. (9) han evaluado la capacidad de cribado de retinopatía diabética derivable al oftalmólogo de nuevos algoritmos mediante fotografía estándar del fondo de ojo en color. La IA de Heydon et al. consiguió una sensibilidad del 95,7% y una especificidad del 54% (8) mientras que la IA utilizada por Donate-Lopez et al. consiguió una sensibilidad del 97,1% y una especificidad del 94,7%.

También se han hecho estudios para detectar la RD mediante IA usando imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT), imágenes de ultra campo amplio (UWF) e incluso imágenes a través de teléfono móvil. Se han

usado IA para identificar fluido intrarretiniano en imágenes de OCT y así detectar edema macular diabético. Lee et al. (10) consiguió una AUC de 92,78% con una exactitud del 87,63%.

Las imágenes de ultra campo amplio (UWF) permiten una visualización de 100° hasta 200° en algunos modelos del fondo de ojo de forma que se tiene mayor información de la afectación por la RD periférica. Se han hecho estudios como el de Nagasawa et al. (11) en el que mediante el uso de una IA se llega a detectar una imagen de RD proliferativa con una sensibilidad del 94,7% y una especificidad del 97,2%. Recientemente el estudio de Zhao et al. (12) ha usado imágenes UWF de angiografía de fluoresceína y una IA llegando a detectar la RD proliferativa respecto a RD no proliferativa con una AUC de 0,96.

En el estudio de Natarajan et al. (13) se analizó una IA que utiliza imágenes de teléfono móvil para detectar RD derivable al oftalmólogo con una sensibilidad y especificidad del 100% aunque con un número de participantes bajo (213 individuos).

Degeneración macular asociada a la edad

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una causa frecuente de pérdida de visión especialmente en las sociedades desarrolladas y envejecidas con una estimación según el meta-análisis de Wong et al. (14) de una prevalencia de 196 millones de personas afectas, número que se prevé que alcance las 288 millones para 2040. Se están desarrollando herramientas que utilizan la IA para un diagnóstico temprano que minimice la pérdida de visión y reduzca la presión asistencial.

Burlina et al. han desarrollado un algoritmo de IA que identificó retinografías estándar color de DMAE intermedia o avanzada respecto imágenes normales o con DMAE precoz con una AUC de entre 0,94 y 0,96. (15) Vaghefi et al. (16) publicó que si además de imágenes de OCT, se combinan con retinografías color estándar e imágenes de OCT angiografía; la IA era capaz de incrementar su sensibilidad y especificidad respecto al uso de solo imágenes de OCT.

Cuantificar el volumen de fluido retiniano en pacientes con DMAE neovascular permite evaluar y monitorizar de forma más precisa el tratamiento. En esta línea Keenan

et al. (17) cuantificó el fluido intrarretiniano, subretiniano y el desprendimiento de epitelio pigmentario en DMAE a partir de las imágenes de OCT de distintas bases de datos clínicos independientes. Martin-Pinardel et al. (18) han usado una IA que cuantifica el fluido en las diferentes capas de la retina a partir de imágenes de OCT antes y después del tratamiento para cuantificar la reducción del fluido en cada capa y su efecto en la mejora del resultado visual. Holz et al. (19) está realizando un estudio en que se investiga si el uso de una IA que segmenta el fluido retiniano en las distintas capas de la retina tiene impacto en la detección de actividad por parte de los oftalmólogos. Moraes et al. (20) utiliza una IA que segmenta el fluido retiniano por capas para describir la distribución del fluido en función de si era el primer ojo tratado o el segundo, la agudeza visual y la etnia de los pacientes.

En DMAE avanzada con atrofia geográfica Liefers et al. (21) ha usado una IA que mediante el análisis de retinografías estándar color permiten una segmentación de la atrofia geográfica y la evaluación de su ratio de crecimiento. Por su lado Pramil et al. (22) ha publicado un estudio similar usando imágenes de OCT.

Otras patologías de la retina

Aparte de su uso en RD y DMAE, las IA aplicadas en la oftalmología pueden identificar otras patologías en el fondo de ojo de forma parecida a las especialistas en retina. De Fauw et al. (23) publicó un trabajo acerca de una IA que identificaba DMAE neovascular, atrofia geográfica, drusas, edema macular, agujeros maculares, coriorretinopatía serosa central, tracción vitreomacular y membrana epiretiniana mediante imágenes de OCT consiguiendo una AUC del 99,21 comparando con especialistas en retina. Sun et al. (24) publicaron un estudio acerca de una IA que utiliza imágenes UWF del fondo de ojo para identificar retinopatía diabética derivable, trombosis venosa retiniana, miopía patológica, desprendimiento de retina, retinitis pigmentaria, DMAE, opacidad vítrea y neuritis óptica. Las imágenes UWF también se han usado junto a algoritmos de DL para detectar las lesiones periféricas de degeneración en empedrado, en empalizada, tuft cístico, blanco sin presión desgarros de retina y desprendimiento de retina; con una

sensibilidad del 87,97% y una especificidad del 98,04%. (25) Abitbol et al. (26) publicó un estudio acerca de una IA que diferenciaba enfermedades vasculares retinianas (RD, retinopatía por células falciformes, oclusiones venosas retinianas y ojos sanos) mediante imágenes UWF. También se ha publicado acerca de usar imágenes de UWF y la IA para predecir la longitud axial de un ojo (27).

La IA se ha usado para diferenciar imágenes de OCT de coriorretinopatía serosa central aguda, crónica e imágenes normales (28). En la retinitis pigmentaria también se han usado algoritmos con buenos resultados con una AUC de 0,96. (29) En la enfermedad de Stargardt se ha utilizado un algoritmo que predice la afectación funcional en medidas de microperimetría mediante imágenes de OCT (30). En la retinopatía por hidroxycloquinina se han utilizado IA para detectar en imagen hiperespectral del fondo de ojo, pacientes afectados respecto controles sanos pero aun con un número de pacientes bajo (91 pacientes) (31).

Se ha usado una IAs que mediante imágenes de fondo de ojo en color estándar predicen de forma parecida a especialistas en retina con OCT (32) y sin OCT (33), respectivamente la afectación por maculopatía miópica. También se ha publicado acerca de sistemas de IA que clasifican la maculopatía miópica a partir de imágenes de OCT (34).

En la retinopatía del prematuro se han desarrollado diferentes IA para el diagnóstico temprano. Brown et al. (35) desarrolló un algoritmo que mediante imágenes de campo amplio consiguió una AUC del 0,94 en el diagnóstico de la retinopatía del prematuro. Mientras el algoritmo de Tong et al. (36) consiguió una AUC de 0,903.

Recientemente se ha publicado un estudio acerca del uso de imágenes de ultrasonido oftalmológicas y una IA que distingue entre opacidad vítrea fisiológica, hialosis asteroidea, hemovítreo y un vítreo sin patología (37).

Finalmente, a través de las imágenes del fondo de ojo se ha visto que a través de una IA incluso se puede predecir la edad, el sexo y factores de riesgo cardiovascular (38).

Patologías del segmento anterior del ojo

Aunque ha habido más investigación en la aplicación de la IA en el segmento poste-

rior del ojo, cada vez se están estudiando más aplicaciones de las IA al segmento anterior.

Conjuntiva y superficie

Masumoto et al. (39) entrenaron a una IA para clasificar imágenes de los ojos en función de la hiperemia conjuntival. También se ha usado una IA para distinguir entre imágenes de melanoma conjuntival, nevus, pterigium y conjuntiva normal (40). Las imágenes de conjuntiva se han usado para entrenar una IA para identificar signos clínicos de tracoma (41).

Chase et al. (42) entrenó un modelo de IA mediante imágenes de OCT de segmento anterior para identificar enfermedad de ojo seco con unos resultados semejante a los obtenidos con el test de tiempo de ruptura de película lagrimal.

Se ha cuantificado el reservorio de lágrima debajo de las lentes de forma segmentada mediante imágenes de OCT de segmento anterior (43). Wang et al. (44) ha usado algoritmos de IA para cuantificar las áreas de atrofia de las glándulas de Meibomio en imágenes de meibografía.

Córnea

Se han creado algoritmos para detectar queratocono tanto clínico como subclínico a partir de datos de topografía corneal. El algoritmo de Kuo et al. (45) alcanzó una AUC de 0,995 para la detección del queratocono en uno de sus modelos. Se ha publicado acerca de algoritmos similares que hacen una segmentación de las distintas capas de la córnea para hacer mapas de grosor por capa (46). García et al. (47) publicó una IA que mediante dos tomografías previas con Pentacam era capaz de predecir la progresión del queratocono con una sensibilidad del 70,8% y una especificidad del 80,6%. Tiwari et al. (48) usaron algoritmos de DL para diferenciar fotografías de lesiones corneales activas por infección y cicatrices corneales con una AUC de 0,973. De forma parecida, Redd et al. usaron una IA para diferenciar imágenes de queratitis bacteriana y fúngica (49). Li et al. (50) mediante el uso de imágenes de lámpara de hendidura consiguió una AUC de 0,988-0,997 para la detección y clasificación de queratitis, así como una AUC de 0,982-0,990 y 0,988-0,998

para la detección de otras alteraciones corneales como distrofias, degeneraciones y tumores; así como para la detección de corneas normales respectivamente.

Catarata

Hay modelos de IA entrenados para detectar y cuantificar la catarata en sus distintos tipos como el creado por Keenan et al. (51) mediante el uso de imágenes de lámpara de hendidura. Tham et al. (52) utilizó la IA para detectar cataratas visualmente significativas mediante el uso de retinografías del fondo de ojo con una AUC de 0,916-0,965. También se ha usado la IA para ofrecer apoyo en tiempo real en la cirugía de catarata mediante facoemulsificación mediante la identificación de la pupila, la fase de la cirugía y proporcionando consejo para el momento específico de la cirugía (53).

Glaucoma

El glaucoma se trata de la causa más frecuente de ceguera irreversible en el mundo. El glaucoma primario de ángulo abierto, el glaucoma crónico de ángulo cerrado y el glaucoma normotensivo no acostumbran a ser sintomáticos para la mayoría de paciente hasta estadios avanzados (54). Poder establecer estrategias de cribado puede permitir un diagnóstico precoz y evitar la pérdida de visión en muchos pacientes. Mediante la combinación de imágenes color del fondo de ojo y de OCT del nervio óptico a la vez o en un tiempo breve de tiempo, y la utilización de un algoritmo de DL se ha llegado a un grado de precisión muy elevado (AUC de 0,944) para identificar daño en el nervio óptico por glaucoma (55). Incluso solo con una fotografía la IA puede distinguir entre una papila glaucomatosa y una normal (56). En el estudio de Jammal et al. (57) al comparar el resultado entre una IA y un oftalmólogo, la IA superó significativamente a los oftalmólogos en su diagnóstico. A través de la cuantificación del daño en la capa de fibras nerviosas retinianas en una OCT, Mariottone et al. (58) desarrollaron una IA que estima la pérdida visual en la campimetría. Wen et al. (59) en su estudio mediante el uso de algoritmos de DL pueden predecir los cambios que se producirían en los campos visuales en 5 años.

El glaucoma primario de ángulo cerrado se puede prevenir si la progresión del ángulo

cerrado se detecta en estadios precoces. Fu. Et al. (60) desarrolló un algoritmo de DL de detección mediante imágenes de OCT de segmento anterior que consiguió una AUC de 0,96 siendo estos resultados mejores que los obtenidos por los especialistas (AUC de 0,90) a partir de datos cualitativos.

RETOS

El desarrollo de los algoritmos de IA requiere de grandes bases de datos que sean representativas de la realidad de la práctica clínica. En el proceso de compartir los datos se pone en riesgo la privacidad del paciente. Una posible solución a este problema pasa por la adopción del aprendizaje federativo. En esta estrategia, los hospitales localmente reciben una copia de un modelo de IA global para entrenar esa copia con sus bases de datos. Una vez la copia ha sido entrenada con las bases de datos del hospital, se envía de vuelta el algoritmo mejorado al servidor global sin compartir las bases de datos utilizadas para entrenar a la copia del algoritmo. De esta forma, los hospitales locales reciben la IA global actualizada sin la necesidad de poner en riesgo las bases de datos de los pacientes (61).

Otro problema con la obtención de datos es que los datos entre distintas bases de datos no siempre coinciden ni pueden extrapolarse de distintos dispositivos del mismo tipo. Por ejemplo, una IA puede ser entrenada con los datos de un modelo de OCT pero que no pueda utilizarse con los datos de un modelo de marca distinto. O que un parámetro sea distinto en función del examinador que lo anote.

Algunas IA se entrenan a partir de unos datos y unas etiquetas que asocian a esos datos hasta poder reconocer esos patrones. Esas etiquetas en muchos casos las tiene que proporcionar un equipo de oftalmólogos. Esa labor puede llegar a ser muy intensiva. pero se ha visto en algún estudio que una menor supervisión puede alcanzar resultados similares a modelos muy supervisados (62).

CONCLUSIONES

El uso de la IA en la oftalmología ha llevado consigo multitud de grandes avances que van a revolucionar la práctica clínica de la oftalmología.

logía. La mayoría de los estudios presentados en esta revisión han demostrado un rendimiento igual o incluso superior al de los oftalmólogos en cuanto al diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. No obstante, el camino que deben seguir las IA antes de su implementación en la práctica clínica aun es largo. Falta probar los algoritmos en condiciones reales, en distintas poblaciones y teniendo en cuenta los recursos disponibles en cada contexto.

Aunque la evidencia acerca del coste-efectividad en la práctica clínica real de la implementación de cribados en oftalmología basados en la IA aun es mixta (63), hay estudios en los que se ha observado un ahorro en la implementación de cribados de RD mediante DL en vez de cribado humano basándose en el coste-utilidad de la implementación de estos programas (64).

La tendencia es la de desarrollar distintos algoritmos para distintos problemas y con la mejora de los resultados ir hacia IA más ambiciosas que pueden diagnosticar múltiples patologías y ofrecernos distintas respuestas a distintas preguntas ante un mismo paciente. El hecho que la propia tecnología esté basada en los sistemas de ML hace que cuantos más datos se utilicen para entrenar los algoritmos, más precisos se volverán estos. De esta forma, cabe esperar que con el tiempo la evidencia a favor de su implementación y fiabilidad solo aumente.

BIBLIOGRAFÍA

- Artificial intelligence (AI) | Definition, Examples, Types, Applications, Companies, & Facts | Britannica [Internet]. 2024 Disponible en: <https://www.britannica.com/technology/artificial-intelligence>.
- Briganti G, Le Moine O. Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. *Front Med*. 2020; 7: 27.
- Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023. *N Engl J Med*. 2023; 388(13): 1201-8.
- Minh D, Wang HX, Li YF, Nguyen TN. Explainable artificial intelligence: a comprehensive review. *Artif Intell Rev*. 2022; 55(5): 3503-68.
- Nikolaidou A, Tsaousis KT. Teleophthalmology and Artificial Intelligence As Game Changers in Ophthalmic Care After the COVID-19 Pandemic. *Cureus*. 13(7): e16392.
- Abramoff MD, Lou Y, Erginay A, Clarida W, Amelon R, Folk JC, et al. Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(13): 5200-6.
- Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016; 316(22): 2402-10.
- Heydon P, Egan C, Bolter L, Chambers R, Anderson J, Aldington S, et al. Prospective evaluation of an artificial intelligence-enabled algorithm for automated diabetic retinopathy screening of 30 000 patients. *Br J Ophthalmol*. 2021; 105(5): 723-8.
- Donate-Lopez J, González-Bueno GS, Rodríguez-Martin JN, Blair J, De Zanet S, Rodrigo-Bello JJ, et al. Multicenter study to validate an artificial intelligence algorithm for the screening of diabetic retinopathy: the CARDS study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023; 64(8): 239.
- Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep learning is effective for the classification of OCT images of normal versus Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2017; 1(4): 322-7.
- Nagasawa T, Tabuchi H, Masumoto H, Enno H, Niki M, Ohara Z, et al. Accuracy of ultrawide-field fundus ophthalmoscopy-assisted deep learning for detecting treatment-naïve proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2019; 39(10): 2153-9.
- Zhao PY, Bommakanti N, Yu G, Aaberg MT, Patel TP, Paulus YM. Deep learning for automated detection of neovascular leakage on ultra-wide-field fluorescein angiography in diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2023; 13: 9165.
- Natarajan S, Jain A, Krishnan R, Rogye A, Sivasubramanian S. Diagnostic Accuracy of Community-Based Diabetic Retinopathy Screening With an Offline Artificial Intelligence System on a Smartphone. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137(10): 1182-8.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(2): e106-116.
- Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated Grading of Age-Related Macular Degeneration From Color Fundus Images Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(11): 1170-6.
- Vaghefi E, Hill S, Kersten HM, Squirrel D. Multimodal Retinal Image Analysis via Deep Learning for the Diagnosis of Intermediate Dry Age-Related Macular Degeneration: A Feasibility Study. *J Ophthalmol*. 2020; 2020: 7493419.
- Keenan TDL, Chakravarthy U, Loewenstein A, Chew EY, Schmidt-Erfurth U. Automated quan-

- titative assessment of retinal fluid volumes as important biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2021; 224: 267-81.
18. Martin-Pinardel R, Izquierdo-Serra J, Zanet SD, Parrado-Carrillo A, Garay-Aramburu G, Puzo M, et al. Artificial intelligence-based fluid quantification and associated visual outcomes in a real-world, multicentre neovascular age-related macular degeneration national database. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2023 [citado 20 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/early/2023/01/09/bjo-2022-322297>.
 19. Holz FG, Abreu-Gonzalez R, Bandello F, Duval R, O'Toole L, Pauleikhoff D, et al. Does real-time artificial intelligence-based visual pathology enhancement of three-dimensional optical coherence tomography scans optimise treatment decision in patients with nAMD? Rationale and design of the RAZORBILL study. *Br J Ophthalmol*. 2023; 107(1): 96-101.
 20. Moraes G, Fu DJ, Wilson M, Khalid H, Wagner SK, Korot E, et al. Quantitative Analysis of OCT for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2021; 128(5): 693-705.
 21. Liefers B, Colijn JM, González-Gonzalo C, Verzijden T, Wang JJ, Joachim N, et al. A Deep Learning Model for Segmentation of Geographic Atrophy to Study Its Long-Term Natural History. *Ophthalmology*. 2020; 127(8): 1086-96.
 22. Pramit V, de Sisternes L, Omlor L, Lewis W, Sheikh H, Chu Z, et al. A Deep Learning Model for Automated Segmentation of Geographic Atrophy Imaged Using Swept-Source OCT. *Ophthalmol Retina*. 2023; 7(2): 127-41.
 23. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, Nikolov S, Tomasev N, Blackwell S, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*. 2018; 24(9): 1342-50.
 24. Sun G, Wang X, Xu L, Li C, Wang W, Yi Z, et al. Deep Learning for the Detection of Multiple Fundus Diseases Using Ultra-widefield Images. *Ophthalmol Ther*. 2023; 12(2): 895-907.
 25. Wang T, Liao G, Chen L, Zhuang Y, Zhou S, Yuan Q, et al. Intelligent Diagnosis of Multiple Peripheral Retinal Lesions in Ultra-widefield Fundus Images Based on Deep Learning. *Ophthalmol Ther*. 2023; 12(2): 1081-95.
 26. Abitbol E, Miere A, Excoffier JB, Mehanna CJ, Amoroso F, Kerr S, et al. Deep learning-based classification of retinal vascular diseases using ultra-widefield colour fundus photographs. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022; 7(1): e000924.
 27. Oh R, Lee EK, Bae K, Park UC, Yu HG, Yoon CK. Deep Learning-based Prediction of Axial Length Using Ultra-widefield Fundus Photography. *Korean J Ophthalmol KJO*. 2023; 37(2): 95-104.
 28. Ko J, Han J, Yoon J, Park JI, Hwang JS, Han JM, et al. Assessing central serous chorioretinopathy with deep learning and multiple optical coherence tomography images. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 1831.
 29. Chen TC, Lim WS, Wang VY, Ko ML, Chiu SI, Huang YS, et al. Artificial Intelligence-Assisted Early Detection of Retinitis Pigmentosa - the Most Common Inherited Retinal Degeneration. *J Digit Imaging*. 2021; 34(4): 948-58.
 30. Müller PL, Odainic A, Treis T, Herrmann P, Tufail A, Holz FG, et al. Inferred retinal sensitivity in recessive Stargardt disease using machine learning. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 1466.
 31. Fan WS, Nguyen HT, Wang CY, Liang SW, Tsao YM, Lin FC, et al. Detection of Hydroxychloroquine Retinopathy via Hyperspectral and Deep Learning through Ophthalmoscope Images. *Diagnostics*. 2023; 13(14): 2373.
 32. Wu Z, Cai W, Xie H, Chen S, Wang Y, Lei B, et al. Predicting Optical Coherence Tomography-Derived High Myopia Grades From Fundus Photographs Using Deep Learning. *Front Med*. 2022; 9: 842680.
 33. Wang R, He J, Chen Q, Ye L, Sun D, Yin L, et al. Efficacy of a Deep Learning System for Screening Myopic Maculopathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmol Ther*. 2023; 12(1): 469-84.
 34. He X, Ren P, Lu L, Tang X, Wang J, Yang Z, et al. Development of a deep learning algorithm for myopic maculopathy classification based on OCT images using transfer learning. *Front Public Health*. 2022; 10: 1005700.
 35. Brown JM, Campbell JP, Beers A, Chang K, Ostmo S, Chan RVP, et al. Automated Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136(7): 803-10.
 36. Tong Y, Lu W, Deng QQ, Chen C, Shen Y. Automated identification of retinopathy of prematurity by image-based deep learning. *Eye Vis Lond Engl*. 2020; 7: 40.
 37. Feng L, Zhang Y, Wei W, Qiu H, Shi M. Applying deep learning to recognize the properties of vitreous opacity in ophthalmic ultrasound images. *Eye Lond Engl*. 2023.
 38. Gerrits N, Elen B, Craenendonck TV, Triantafyllidou D, Petropoulos IN, Malik RA, et al. Age and sex affect deep learning prediction of cardiometabolic risk factors from retinal images. *Sci Rep*. 2020; 10: 9432.
 39. Masumoto H, Tabuchi H, Yoneda T, Nakakura S, Ohsugi H, Sumi T, et al. Severity Classification of Conjunctival Hyperaemia by Deep Neural Network Ensembles. *J Ophthalmol*. 2019; 2019: 7820971.

40. Yoo TK, Choi JY, Kim HK, Ryu IH, Kim JK. Adopting low-shot deep learning for the detection of conjunctival melanoma using ocular surface images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021; 205: 106086.
41. Kim MC, Okada K, Ryner AM, Amza A, Tadesse Z, Cotter SY, et al. Sensitivity and specificity of computer vision classification of eyelid photographs for programmatic trachoma assessment. *PloS One.* 2019; 14(2): e0210463.
42. Chase C, Elsayy A, Eleiwa T, Ozcan E, Tolba M, Abou Shousha M. Comparison of Autonomous AS-OCT Deep Learning Algorithm and Clinical Dry Eye Tests in Diagnosis of Dry Eye Disease. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2021; 15: 4281-9.
43. Zhou Y, Lin G, Yu X, Cao Y, Cheng H, Shi C, et al. Deep learning segmentation of the tear fluid reservoir under the sclera lens in optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express.* 2023; 14(5): 1848-61.
44. Wang J, Yeh TN, Chakraborty R, Yu SX, Lin MC. A Deep Learning Approach for Meibomian Gland Atrophy Evaluation in Meibography Images. *Transl Vis Sci Technol.* 2019; 8(6): 37.
45. Kuo BI, Chang WY, Liao TS, Liu FY, Liu HY, Chu HS, et al. Keratoconus Screening Based on Deep Learning Approach of Corneal Topography. *Transl Vis Sci Technol.* 2020; 9(2): 53.
46. dos Santos VA, Schmetterer L, Stegmann H, Pfister M, Messner A, Schmidinger G, et al. CorneaNet: fast segmentation of cornea OCT scans of healthy and keratoconic eyes using deep learning. *Biomed Opt Express.* 2019; 10(2): 622-41.
47. Jiménez-García M, Issarti I, Kreps EO, Ni Dhubbghaill S, Koppen C, Varssano D, et al. Forecasting Progressive Trends in Keratoconus by Means of a Time Delay Neural Network. *J Clin Med.* 2021; 10(15): 3238.
48. Tiwari M, Piech C, Baitemirova M, Prajna NV, Srinivasan M, Lalitha P, et al. Differentiation of Active Corneal Infections from Healed Scars Using Deep Learning. *Ophthalmology.* 2022; 129(2): 139-46.
49. Redd TK, Prajna NV, Srinivasan M, Lalitha P, Krishnan T, Rajaraman R, et al. Image-Based Differentiation of Bacterial and Fungal Keratitis Using Deep Convolutional Neural Networks. *Ophthalmol Sci.* 2022; 2(2): 100119.
50. Li Z, Jiang J, Chen K, Chen Q, Zheng Q, Liu X, et al. Preventing corneal blindness caused by keratitis using artificial intelligence. *Nat Commun.* 2021; 12: 3738.
51. Keenan TDL, Chen Q, Agrón E, Tham YC, Goh JHL, Lei X, et al. DeepLensNet: Deep Learning Automated Diagnosis and Quantitative Classification of Cataract Type and Severity. *Ophthalmology.* 2022; 129(5): 571-84.
52. Tham YC, Goh JHL, Anees A, Lei X, Rim TH, Chee ML, et al. Detecting visually significant cataract using retinal photograph-based deep learning. *Nat Aging.* 2022; 2(3): 264-71.
53. Garcia Nespola R, Yi D, Cole E, Valikodath N, Luciano C, Leiderman YI. Evaluation of Artificial Intelligence–Based Intraoperative Guidance Tools for Phacoemulsification Cataract Surgery. *JAMA Ophthalmol.* 2022; 140(2): 170-7.
54. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *JAMA.* 2014; 311(18): 1901-11.
55. Medeiros FA, Jammal AA, Thompson AC. From Machine to Machine: An OCT-Trained Deep Learning Algorithm for Objective Quantification of Glaucomatous Damage in Fundus Photographs. *Ophthalmology.* 2019; 126(4): 513-21.
56. Yang HK, Kim YJ, Sung JY, Kim DH, Kim KG, Hwang JM. Efficacy for Differentiating Nonglaucomatous Versus Glaucomatous Optic Neuropathy Using Deep Learning Systems. *Am J Ophthalmol.* 2020; 216: 140-6.
57. Jammal AA, Thompson AC, Mariottoni EB, Berchuck SI, Urata CN, Estrela T, et al. Human Versus Machine: Comparing a Deep Learning Algorithm to Human Gratings for Detecting Glaucoma on Fundus Photographs. *Am J Ophthalmol.* 2020; 211: 123-31.
58. Mariottoni EB, Datta S, Dov D, Jammal AA, Berchuck SI, Tavares IM, et al. Artificial Intelligence Mapping of Structure to Function in Glaucoma. *Transl Vis Sci Technol.* 2020; 9(2): 19.
59. Wen JC, Lee CS, Keane PA, Xiao S, Rokem AS, Chen PP, et al. Forecasting future Humphrey Visual Fields using deep learning. *PLoS ONE.* 2019; 14(4): e0214875.
60. Fu H, Baskaran M, Xu Y, Lin S, Wong DWK, Liu J, et al. A Deep Learning System for Automated Angle-Closure Detection in Anterior Segment Optical Coherence Tomography Images. *Am J Ophthalmol.* 2019; 203: 37-45.
61. Rieke N, Hancox J, Li W, Milletari F, Roth HR, Albarqouni S, et al. The future of digital health with federated learning. *NPJ Digit Med.* 2020; 3: 119.
62. Ployout C, Duval R, Cheriet F. A Novel Weakly Supervised Multitask Architecture for Retinal Lesions Segmentation on Fundus Images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2019; 38(10): 2434-44.
63. Ruamviboonsuk P, Ruamviboonsuk V, Tiwari R. Recent evidence of economic evaluation of artificial intelligence in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* 2023; 34(5): 449-58.
64. Srisubat A, Kittrongsiri K, Sangroongruangsri S, Khemvaranan C, Shreibati JB, Ching J, et al. Cost-Utility Analysis of Deep Learning and Trained Human Graders for Diabetic Retinopathy Screening in a Nationwide Program. *Ophthalmol Ther.* 2023; 12(2): 1339-57.

Actualización del abordaje médico-estético y quirúrgico de los xantelasmas palpebrales

Update of the medical-aesthetic and surgical approach to eyelid xanthelasmas

GÓMEZ PERERA S¹, MEDINA MESA E², DE ARMAS RAMOS E²,
FERNÁNDEZ TRESGUERRES F³

RESUMEN

Fundamento: Los Xantelasmas palpebrales (XP) son lesiones benignas que producen insatisfacción cosmética. Pueden producirse en pacientes con dislipemias pero también en normolipidémicos o en pacientes tratados con fillers en región periocular. El objetivo de esta revisión es realizar un estudio actualizado de las últimas técnicas publicadas para el abordaje del XP.

Material y Método: Se realiza una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed restringiendo la fecha de publicación a los últimos cinco años para obtener las publicaciones más recientes. Se seleccionan artículos en los que se utiliza tratamientos, tanto médico-estéticos como quirúrgicos, para la eliminación de los xantelasmas.

Resultados: La técnica clásica para la eliminación de los XP continúa siendo la exéresis quirúrgica. Otras terapias empleadas para el abordaje de los XP incluyen el tratamiento con láser, la radiofrecuencia, plasma, ácido tricloracético o bleomicina. Los efectos secundarios de estas técnicas incluyen hipopigmentaciones, cicatriz visible, edema, púrpura o retracción palpebral.

Conclusiones: Se necesitan estudios comparativos con mayores tamaños muestrales y mejor evidencia para poder clasificar las distintas terapias y proporcionar tratamientos individualizados.

Palabras clave: Xantelasma palpebral, láser, plasma, radiofrecuencia, cirugía

ABSTRACT

Background: xanthelasma palpebrarum (XP) are benign lesions that cause cosmetic dissatisfaction. They can occur in patients with dyslipidemia, in normolipidemic patients, and in patients treated with fillers in the periocular region. The objective of this review is to carry out an updated study of the latest techniques published for the approach to XP.

¹ Graduado en Medicina. Médico Residente del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias.

² Licenciado en Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias.

³ Licenciado en Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

Material and Method: A bibliographic search was carried out in the Pubmed database, restricting the publication date to the last five years to obtain the most recent publications. Articles are selected in which treatments, both medical-aesthetic and surgical, are used for the removal of eyelid xanthelasma.

Results: The classic technique for the elimination of XP continues to be surgical excision. Other therapies used to remove XP include laser treatment, radiofrequency, plasma, trichloroacetic acid, and bleomycin. Side effects of these techniques include hypopigmentation, visible scarring, edema, purpura, and eyelid retraction.

Conclusions: Comparative studies with larger sample sizes and better evidence are needed to classify the different therapies and provide individualized treatments.

Keywords: eyelid xanthelasma, laser, plasma, radiofrequency, surgery.

INTRODUCCIÓN

El término médico xantelasma palpebrarum (XP) fue propuesto por primera vez por Sir Erasmus Wilson en el siglo XIX. Xantelasma, deriva del griego donde «xanthos» significa amarillo y «elasma» significa placa. Palpebrarum, deriva del latín y significa «cerca o relacionado con el párpado». Histológicamente son acúmulos de histiocitos cargados de lípidos, que se presentan sobre los párpados, incluso en ausencia de otras lesiones cutáneas o mucosas.

En cuanto a su etiología, se ha descrito su aparición en pacientes con alteración del metabolismo de los lípidos pero también en pacientes normolipidémicos y tras uso de fillers en región periocular. Son más frecuentes en adultos de edad media y existe una diferencia en la incidencia entre sexos, siendo en mujeres de 1,1% y en hombres de 0,3%. Son lesiones indoloras en forma de placas blandas y amarillentas que aparecen más frecuentemente cerca del canto interno del párpado, más a menudo en párpado superior, pero también en párpado inferior y se han descrito lesiones circunferenciales, menos frecuentes. Las lesiones suelen ser simétricas. El XP es una afección benigna, pero es cosméticamente molesto. La mayoría de los pacientes no están contentos con su imagen y buscan atención médica (1-3).

El tratamiento clásico se basa en la exéresis quirúrgica simple, pero también se han descrito técnicas médicas para la eliminación de estas lesiones benignas palpebrales que tanta incomodidad cosmética causan a los pacientes. El objetivo de esta revisión es repasar estas técnicas y analizar sus posibles complicaciones.

OBJETIVOS

Con este estudio se pretende revisar las técnicas empleadas en la actualidad para el abordaje del Xantelasma Palpebral. El objetivo principal es realizar una actualización de los procedimientos médico-estéticos y quirúrgicos que nos permitan tratar estas lesiones a partir de los estudios que se han publicado más recientemente, y como objetivos secundarios describir las posibles complicaciones de cada técnica.

MATERIAL Y MÉTODO

Para esta revisión se realiza una búsqueda de artículos relacionados con el tratamiento de los XP. Esta búsqueda bibliográfica se realiza en la base de datos Pubmed restringiendo la fecha de publicación a los últimos cinco años para obtener las publicaciones más recientes. Se seleccionan artículos en los que se utiliza tratamientos, tanto médico-estéticos como quirúrgicos, para la exéresis de los xantelasma en humanos. Se evalúan de forma independiente los títulos y resúmenes de búsqueda. Se incluyen artículos de tratamiento ablativos con láser añadiendo en este apartado una revisión del 2017 por su relevancia. Se incluyeron también artículos de abordaje del XP con tecnología plasma y ablación química. Dado que la exéresis quirúrgica es la técnica clásica, uno de los artículos incluidos en referencia a esta técnica es anterior a cinco años. Se seleccionan estudios originales y potencialmente relevantes con disponibilidad de texto completo escritos en inglés. Preferentemente se seleccionan estudios y revisiones sistemáticas publicadas en revistas en el campo de la dermatología, cirugía plástica y

de la oftalmología. Los términos de búsqueda utilizados fueron: «xantelasma», «palpebrarum», «therapy» y «treatment».

RESULTADOS

Etiopatogenia y presentación clínica

Los XP son acúmulos de histiocitos o células espumosas cargadas de lípidos que se localizan en la capa superficial de la dermis reticular, cerca de los capilares. Existen múltiples estudios en cuanto a la asociación de los XP con alteraciones del metabolismo lipídico, en muchos de ellos con asociaciones claras a la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica. También existen otras publicaciones con resultados diferentes y publicaciones de casos de pacientes normolipidémicos. No existe relación estadísticamente significativa en cuanto a la asociación de un tamaño mayor de la lesión con niveles séricos de colesterol más elevados (4).

Por otro lado, se han asociado también con otras patologías como la dermatitis alérgica de contacto, la hiperpigmentación periorbitaria, el tabaquismo y la obesidad. Se ha publicado su aparición después de procedimientos médico estéticos concretamente tras la inyección con rellenos con ácido hialurónico, denominadas en algunas publicaciones como «xantelasma-like reaction» a fillers (3,5).

En cuanto a su etiopatogenia en estos últimos casos, se ha propuesto un mecanismo inflamatorio secundario a la inyección debido al aumento de la permeabilidad vascular y el edema resultantes. Se ha demostrado que el trauma local por la inyección aumenta la fuga capilar de LDL y tras una reacción inflamatoria posterior se formará el XP. El ácido hialurónico en la matriz extracelular puede unirse al LDL extravasado. Los macrófagos absorben este complejo LDL-glicosaminoglicano más fácilmente que el LDL nativo. Además, los glicosaminoglicanos promueven la oxidación de las LDL, lo que a su vez conduce a la formación de células espumosas y esto explicaría que se produzcan estas lesiones (3).

Tratamientos

Los párpados son fundamentales en la protección y lubricación de los globos ocu-

lares y la córnea, es esencial preservar su estructura y función para evitar problemas que condicionen daño a nivel de los globos oculares. Históricamente se han descrito diferentes abordajes para la exéresis de los xantelasma palpebrales. La técnica clásica es la extirpación mediante cirugía, procedimiento habitual en la práctica diaria de los oftalmólogos dedicados a la oculoplastia, así como con otras lesiones benignas a nivel palpebral. Como alternativas a la cirugía y con la idea de preservar más tejido y evitar lagofthalmos o ectropión, desde hace 30 años se han descrito otros tratamientos médicos ablativos y no ablativos que se podrían emplear por parte de un médico capacitado para la aplicación de terapias médico-estéticas.

Entre estos tratamientos encontramos, por un lado, los tratamientos ablativos con láser como el Argón, ndYAG o Er:YAG, láser de colorante pulsado (PDL), o láser de Dióxido de carbono (CO₂), la radiofrecuencia, la crioterapia, los tratamientos de sublimación con Plasma, y por último los tratamientos puramente médicos con aplicación de Tricloracético en distintas concentraciones (TCA 35%, 50% y 70%) y las inyecciones intralesionales de bleomicina o pingyangmicina utilizadas en Asia (3).

Tratamiento. Publicaciones Actuales

En esta revisión incluimos los últimos artículos publicados en relación con los tratamientos anteriormente mencionados, pasaremos a describir cada uno de ellos.

Tratamientos con Láser

Los láseres que se utilizan para la eliminación de los XP puesto que proporcionan una destrucción selectiva de la lesión. Se dividen en láseres ablativos (fraccionados y no fraccionados) y láseres no ablativos, dentro de los que tenemos los vasculares, los Q-switched y los infrarrojo (1.064-1.450 nm).

En 2017 se realiza una revisión en la que se incluyen total de 21 estudios sobre el tratamiento con láser del XP. Los tipos de láser incluidos son el de dióxido de carbono, granate de itrio y aluminio (YAG), láser de colorante pulsado (PDL), argón y un láser

de diodo de 1.450 nm. El láser CO₂ fue la modalidad publicada con mayor frecuencia, seguido del láser YAG. Todas las modalidades de láser ofrecen tasas de eliminación de moderadas a excelentes con perfiles de efectos secundarios mínimos. Concluyen que, teniendo en cuenta las limitaciones de la literatura disponible revisada, los láseres de CO₂ y Er:YAG demuestran el mayor potencial en el tratamiento del xantelasma palpebrarum. Los láseres de CO₂ obtienen buenas tasas de eliminación en un rango de 1 a 3 sesiones. Los láseres Er:YAG generalmente requieren de 1 a 2 sesiones, aunque no está claro si la eficacia coincide con la de los láseres de CO₂. Los efectos adversos reportados fueron edema, eritema, hipopigmentación, cicatriz visible o atrófica, retracción palpebral y púrpura (6).

Tratamientos no ablativos con Láser Nd:Yag

Se publica en 2020 un estudio con láser Nd:YAG de recuencia 1.444 nm en 28 pacientes. Tras 1,9 sesiones de media, un total de 12 pacientes (42,8%) presentan un 100% de eliminación y 10 pacientes (35,7%) muestran resultados de 75 a 99% de eliminación (7).

Tratamientos ablativos con CO₂

En 2022 se publica un artículo en el que se discute la experiencia con el láser de CO₂ ultrapulsado y se explica la eficacia, las complicaciones y el riesgo de recurrencia corroborando la evidencia previamente publicada. (8) En 2019, se publica un artículo empleando este láser en pacientes chinos (tipos de piel III-IV). Dado que la mayoría de los estudios hasta la fecha se centran en pacientes caucásicos (tipos de piel I-II). En este artículo evalúan la eficacia y las complicaciones para este fototipo de piel. Analizan retrospectivamente los datos de 38 pacientes seguidos durante 9 meses. Concluyen con sus resultados que es posible eliminar completamente XP en pacientes con fototipo III-IV. La complicación más común es la hipopigmentación, pero se resuelve con el tiempo (9).

En relación con el láser CO₂ en los últimos años se publican estudios que comparan

este procedimiento con otros. En primer lugar, Tuan H. et al, comparan eficacia y seguridad del láser CO₂ fraccionado con el Láser Er:YAG fraccionado. Se trata de un estudio randomizado en el que participan dos centros. Incluyen 39 y un seguimiento de 12 a 25 meses. Tras el análisis de sus resultados concluyen que el láser CO₂ fraccionado obtiene buenos resultados con menos sesiones (10). Por otro lado, Al-Kady NA, et al, en 2021 publican un estudio en el que comparan el láser de CO₂ fraccionado con el TCA al 50%. Obtienen una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a la eliminación de la lesión y, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas modalidades terapéuticas con respecto a la coloración, espesor y área del lecho tratado. También demuestran que el número de sesiones fue significativamente menor, el tiempo de inactividad fue significativamente más corto y la satisfacción del paciente fue significativamente mayor para el grupo que recibió el láser de CO₂ fraccionado. En el grupo de ATC al 50%, solo un paciente (5%) presentó recurrencia de la lesión (11).

Tratamiento con Láser de Colorante Pulsado (PDL)

En 2019 se publica un estudio con PDL, con resultados similares a los previos pero en pacientes indios (Fototipos altos). Fueron cinco pacientes con 14 lesiones en total tratados con cuatro sesiones cada dos semanas con de láser de colorante pulsado 595 nm. Obtienen una respuesta del 100% en todos los pacientes sin reportar complicaciones (12).

Tratamientos ablativos físicos distintos al láser

Dentro del resto de técnicas ablativas físicas distintas al láser encontramos la radiofrecuencia (RF) y la sublimación con plasma. En 2019 Baroni A. publica un estudio con el objetivo de evaluar la efectividad de la ablación por RF de onda larga (plasma) con 0,6 J y 3 HZ de frecuencia y sin anestesia. Incluye 20 pacientes (15 mujeres y 5 hombres) que se someten a 3-4 sesiones de ablación superficial con intervalos de 30 días con buena to-

lerancia y óptimos resultados estéticos. Solo se documenta un caso de hipopigmentación transitoria (13). En 2020 Singh A. et al, publica un trabajo que combina la radiofrecuencia con el cierre primario con sutura tras una sola sesión. En 43 (96%) del total de 45 pacientes se consigue una eliminación completa y evitando el cierre por segunda intención con una cicatriz mínima (14).

Por otro lado, respecto por técnica de plasma atmosférico conocida también como dermoabrasión por arco voltaico, Rubins S. et al, publica en 2020 una serie de 15 casos (27 lesiones) tratados con una sesión, obteniéndose respuesta en todas las lesiones sin recurrencia a los 12 meses de seguimiento y sin eventos adversos como hipo/hiperpigmentación o cicatrices (15). Posteriormente, en 2021, Un Scarano. et al, publica un estudio con un seguimiento a 11 años de 72 pacientes con XP bilateral y 26 con XP unilateral tratados en una sola sesión. Tras 4 meses obtienen aclaramiento de las lesiones en más del 75%, es decir obteniendo una resolución completa (16).

Tratamiento médico

Existen múltiples estudios en cuanto al uso de tratamientos que permitan la ablación química de los XP. El Ácido Tricloracético, se ha empleado en distintas concentraciones (35%, 50% y 70%) como tratamiento único y con buenos resultados. Aunque en estudios comparativos con otras terapias presentan mayores molestias para los pacientes. En 2019, Tamy H Osaki publica un artículo en el que se utiliza en TCA al 95% como tratamiento previo a la cirugía, aplicado punto por punto, siendo un procedimiento eficaz, económico y seguro que combinado con escisión quirúrgica y blefaroplastia permite el abordaje de lesiones extensas, permitiéndoles prescindir de injertos o colgajos (17).

Por otro lado, en 2020 se publica otro estudio en el que se utiliza la bleomicina. Todas las lesiones disminuyen su coloración amarillenta y su área después de 1 mes de tratamiento con la inyección intralesional de diferentes concentraciones de bleomicina (dos grupos de 3,75 mg/dl y 7,5 mg/dl) sin registrar complicaciones graves. Como efecto

adverso describen el edema palpebral siendo este dosis-dependiente y autoresuelto en 5-10 días (18).

Tratamiento quirúrgico

Actualmente continúa siendo el abordaje clásico de estas lesiones dado que permite una exéresis completa con cierre primario dejando una cicatriz mínima con escasas complicaciones. Es relativamente frecuente en el quirófano de oftalmología que, entre las lesiones benignas que se extirpan, se encuentren los XP. Aunque por lo general se localizan en la dermis pueden llegar a infiltrar la capa muscular por lo que la exéresis del músculo orbicular infiltrado es necesaria para evitar la recidiva, llegar a ese nivel con las terapias anteriormente descritas, sin dejar una cicatriz residual evidente, es difícil. Se han descrito diferentes abordajes quirúrgicos de los XP. La extirpación quirúrgica puede realizar junto con blefaroplastia, epicantoplastia medial, «cirugía de destape» en la que se «destapa» la lesión y se elimina el depósito de colesterol en una sola pieza seguido de cierre, colgajos de avance de piel local o colgajos de músculo orbicular de los párpados e injertos de piel (19).

Los pacientes que se beneficiarían estéticamente de un abordaje quirúrgico, son aquellos con lesiones difusas y extensas, con dermatocalasia o laxitud de la piel. La técnica quirúrgica dependerá de la localización y del tamaño. En cuanto a la localización, si la lesión se encuentra en párpado superior deberemos tener en cuenta el estado global del párpado puesto que, en algunos casos, el paciente se puede beneficiar de una blefaroplastia superior que incluya la lesión dentro del fragmento de piel que se extirpa. Se publica en 2020 un artículo desarrollando una técnica modificada en la que se realiza la resección del XP combinada con incisión de blefaroplastia, con cobertura del defecto resultante mediante colgajo musculocutáneo de músculo orbicular (20). En el párpado inferior el abordaje dependerá del tamaño. Si la lesión es pequeña se puede realizar una exéresis simple, si es muy grande y deja un defecto que pueda condicionar un ectropión futuro, se deberá hacer una planificación quirúrgica que incluya la reconstrucción con injerto o colgajo cutáneo (19,20).

DISCUSIÓN

Clásicamente el Xantelasma se ha tratado con técnicas quirúrgicas como la exéresis simple y en casos más graves en los que la lesión en más extensa se ha requerido la reconstrucción palpebral con plastia. El estudio publicado por Choi EJ, et al. en el que se describe una técnica modificada con colgajo musculocutáneo, es un estudio realizado en pacientes asiáticos por lo que la validez externa es baja, dado que en nuestro medio nos vamos a encontrar pacientes caucásicos en los que la anatomía palpebral es distinta. La cirugía es el abordaje principal de estas lesiones y por lo general se ha descrito que la escisión quirúrgica en manos expertas, logra resultados estéticos excelentes. Pese a ello, actualmente hay pacientes que acuden a consultas de medicina estética buscando alternativas a la cirugía.

En primer lugar, en cuanto a las técnicas con láser, en los últimos años se han publicado escasos estudios comparando las diferentes técnicas. En la revisión publicada en 2017 se incluyen algunos artículos en los que la muestra es pequeña y los periodos de seguimiento son heterogéneos entre estudios. Por tanto, aunque sí se ha demostrado eficacia y escasos efectos adversos, es difícil obtener comparaciones con una evidencia apropiada para cada tipo de láser. En la práctica clínica habitual de muchos oftalmólogos el láser CO2 es una alternativa a la cirugía ampliamente utilizada.

Por otro lado, las publicaciones respecto a la radiofrecuencia y a la sublimación con tecnología plasma son escasas pero los resultados proporcionados son buenos, no obstante, pese a existir un seguimiento a largo plazo en uno de los artículos analizados, las muestras son pequeñas.

Por último, debido a la promoción generalizada del tratamiento mínimamente invasivo o no invasivo en los últimos años, muchos pacientes no están dispuestos a someterse a algunos de los tratamientos invasivos, como la resección quirúrgica y láseres por lo que las ablaciones químicas con TCA o terapias médicas con inyección de fármacos pueden tener su lugar. En cuanto al TCA no se utiliza en párpado superior y no hay nuevas publicaciones con respecto a su uso en los últimos años por lo que podemos decir que es un abordaje

en desuso. La profundidad de penetración en el tejido de estos productos puede ser difícil de controlar por lo que aumenta el riesgo de lesiones a nivel conjuntival y escleral, si llega al globo ocular, o cicatrices hipertróficas y retracciones a nivel de los párpados. Su uso como adyuvante previo a la cirugía parece que podría tener un papel importante, pero aplicándolo con extremadas precauciones para evitar lesiones oculares. Por otro lado, la bleomicina actualmente solo se emplea en Asia por lo que no podemos sacar conclusiones de este tratamiento.

Para mejorar nuestra práctica clínica harían falta líneas de investigación futuras o estudios comparativos estandarizados que permitan seleccionar la técnica más adecuada y segura para nuestro paciente según sus características individuales, sobre todo en referencia al tamaño de la lesión y riesgos de hiper o hipopigmentación secundaria. Es decir, se requieren estudios que nos permitan individualizar el tratamiento en aquellos pacientes que no deseen cirugía.

Cabe destacar que en esta revisión no se han incluido otras terapias descritas en la literatura como técnicas también efectivas aunque menos utilizadas y alguna en desuso para la eliminación de los XP y por no haber estudios publicados al respecto en los últimos 5 años no hemos revisado tratamientos como la crioterapia, el tratamiento con TCA a distintas concentraciones (30%, 50% y 75%) o el nitrógeno líquido.

CONCLUSIONES

Se han presentado en esta revisión distintas técnicas terapéuticas para los XP pero son necesarios estudios mejor diseñados que nos permitan seleccionar adecuadamente la técnica para cada paciente.

Remarcar que habitualmente los pacientes son normolipidémicos, pero como médicos deberemos sospechar la asociación de los XP con las dislipemias para hacer un abordaje integral del paciente. En el campo de la medicina estética, dado que realizaremos tratamientos con fillers en la región periocular que en algunos casos podrán causar reacciones «xantelasma-like», es importante el conocimiento de los distintos abordajes que existen para corregir esta complicación.

Los tratamientos más utilizados hoy en día por parte de los oftalmólogos son la cirugía y el láser CO2. Utilizar una técnica u otra dependerá en primer lugar, del entorno clínico, en un centro privado se podrán ofrecer las dos alternativas pero en el sistema público de salud no se suele disponer de láser CO2 por lo que se les propone cirugía en un primer momento. Por otro lado, dependerá del paciente, porque como ya comentamos anteriormente pueden tener una orientación clara acerca del abordaje y rechazar una cirugía. Y por último, dependerá del tamaño de la lesión, los XP muy grandes sobre todo en inferiores, se beneficiarán del tratamiento con láser Co2 eliminando así el riesgo quirúrgico de ectropización o necesidad de realizar cirugía más compleja con colgajo o injertos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al Aboud AM, Shah SS, Al Aboud DM. Xanthelasma Palpebrarum. 2022 Jun 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30285396.
2. Fazil K, Karslioglu S, Akbaba M, Buttanri IB, Serin D, Karabulut GO, Bektasoglu D. Evaluation of Demographic Features of Eyelid Lesions. *Beyoglu Eye J.* 2020 Jun 4; 5(2): 114-117. doi: 10.14744/bej.2020.53824. PMID: 35098073; PMCID: PMC8784487.
3. Khode S, Tan SHT, Tan EA, Uppal S. Xanthelasma Palpebrarum: More than Meets the Eye. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Oct; 71(Suppl 1): 439-446. doi: 10.1007/s12070-018-1345-0. Epub 2018 Apr 7. PMID: 31742000; PMCID: PMC6848656.
4. Kim YG, Oh JW, Lee KC, Yoon SH. Clinical association between serum cholesterol level and the size of xanthelasma palpebrarum. *Arch Craniofac Surg.* 2022 Apr; 23(2): 71-76. doi: 10.7181/acfs.2022.00185. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35526842; PMCID: PMC9081426.
5. Trinh LN, McGuigan KC, Gupta A. Delayed Complications following Dermal Filler for Tear Trough Augmentation: A Systematic Review. *Facial Plast Surg.* 2022 Jun; 38(3): 250-259. doi: 10.1055/s-0041-1736390. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34666405.
6. Nguyen AH, Vaudreuil AM, Huerter CJ. Systematic review of laser therapy in xanthelasma palpebrarum. *Int J Dermatol.* 2017 Mar; 56(3): e47-e55. doi: 10.1111/ijd.13534. PMID: 28181222.
7. Park JH, Ryu SI, Kim IH. Clinical efficacy of 1,444 nm Nd:YAG laser for xanthelasma palpebrarum. *J Cosmet Laser Ther.* 2020 Apr 2; 22(3): 141-145. doi: 10.1080/14764172.2020.1761551. Epub 2020 May 21. PMID: 32436411.
8. Al-Niaimi F. Ultrapulsed CO2 ablation in the treatment of xanthelasma palpebrarum: high satisfaction treatment with low recurrence. *J Dermatolog Treat.* 2022 Mar; 33(2): 1116-1118. doi: 10.1080/09546634.2020.1775776. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32485119.
9. Li D, Lin SB, Cheng B. CO2 Laser Treatment of Xanthelasma Palpebrarum in Skin Types III-IV: Efficacy and Complications After 9-Month Follow-Up. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Apr; 37(4): 244-247. doi: 10.1089/photob.2018.4580. PMID: 31050954.
10. Tuan H, Chen Y, Yang S, Liu D, Chen D, Zhao Y. A Comparison of Efficacy and Safety of Fractional Carbon Dioxide Laser and Fractional Er:YAG Laser for the Treatment of Xanthelasma Palpebrarum: A Two-Center Randomized Split-Face Controlled Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2021 Feb; 39(2): 131-136. doi: 10.1089/photob.2020.4874. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33449843.
11. Al-Kady NA, Hamdino M, Abdel Kawy FAW. Fractional CO2 laser versus trichloroacetic acid 50% for xanthelasma palpebrarum therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Mar; 20(3): 763-768. doi: 10.1111/jocd.13666. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32892481.
12. Thajudheen CP, Jyothy K, Arul P. Treatment of Xanthelasma Palpebrarum using Pulsed Dye Laser: Original Report on 14 Cases. *J Cutan Aesthet Surg.* 2019 Jul-Sep; 12(3): 193-195. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_184_18. PMID: 31619894; PMCID: PMC6785961.
13. Baroni A. Long-wave plasma radiofrequency ablation for treatment of xanthelasma palpebrarum. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Feb; 18(1): 121-123. doi: 10.1111/jocd.12509. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29493071.
14. Singh A, Tiwary PK, Jha AK, Zeeshan M, Ranjan A. Successful treatment of xanthelasma palpebrarum with a combination of radiofrequency ablation and wound suturing. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Dec; 19(12): 3286-3290. doi: 10.1111/jocd.13678. Epub 2020 Sep 10. PMID: 33459474.
15. Rubins S, Ritina I, Jakus J, Rubins A. Plasma sublimation for the treatment of xanthelasma palpebrarum. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2020 Jun; 29(2): 55-57. PMID: 32566950.
16. Scarano A, Inchingolo F, Scogna G, Leo L, Crisante A, Greco Lucchina A, Lorusso F. Xanthelasma palpebrarum removed with Atmospheric Plasma technique: 11-year follow up. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021 Mar-Apr; 35(2 Suppl. 1): 181-185. doi: 10.23812/21-2suppl-18. PMID: 34281315.

17. Osaki TH, Osaki MH. Management of Diffuse Xanthelasma Palpebrarum Using Trichloroacetic Acid Application to Reduce Lesions Followed by Surgical Excision. *Aesthet Surg J*. 2019 Jan 1; 39(1): NP6-NP8. doi: 10.1093/asj/sjy268. PMID: 30383241.
18. Lin X, Hu H, Qian Y, Jie X, Nie B, Zhao YZ, Wang H, Jiang H. Intralesional injection of bleomycin in the treatment of xanthelasma palpebrarum: A clinical study. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Aug; 19(8): 2125-2130. doi: 10.1111/jocd.13258. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31930760.
19. Lee HY, Jin US, Minn KW, Park YO. Outcomes of surgical management of xanthelasma palpebrarum. *Arch Plast Surg*. 2013 Jul; 40(4): 380-6. doi: 10.5999/aps.2013.40.4.380. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23898435; PMCID: PMC3723999.
20. Choi EJ, Oh TM, Han HH. A Modified Surgical Method Combined with Blepharoplasty Design for Treatment of Xanthelasma Palpebrarum. *Biomed Res Int*. 2020 Nov 30; 2020: 4803168. doi: 10.1155/2020/4803168. PMID: 33313315; PMCID: PMC7721502.

Ventajas e inconvenientes de los biosimilares en Oftalmología. Revisión bibliográfica

Advantages and disadvantages in ophthalmology's biosimilars. Review

PEÑATE SANTANA H¹, ALONSO PONS V², ALEMÁN PÉREZ A²,
CÁCERES HERRERA N², RODRÍGUEZ CRUZ D², BENÍTEZ SUÁREZ R²,
SANTANA ARTILES C², SUÁREZ MEDINA D²

RESUMEN

Introducción: La aprobación por parte de la FDA de los fármacos biosimilares en Oftalmología para el tratamiento de las patologías maculares ha abierto un gran debate sobre sus características, su eficacia y su seguridad. Teniendo en cuenta que supone un ahorro en cuanto a gestión hospitalaria, los hospitales están siendo proclives a incorporar dichos fármacos lo que nos confiere a los oftalmólogos la responsabilidad de saber si realmente ésta medida es beneficiosa en todos sus ámbitos.

Objetivo: Realizaremos un repaso sobre las características moleculares de los biosimilares, la normativa que regula su aprobación, los beneficios y perjuicios que pueden aportar a nuestra práctica diaria y a nuestras gerencias, y por último vamos a intentar perfilar una estrategia de manejo que nos pueda resultar útil de cara a las negociaciones entre servicios de oftalmología y gestores.

Método: Se realiza una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane, libros científicos y el posicionamiento de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) acerca de los biosimilares.

Resultados: Para que un fármaco se considere biosimilar debe tener un alto grado de similitud con el fármaco al que pretende sustituir. Es posible extrapolar los datos de los fármacos originales a otras indicaciones que no hayan sido probadas específicamente con el propio biosimilar. El cambio o la sustitución del fármaco original es competencia de cada estado de la Unión Europea por lo que se rige cada país según su propia normativa. Actualmente tenemos en el mercado biosimilares del ranibizumab y para el 2025 se prevé la incorporación de los del aflibercept.

Conclusiones: Los biosimilares aparecen como opción terapéutica segura y coste-efectiva. El oftalmólogo debe tener libertad de prescripción y plantearse pautarlos en los casos indicados colaborando con el ahorro y la sostenibilidad del sistema sanitario.

Palabras clave: Biosimilar; oftalmología; ventajas; inconvenientes; revisión.

¹ Doctora en Medicina. Servicio de Oftalmología Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN).

² Grado en Medicina. Residente del Servicio de Oftalmología. HUGCDN. Servicio de Oftalmología del HUGCDN.

ABSTRACT

Introduction: FDA's approval of biosimilar drugs in ophthalmology for the treatment of macular disease has opened a great debate about their characteristics, effectiveness and safety. Considering that they represent savings in terms of hospital management, hospital administrations are being inclined to incorporate these drugs, which gives us ophthalmologists the responsibility of knowing if this measure is really beneficial in all areas. With these arguments on the table, we are going to review the molecular characteristics of biosimilars, the regulations that control their approval, the benefits and harms that they can bring to our daily practice and to our management, and finally, we are going to try to outline a management path that can be useful for us in negotiations between service and managers.

Discussion: For a drug to be considered biosimilar, it must have a high degree of similarity with the drug it is intended to replace. It is possible to extrapolate the data from the original drugs to other indications that have not been specifically tested with the biosimilar itself. The change or substitution of the original drug is the responsibility of each state of the European Union, so each country is governed according to its own regulations. We currently have ranibizumab biosimilars on the market and the incorporation of aflibercept is expected in 2025.

Conclusion: Biosimilars appear as a safe and cost-effective therapeutic option. The ophthalmologist must have freedom of prescription and consider prescribing them in indicated cases, collaborating with savings and the sustainability of the health system.

Keywords: biosimilar, ophthalmology, advantages, disadvantages, review.

INTRODUCCIÓN

Un biosimilar es un «producto biológico muy similar al producto innovador aprobado, sin diferencias clínicamente significativas en seguridad, pureza y potencia» (1).

Antes de 1980 los pacientes con patología neovascular macular eran diagnosticados sin ninguna opción terapéutica por lo que su pronóstico final era la ceguera. Al inicio de 1980 comenzaron a utilizarse los láseres térmicos y en el año 2000 se introdujo la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfín, tratamientos que lograron evitar la progresión de la enfermedad (2). La introducción de los antiangiogénicos (antiVEGF) para el tratamiento de éstas enfermedades no obstante y a partir de 2006, logra disminuir las tasas de ceguera hasta en un 50% (3) por lo que los objetivos terapéuticos se vuelven más ambiciosos en cuanto a calidad de vida del paciente y también del profesional sanitario que lo atiende. De ahí el desarrollo de nuevos antiangiogénicos que comienzan a utilizarse más allá del 2019 y que permiten el aumento de la durabilidad de los fármacos, la reducción de la carga de tratamiento, la mejora en los resultados anatómicos y el mantenimiento de las ganancias de visión a largo plazo.

Un aspecto importante dentro del sistema público de salud es el elevado coste que tienen éstos tratamientos, ya que cada vez hay más personas con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y edema macular diabético (EMD) (4) por lo que las gerencias buscan alternativas más económicas para intentar el control de éstas enfermedades. El láser térmico sigue siendo una alternativa de ahorro de fármacos en casos seleccionados de EMD (5,6) aunque hoy en día y de modo muy importante han entrado en juego los fármacos biosimilares.

La India fue el primer país en la introducción del uso de los biosimilares en 2015. Se espera que el uso de biosimilares en oftalmología crezca con la expiración de la patente de dos importantes fármacos anti factor de crecimiento endotelial vascular, ranibizumab (ya expirada) y aflibercept, y el desarrollo de un biosimilar de bevacizumab específico para oftalmología (5). Los biosimilares que tienen aprobación y se han introducido ya en España son los que pretenden sustituir al ranibuzumab. Éstos son el Ranivisio (09/2022), el Byooviz (04/2023) (7) y el Ximluci (11/2022). En cuanto al aflibercept se espera la introducción de sus biosimilares para el 2025.

La aprobación por parte de la agencia gubernamental estadounidense Food and Drug Administration (FDA), de los fármacos biosimilares en oftalmología, para el tratamiento de la enfermedad macular, ha abierto un gran debate sobre sus características, su eficacia y su seguridad. Teniendo en cuenta que supone un ahorro en cuanto a gestión hospitalaria, las gerencias están siendo proclives a incorporar dichos fármacos lo que nos confiere a los oftalmólogos la responsabilidad de saber si realmente ésta medida es beneficiosa en todos sus ámbitos. Los biosimilares tienen el potencial de reducir la carga financiera de la terapia biológica altamente eficaz en patologías de la retina (1,9).

OBJETIVO

Con estos argumentos sobre la mesa vamos a realizar un repaso sobre las características moleculares de los biosimilares, la normativa que regula su aprobación, los beneficios y perjuicios que pueden aportar a nuestra práctica diaria y a nuestras gerencias. Por último vamos a intentar perfilar una vía de manejo que nos pueda resultar útil de cara a las negociaciones entre servicio y gestores.

MATERIAL Y MÉTODO

Realizaremos una revisión de diferentes artículos a través de las plataformas pubmed y cochrane, los libros nacionales publicados y el posicionamiento de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) al respecto. Como criterios de exclusión no revisaremos aquellos artículos anteriores a los metanálisis encontrados, los referidos a los ensayos en fase 3 del ranibizumab (para centrarnos en los resultados en práctica clínica real) y aquellos realizados en fase de experimentación en animales.

DISCUSIÓN

Fue y sigue siendo motivo de gran preocupación que las patentes estadounidenses de ranibizumab y aflibercept expiraran en 2020 y sus patentes europeas en 2022 y 2025, respectivamente, no obstante, con la caducidad

de estos productos biológicos, los biosimilares pueden resultar salvadores en la farmacoterapia del segmento posterior debido a su rentabilidad y disponibilidad (9).

La llegada de biosimilares para la terapia intravítrea de enfermedades retinianas es un reto y una oportunidad para la retina médica. Es fundamental salvaguardar el interés de los pacientes, mantener la autonomía de médico y paciente a la hora de elegir tratamiento y realizar buenas prácticas de farmacovigilancia (10).

Para que un fármaco se considere biosimilar debe tener un alto grado de similitud con el fármaco al que pretende sustituir. Además necesita de estudios específicos que lo comparen directamente con el fármaco original en cuanto a estructura química, función biológica, eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Un biosimilar debe tener la calidad, la seguridad y la eficacia similar a las de un producto de referencia autorizado, pero no es necesariamente idéntico al producto de referencia con respecto a estas propiedades (9,1). A diferencia de los medicamentos genéricos, los biosimilares tienden a tener estructuras complejas y pueden diferir del producto de referencia en su secuencia primaria de aminoácidos y otras características como la glicosilación y la PEGilación que alteran su estructura terciaria (es decir, el plegamiento de proteínas), así como su inmunogenicidad (5). Las moléculas que lo componen son más grandes que los fármacos genéricos y requiere de múltiples tecnologías para su caracterización (1,11). Estas diferencias surgen del proceso de fabricación, que tiende a ser mucho más complejo que el de los medicamentos genéricos. Normalmente, una proteína biosimilar se sintetiza transfectando una célula diana con una secuencia de ADN que codifica el producto deseado. A menudo, se requieren células de mamíferos transfectadas para producir proteínas complejas, pero estas células suelen tener rendimientos más bajos que los huéspedes bacterianos. El producto inicial debe purificarse para eliminar las proteínas no deseadas. El uso de diferentes sistemas de expresión puede asociarse con diferentes modificaciones proteicas postraduccionales (12).

El análisis de la inmunogenicidad de un biosimilar es un aspecto crítico en la evaluación de la modalidad terapéutica, mientras que se espera que un medicamento genérico

sea idéntico al producto de referencia en este sentido. El proceso de desarrollo y el control de calidad de los biosimilares son desafiantes lo que ayuda a explicar por qué los costos de fabricación de los biosimilares y los medicamentos genéricos son bastante diferentes con un promedio de 100 a 200 millones de dólares por molécula para los primeros y de 3 a 5 millones de dólares por molécula para los segundos. En consecuencia, la reducción de precio de los biosimilares frente a los genéricos es menor y podría ser del orden del 20 al 30% (12).

En cuanto al marco general legal de uso de los biosimilares, debemos saber que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no regula la intercambiabilidad de un fármaco original por un biosimilar para la aprobación de su comercialización (8) mientras que sí lo exige la FDA. El cambio o la sustitución del fármaco original por el biosimilar es competencia de cada estado de la Unión Europea por lo que se rige cada país según su propia normativa. Debemos entonces conocer cuál es la que nos compete en España si queremos saber cuál es el ámbito legal para el correcto uso de los mismos. Para ayudar a los médicos a identificar biosimilares versus el producto de referencia y evitar la sustitución inadvertida de productos, la FDA de EE. UU. determinó que el nombre de cada biosimilar debe comprender un nombre principal separado por un guión con un sufijo de cuatro letras que represente al desarrollador (7).

Pros y contras de los biosimilares:

Para poder tener toda la información y antes de sacar conclusiones precipitadas sobre los biosimilares debemos saber que su uso presenta diferentes **ventajas**: los biosimilares generan competencia entre diferentes laboratorios y reducen los precios de los fármacos que hasta ahora se han usado, gracias a la reducción de costes es posible abarcar mayor número de pacientes, acelera el acceso a los medicamentos, liberan recursos para otros tratamientos (en nuestro caso debería permitir la entrada de los fármacos de última generación), promueven la innovación de las industrias farmacéuticas que tienen que invertir en la generación de nuevos fármacos ante la pérdida inminente de la patente de fármacos anteriores. Además contribuyen a sostener el sistema sanitario público y optimizan el gasto farmacéutico (13). En líneas generales, para

el sistema sanitario, los biosimilares reducen el coste del fármaco original en un 19% y pueden disminuir el gasto farmacéutico de un 1,3% a un 6,5% anual (no estando aquí reflejados los gastos indirectos de los mismos), de ahí que sea interés de los servicios de farmacia la introducción cuanto antes de éstos fármacos en su guía farmacoterapéutica. Sin embargo, según el trabajo de Kapur y colaboradores, bevacizumab off label puede diferenciar el éxito de los biosimilares en diferentes regiones geográficas (1,9,14), lo que significa que las ventajas de su uso son diferentes en función del país donde se empleen por lo que el margen de ahorro comparando unos y otros puede ser muy variable.

Los biosimilares están bien regulados y la mayoría de los reguladores han hecho cumplir las pautas para su desarrollo y aprobación. Además están apareciendo nuevos medicamentos biosimilares en el horizonte para brindar una opción terapéutica a una base de población más amplia debido a su rentabilidad y seguridad comprobada, sin embargo, no debemos realizar una similitud con los fármacos genéricos puesto que, debido a sus amplios datos analíticos, datos clínicos y estudios de farmacovigilancia, su desarrollo no se considera similar (15).

Con respecto a las **desventajas** debemos saber que no requieren el mismo riguroso proceso de aprobación que los nuevos productos, pueden extender su aprobación a otras indicaciones sin datos específicos propios de la indicación (1,12), requieren menos ensayos clínicos y menor tamaño muestral, la duración para establecer sus criterios de aprobación es más breve y utilizan datos clínicos del producto de referencia como base para su propio uso (16). Tampoco tienen presentación precargada por lo que las posibilidades de infección en la manipulación y el cargado de la medicación también supondrían una desventaja con respecto al Lucentis (17) que viene en jeringa precargada además de la posibilidad de administrar burbujas de silicona intravítrea (18) si los medios de inyección no son los adecuados. Esto no es únicamente un problema de este tipo de fármacos ya que actualmente el Faricimab (Vabismo) también viene en vial (19), por lo que debemos intentar minimizar el riesgo de contaminación de la medicación mediante el no fraccionamiento y el cargado bajo lámpara de flujo y, en el

Tabla 1: Biosimilares y sus características

Nombre biosimilar	Aprobado por	Tamaño	Objetivo primario de aprobación	Margen de equivalencia	Duración total del estudio	Criterios de seguridad
Biooviz/Ranibizumab-nuna (SB11)	US-FDA EMA	705	MAVC (mejoría en 8 semanas) GMC (4 semanas)	MAVC (de -3 A +3 letras en el ETDRS) GMC (de -36 a +36 micras)	12 meses	TEAEs ADA
Ongavia (FYB 201) CIMERLY/Ranibizumab eqm (FYB201) Ranivisio (FYB201)	UKMHRA US-FDA EMA	477	MAVC (mejoría en 8 semanas)	MAVC (de -3,5 a +3,5 letras en el ETDRS)	12 meses	TEAEs ADA
Ranibizumab biosimilar-1 (Ranibizumab-BS1)	Ministerio Japonés de Salud, Trabajo y Bienestar	351	MAVC (mejoría en 12 semanas)	MAVC (de -4 a +4 letras en el ETDRS)	12 meses	TEAEs ADA
Razumab	DGCI (India)	104	Pérdida menor a 15 letras en el ETDRS a la 12 semana	Desconocido	3 meses	TEAEs ADA
Ranizurel	DGCI (India)	160	Pérdida menor a 15 letras en el ETDRS a la 16 semana	Desconocido	6 meses	TEAEs ADA
Ranieyes	DGCI (India)	202	Pérdida menor a 15 letras en el ETDRS a la 12 semana	Desconocido	34 meses	TEAEs ADA

caso de las burbujas de silicona, debemos minimizarlas usando jeringas libres de silicona y agujas de espacio vacío (20,21).

En cuanto a los biosimilares actualmente comercializados, el Biooviz ha sido aprobado para todas las indicaciones para las cuales el ranibizumab de referencia está aprobado en Europa, como son la DMAE neovascular, el EMD, la retinopatía diabética (RD), la oclusión de vena retiniana (OVR) y la membrana neovascular coroidea miópica (MNVSR), sin embargo, aún no ha recibido aprobación para el EMD y la retinopatía diabética (RD) en los EE. UU. Ongavia fue desarrollado en colaboración con BioEq, como parte de la asociación. Teva tendrá derechos exclusivos para su comercialización en el Reino Unido, la Unión Europea y Canadá. Coherus tiene derechos exclusivos de comercialización en EE.UU. El biosimilar recibió la aprobación de la EMA recientemente (29 de agosto de 2022) con el nombre de Ranivisio (22). CIMERLI es la marca de la misma molécula (FYB 201) que Ongavia y Ranivisio. Ha recibido la aprobación de la FDA como el primer ranibizumab biosimilar intercambiable disponible a nivel mundial. Ha recibido la exclusividad para este estatus durante 12 meses. Ha sido aprobado para todas las indicaciones para las que está aprobado el ranibizumab (DMAE neovascular, EMD, RD, oclusión de rama venas retiniana (ORVR) y membrana neovascular subretiniana miópica (MNVSR-m). Las dife-

rentes biomoléculas junto a su nomenclatura, criterios de aceptación, país, estudios de aceptación y de seguridad se muestran en la siguiente tabla (tabla 1) (7,23).

También están en fase 3 los biosimilares de Aflibercept, en concreto el SB15 ha presentado resultados de MAVC equivalentes y perfil de seguridad similar al aflibercept de referencia en pacientes con DMAE (24). Presumiblemente entrarán en el mercado en 2025.

Situación clínica versus situación del sistema sanitario:

La situación actual de la DMAE y el EMD en los pacientes en cuanto a actividad y control de la enfermedad arroja cifras desesperanzadoras. El 70% de las visitas de seguimiento de éstos pacientes y el 50% de los intervalos de tratamiento no son mayores de 8 semanas tras dos años de seguimiento. Además el 35% de los mismos presentan fluido persistente a los 10 años de tratamiento (22). Esto significa que con los tratamientos actuales no somos capaces de controlar la enfermedad totalmente transformándose en una dolencia crónica. La elevada carga asistencial de los oftalmólogos, el elevado número de visitas de control y tratamiento de los pacientes y la carga familiar de los cuidadores lleva entonces al infratamiento y a ganancias subóptimas de agudeza visual. Para los oftalmólogos, la reducción en la carga de tratamiento en DMAE es la mayor necesidad no cubierta según una

encuesta sobre 1.029 retinólogos en 2018 seguida de la duración prolongada del tratamiento y la liberación sostenida del fármaco, los nuevos mecanismos de acción de los fármacos, la mejora de la eficacia y por último la mejora de la seguridad. Las visitas mensuales de monitorización son las que consumen más tiempo y recursos en la atención del paciente con DMAE (11). También en el caso de el EMD los profesionales demandan fármacos que resuelvan el fluido mejor y más rápido, reduzcan la carga de inyecciones y permitan ganancias óptimas de visión y buena tolerancia. En este punto hay un cisma en cuanto a las necesidades que sentimos importantes con respecto a las que el sistema, guiado por nuestros gestores, tiene como prioridad. Las múltiples comorbilidades añadidas al tratamiento y carga de seguimiento, la afectación en la calidad de vida, las actividades diarias, el presentismo y la baja productividad generan falta de adherencia en los pacientes diabéticos debida al tiempo perdido en el tratamiento y en el seguimiento. Además se incrementa el gasto de recursos sanitarios en la tarea de reconectar a éstos pacientes y tratar las complicaciones derivadas de dicha pérdida o abandono de seguimiento (22,25) por lo que un paso atrás en este sentido no haría más que empeorar la situación de éstos pacientes por mucho que los tratamientos individuales con el biosimilar de ranibizumab sean, a priori, menos costosos (22). Y es que la entrada de nuevos fármacos cubriendo éstas necesidades hacen del ranibizumab un fármaco con limitadas indicaciones por lo que no debemos basar el grueso del tratamiento de nuestros pacientes en su biosimilar por mucho que «a priori» ahorremos en el sistema sanitario.

Una de las situaciones que están aconteciendo es la tendencia actual de algunas farmacias hospitalarias a intercambiar los antiangiogénicos que estábamos usando por los nuevos biosimilares de ranibizumab sin tener en cuenta ni siquiera que se trate del mismo fármaco que estábamos prescribiendo. Basándonos en los estudios pivotaes de los fármacos de nueva generación brolucizumab y faricimab vemos que éstos se realizaron comparándolos con el Gold Standard que es el aflibercept 2 mg, no el ranibizumab, por tanto sugerirlo como alternativa a brolucizumab o faricimab estaría fuera de la indicación adecuada (26,27). En dichos estudios se de-

muestra la no inferioridad en cuanto a agudeza visual de ambos fármacos a la semana 48 manteniéndose en la semana 96. En el caso de Brolucizumab además se observa una disminución del grosor macular central mas rápida y eficaz que se mantiene a los 4 y 8 meses (26). Tengamos en cuenta que la prioridad del clínico debe ser siempre la mejor opción terapéutica que permita el control de la enfermedad con el mejor pronóstico posible y las menores intervenciones sanitarias posibles (consultas, pruebas, inyecciones...).

A la posibilidad de intercambiar un fármaco original por uno biosimilar, se le llama intercambiabilidad. Pueden darse dos posibilidades: que el que prescribe (en este caso el oftalmólogo) decida cambiar por un biosimilar con la misma indicación terapéutica, lo que se denomina **cambio**, o que se administre un medicamento en lugar de otro desde farmacia sin consultar al que ha prescrito, lo que se denomina **sustitución automática**. Pero, ¿puede el farmacéutico hospitalario cambiar un fármaco de referencia por un biosimilar o viceversa? En España según la Orden Ministerial SO/2874/2007, si el médico prescribe un producto biológico original, el farmacéutico no puede dispensar otro, sea este original o biosimilar (13). De igual manera si el medicamento es un biosimilar, no podrá dispensar otro biosimilar ni el original correspondiente. Para poder introducir el biosimilar hay que generar un consentimiento especial informado (CI) que debe firmar el paciente (no sirve con el CI del original) y debe prescribirlo el oftalmólogo. Por tanto la respuesta a esta pregunta es no, en este sentido, la farmacia se debe ver obligada a negociar con cada servicio si quiere introducir éstos fármacos de manera legal.

En nuestra opinión, la introducción de nuevos fármacos como el brolucizumab y el faricimab debe ser una dinámica habitual en los hospitales. En algunos centros el servicio de farmacia obliga a establecer un protocolo de administración de los nuevos fármacos basado en si se han probado previamente los fármacos intravítreos, llamémoslos clásicos (aflibercept y lucentis), y se demuestra que no son eficaces (suponiendo eficacia que tras 3 dosis de carga mensual no se ha mejorado en 2 líneas de AV escala de Snellen o no ha mejorado el grosor macular central en más de un 10% con respecto a la tomografía de

coherencia óptica (OCT) macular diagnóstica previa). A este respecto, en los estudios de brolocizumab en práctica clínica se observó que en algunos pacientes aparecieron fenómenos inflamatorios intraoculares. Éstos se relacionaron con la generación de autoanticuerpos locales (linfocitos T reactivos) que a su vez generaron complejos autoinmunes contra brolocizumab mediante un mecanismo de hipersensibilidad retardada. Esto unido a un aumento en la agregación plaquetaria en presencia de antiangiogénicos en concentración sobrefisiológica pudo desencadenar una vasculitis según el estudio BASICHR0049. Esta situación fue mas probable en pacientes previamente tratados con otros antiangiogénicos (28) por lo que podríamos deducir que la indicación de los fármacos de nueva generación como swicht no sería la adecuada. En definitiva, pautar Brolocizumab en éstos pacientes comprometería la seguridad del individuo por lo que habría que rechazar y que informar a las farmacias hospitalarias a este respecto (28). Muy diferente es el caso de los antiangiogénicos sistémicos. Un interesante metanálisis sobre el cambio de medicación a un biosimilar basado en 19 estudios diferentes establece que el cambio de adalimumab, infliximab y etanercept por sus biosimilares es seguro y efectivo en cuanto a la actividad de la enfermedad, la tasa de remisión, la falta de respuesta, los eventos adversos y la inmunogenicidad (los niveles de anticuerpos anti-fármaco tanto en el seguimiento a corto plazo como a largo plazo fueron similares). Incluso el doble cambio volviendo al fármaco original tampoco presentó problema alguno (29).

El hecho de que los biosimilares no estén en **jeringa precargada** es un paso atrás en cuanto a seguridad del paciente y facilidad de administración y rapidez por parte del oftalmólogo. Para el sistema sanitario la precargada supone un menor tiempo de manipulación (el tiempo de preparación se reduce un 39%), mayor precisión en el volumen de inyección y ahorro porque no desecha medicación por estar mal preparada; favorece el acto único minimizando los riesgos y acortando el tiempo de tratamiento y visitas del paciente. (30) Para el paciente supone una menor tasa de infección intraocular y endoftalmitis (no se manipula, no se transporta espitado...), minimiza las burbujas de silicona (que permanecen en el ojo) y tienen menos visitas al

poder pinchar ambos ojos a la vez. La SERV ha redactado recientemente un catálogo de recomendaciones en cuanto a la fragmentación de los fármacos intravítreos que no tengan jeringa precargada.

Los fármacos biosimilares también de manera sistémica se están utilizando en el ámbito de la oftalmología. Tal es el caso de Adalimumab en las uveítis. Según el estudio realizado por G.M Murray y colaboradores sobre 102 pacientes y 185 ojos con actividad uveítica se observó no inferioridad y seguridad del biosimilar (Amgevita) con respecto al fármaco original (Humira) aunque el 24% de los pacientes tuvieron que volver al fármaco original por efectos secundarios como reacciones en la zona de inyección (29).

Opinamos que la **reducción de costes** directa generada por el cambio al biosimilar de la que hemos hablado en las ventajas, no denota el gasto real hospitalario. Los costes indirectos de el pack de intravítreas, el personal que participa en el proceso de la inyección (oftalmólogo, enfermería y auxiliar clínico), los planes especiales para poder mantener el número demandado de pinchazos, las pruebas de seguimiento (Tomografía de coherencia óptica (OCT), autofluorescencia, angioOCT, angiografía (AGF)...), y consultas sucesivas se vuelven más frecuentes dada la situación actual. El biosimilar que tenemos aprobado en este momento es el del ranibizumab con las limitaciones que todos conocemos en cuanto a control de la enfermedad. A este respecto recordemos que la concentración de fármaco disminuye a las 4 semanas de inyectado en el caso del ranibizumab, a las 8 semanas en caso de aflibercept, a las 12 semanas en caso del brolocizumab y a las 16 semanas en el caso del faricimab según sus fichas técnicas. Actualmente aquellos hospitales donde se ha logrado introducir durante un año los nuevos fármacos han disminuido tanto la carga de inyecciones como las consultas por lo que el argumento acerca del ahorro generado por el biosimilar se queda en veremos dado que sus pautas de tratamiento y seguimiento son más frecuentes. A este respecto veamos como en los estudios Hawk y Harrier a la semana 52, los pacientes tratados con Brolocizumab habían recibido 7 inyecciones frente a 9 de los tratados con Aflibercept y a la semana 100 habían recibido 10 pinchazos frente a 15 (26) por lo que la tendencia es a disminuir la carga

de pinchazos a medida que nos adentramos en el segundo y tercer año de tratamiento, es decir, que las diferencias se ven a largo plazo. Todo paciente que no pueda extender su tratamiento más de 8 semanas es susceptible de cambio a otro medicamento de nueva generación. Sin embargo, el estudio de Yasuo Yanagi y colaboradores, asegura que cuando se compararon los regímenes de Treat And Extend (TAE), ranibizumab biosimilar (RBZ BS) fue dominante (mayores años de vida ajustados por calidad (AVAC) y menor costo total) frente a aflibercept (AFL) pauta TAE y AFL frente a RBZ BS TAE. El resultado fue sólido independientemente de si los datos clínicos se tomaron del ensayo clínico directo o de una comparación indirecta de tratamientos. RBZ BS TAE supuso un ahorro de costes en comparación con RBZ TAE. Se estimó que RBZ BS TAE suponía una mejor calidad de la atención debido a un menor coste social. Al igual que los regímenes TAE, RBZ BS ahorró costos en comparación con RBZ en pauta pro renata (PRN) y fue dominante en cuanto a mejor calidad de atención en los regímenes PRN dentro de la sociedad japonesa (16).

En cuanto al posicionamiento de las asociaciones científicas, según el libro realizado por la Asociación española de biosimilares (BioSim) sobre la gestión e incentivos se debe relacionar biosimilares y gestión clínica. En términos generales, se ha ido disipando la desconfianza inicial hacia las garantías de eficacia, calidad y seguridad de los medicamentos biosimilares; un marco normativo adecuado facilitará la viabilidad, la continuidad y el éxito de los sistemas de incentivos a la prescripción de biosimilares; un liderazgo personal (gerente, clínico, gestor político...) puede ser determinante para la puesta en marcha y el desarrollo de estas iniciativas de incentivos innovadoras. Los medicamentos biosimilares, por la regulación del Sistema de Precios de Referencia que obliga al medicamento original a igualar el precio al nivel de biosimilar, no presentan incentivos económicos para los pagadores, sino más bien una clara desventaja competitiva. En este marco, es necesario fomentar o incentivar su utilización por otras vías, debería fomentarse que los profesionales sanitarios integrados en las unidades o servicios que desarrollen proyectos de estas características tuvieran un conocimiento más concreto de los costes y los resultados en salud que genera su servicio, con

el objetivo de que la calidad asistencial pueda vincularse a la eficiencia en la gestión. Los hospitales además reciben incentivos económicos por el aumento en el consumo de éstos fármacos, por lo que también debemos intentar tener acuerdos de ganancias compartidas (el ahorro debe suponer una ganancia material, económica o de recursos en el propio servicio de oftalmología) (13).

La SERV elaboró un documento sobre patologías sugestivas de tratamiento anti-VEGF mediante biosimilares en la cual determina que el oftalmólogo que prescribe es el responsable de indicar la marca del medicamento (biológico o no) y esta no podrá ser intercambiada por otro profesional sin el consentimiento del que prescribe; los ahorros relacionados con los biosimilares deben ser tangibles y transparentes y deben reinvertirse de forma eficiente en los déficits del servicio y en financiar terapias innovadoras, asistencia sanitaria u otro servicio público; el ahorro no debe suponer una barrera para la creación de protocolos hospitalarios con medicamentos novedosos que aporten beneficio al paciente como la reducción en el número de inyecciones o visitas; los biosimilares no deben tener cuota, puesto que no se sabe cuánto va a pautarse, ni hay razón para pactar una cuota anual; su introducción debe ser progresiva en pos de detectar posibles efectos adversos; los laboratorios de los biosimilares deben adquirir un compromiso de colaboración en la formación de los oftalmólogos especialistas en retina (9). Vemos que coincide en diferentes puntos con Biosim. Hay una revisión realizada por Kaiser para aportar seguridad y confianza a los oftalmólogos sobre el uso de los biosimilares, en ella se asegura que los ahorros financieros derivados del uso de biosimilares en oftalmología tienen el potencial de reducir la carga económica, aumentar la adherencia al tratamiento y, en última instancia, mejorar los resultados de salud (5).

En cualquier caso no debemos permitir pasar determinadas líneas rojas como cambiar el tratamiento sin el consentimiento del oftalmólogo y sin consentimiento informado específico firmado por el paciente. Obligar a pautar tratamientos que no son el Gold Standard según la patología, obligar a pautar otros anti-angiogénicos de menor potencia en pacientes no respondedores cuando el caso no lo indica sometiendo a los pacientes al riesgo extra del

cambio de medicación, bloquear la entrada de nuevos fármacos que son coste efectivos y nos mejoran la calidad de vida de los pacientes a la vez que nos facilitan la labor asistencial. El oftalmólogo debe ser quien decida qué pauta a su paciente y debe tener el mejor armamento terapéutico de cara a su paciente. La fragmentación del fármaco sólo se realizará en farmacia bajo condiciones seguras y con la cantidad de medicación adecuada y suficiente.

Por último debemos familiarizarnos con el término biobetter (biomejorado) ya que seguramente serán fármacos que irán apareciendo en el futuro. Se trata de nuevos fármacos biosuperiores altamente diferenciados y potentes basados en un producto biológico aprobado existente, obtenidos a partir de mejores investigaciones científicas y tecnologías de anticuerpos para crear un mecanismo de acción mejorado terapéuticamente beneficioso, o mejora de la potencia, mayor biodisponibilidad, duración media más prolongada, vida, mayor seguridad e inmunogenicidad, y una eficacia mejor y más amplia. El alcance de los biobetters es esencialmente tratar a pacientes refractarios o en recaída o aquellos que tienen sistemas de dosificación inconvenientes o problemas de seguridad (1). Sin embargo requieren más recursos de investigación y desarrollo por lo que aún no tenemos disponibilidad de los mismos (9).

Aún es pronto para sacar conclusiones sobre el impacto clínico a largo plazo de los biosimilares sobre todo en cuanto a efectos secundarios e incluso en cuanto al impacto económico si lo comparamos con las nuevas alternativas y el ahorro que suponen en cuanto a pautas de tratamiento y seguimiento. Se hace necesario pues que analicemos nuestros propios resultados en función de los diferentes fármacos biosimilares y originales. La resistencia al cambio y la inseguridad de los profesionales juega en contra del establecimiento de los biosimilares mientras que la sostenibilidad del sistema público sanitario presiona a favor del mismo.

CONCLUSIONES

Los biosimilares aparecen como opción terapéutica segura y coste-efectiva. El oftalmólogo debe tener libertad de prescripción y plantearse pautar biosimilares en los casos

indicados colaborando con el ahorro y la sostenibilidad del sistema sanitario. A su vez, las direcciones y gerencias debe garantizar el poder revertir positivamente el ahorro logrado del uso de éstos similares en pro de la mejora de los servicios y evitar el agravio comparativo entre hospitales en cuanto al acceso a los tratamientos óptimos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Honavar SG. From Biologics to Biosimilars and Biobetters. Democratization of High-end Therapeutics. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Feb; 69(2): 207-208.
2. Brown DM, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1432-44.
3. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Bandello F, Kuppermann BD, Loewenstein A. Biosimilars for Retinal Diseases: An Update. *Am J Ophthalmol.* 2021 Apr; 224: 36-42.
4. Erie JC, Barkmeier AJ, Hodge DO, Mahr MA. High Variation of Intravitreal Injection Rates and Medicare Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Payments per Injection in the United States. *Ophthalmology.* 2016 Jun; 123(6): 1257-62.
5. Kent C. Macular degeneration. Is laser still relevant. *Rev Ophthalmol.* 2009. Agos.
6. Everett LA, Paulus YM. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2021 Sep 6; 21(9): 35.
7. Kaiser PAK, Schmitz Valckenberg MS, Holz FG. Anti - Vascular endothelial growth factor biosimilar in ophthalmology. *Retina.* 2022 Dec 1; 42(12): 2243-2250.
8. Scavone C, Rafaniello C, Berrino L, Rossi F, Capuano A. Strengths, weaknesses and future challenges of biosimilars' development. An opinion on how to improve the knowledge and use of biosimilars in clinical practice. *Pharmacol Res* 2017; 126: 138-142.
9. Kapur M, Nirula S, Naik MP. Future of anti-VEGF: biosimilars and biobetters. *Int J Retina Vitreous.* 2022 Jan 4; 8(1): 2.
10. Medina Baena M, Honrubia Grjalbo A, Fernández-Vega González A, Abreu González R, Follana Neira I et al. Posicionamiento SERV sobre el uso de biosimilares en terapia intravítrea. SERV. Fundación retinaplus. 2023.
11. Sharma A, et al. Retinal Physician. 2018. <https://www.retinalphysician.com/issues/2018/april-2018>. Febrero de 2020.
12. *J Ophthalmic Vis Res* 2020; 15 (3): 273-274. Tabla 1: Descripción de biosimilares con aprobación clínica.

13. Félix Lobo, Isabel del Río. Gestión clínica, incentivos y biosimilares. *Bio Sim*. Ediciones Díaz de Santos. 2020 (7: 147; 164-165; 8: 169).
14. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Bandello F. Re: Zhang et al.: The biosimilar paradox: how anti-VEGF biosimilars will increase patient and overall healthcare costs (*Ophthalmology*. 2023; 130: 966-973). *Ophthalmology*. 2023 Nov; 130(11): e40-e41.
15. Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Bandello F, Loewenstein A. Understanding biosimilars and its regulatory aspects across the globe: an ophthalmology perspective. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jan; 104(1): 2-7.
16. Sharma A, Kuppermann BD. Biosimilars for Retinal Diseases: Understanding the Phase 3 Clinical Trial Design. *Ophthalmology*. 2022 Jan; 129(1): 65-66.
17. Ficha técnica Lucentis 10mg/ml solución inyectable en jeringa precargada. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (cima).
18. Freund K et al. Silicone oil droplets following intravitreal injection. *Retina*. 2006; 26 (6): 701-3.
19. Ficha técnica Vabismo 120 mg/ml solución inyectable. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (cima).
20. Melo GB, Emerson GG, Lima Filho AAS et al. Needles as a source of silicone oil during intravitreal injection. *Eye*. 2019; 33 (6): 1025-7.
21. Lode HE, Gjealberg TT, Foss S et al. A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Sci Rep* 2019/9 (1): 18021-31.
22. Blinder KJ et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 393-401; 3.
23. Sharma A, Kondo M, Iwahashi C, Parachuri N, Kumar N, Bandello F, Loewenstein A, Kuppermann BD. Approved biosimilar ranibizumab-a global update. *Eye (Lond)*. 2023 Feb; 37(2): 200-202.
24. Woo SJ, Bradvica M, Vajas A, Sagong M, Ernest J, Studnicka J, Veith M, Wylegala E, Patel S, Yun C, Orski M, Astakhov S, Tóth-Molnár E, Csutak A, Enyedi L, Kim T, Oh I, Jang H, Sadda SR. Efficacy and Safety of the Aflibercept Biosimilar SB15 in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023 Jul 1; 141(7): 668-676.
25. Kiss S et al. Comorbidity and health care visit burden in working-age commercially insured patients with diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 2443-2453.
26. Dugel PU et al. HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jan; 127(1): 72-84.
27. Mori R et al. Efficacy, durability, and safety of faricimab up to every 16 weeks in patients with neovascular age-related macular degeneration: 1-year results from the Japan subgroup of the phase 3 TENAYA trial. *Jpn J Ophthalmol*. 2023 May; 67(3): 301-310.
28. A. Fonollosa et al. Guía de recomendaciones para el manejo de brolucizumab. *Arch Soc Esp Oftal*. Vol 97: 11: 626-638.
29. Murray GM, Griffith N, Sinnappurajar P, Al Julandani DA, Clarke S, Hawley DP, Choi J, Guly CM, Ramanan AV. Clinical Efficacy of Biosimilar Switch of Adalimumab for Management of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 Feb 21: 1-5.
30. Sharma A, Loewenstein A, Parachuri N, Kumar N, Rasal A, Bandello F, Kuppermann BD. Biosimilar anti-VEGF- is prefilled syringe (PFS) a challenge? *Eye (Lond)*. 2024 Feb; 38(2): 244-245.

Corioretinopatías inflamatorias: síndromes de puntos blancos

Inflammatory chorioretinopathies: white dot syndromes

TRAWALLY FLORES A¹, BERNAL MONTESDEOCA LI², RODRÍGUEZ MELIÁN L², BENÍTEZ SUÁREZ R¹, ESPINOZA GONZÁLEZ JP², GARCÍA GARCÍA ÚD², BATISTA PERDOMO D³

RESUMEN

Caso clínico: Se presentan dos casos clínicos de dos pacientes adolescentes que presentaron síntomas de alteración visual unilateral con persistencia de miodesopsias y visión borrosa asociado a escotoma temporal únicamente en el primer caso. El uso de la imagen multimodal permitió llevar a cabo un diagnóstico y seguimiento adecuado de un cuadro de síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes con aumento de mancha ciega y de coriorretinopatía en perdigonada respectivamente.

Discusión: Los síndromes de puntos blancos presentan como característica principal la presencia de manchas blanco-amarillentas en el área paramacular y peripapilar de diversos tamaños de entre 100-200 micras a nivel de la retina externa. Para un diagnóstico y monitorización adecuado se requiere del apoyo de pruebas complementarias como la angiografía con verde de indocianina o fluoresceína, la tomografía de coherencia óptica y la autofluorescencia azul. La mayoría de estas entidades son autolimitadas y no requieren de tratamiento, aunque existen excepciones que requerirán de tratamiento corticoideo o inmunoterápico.

Palabras Clave: Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes, Birdshot, aumento de mancha ciega.

ABSTRACT

Case report: We present two clinical cases of two adolescent patients who presented symptoms of unilateral visual disturbance with persistent myodesopsia and blurred vision associated with temporal scotoma in the first case only. The use of multimodal imaging allowed an adequate diagnosis and follow-up of a picture of multiple evanescent white dots syndrome with blind spot enhancement and buckshot chorioretinopathy respectively.

Discussion: The main characteristic of white dot syndrome is the presence of yellowish-white dots in the paramacular and peripapillary area of various sizes between 100-200 microns on the outer retina. Adequate diagnosis and monitoring require the support of complemen-

¹ Graduado en Medicina. MIR (R2) de Oftalmología.

² Licenciado/a en Medicina. FEA de Oftalmología.

³ Licenciado en Medicina. FEA de Reumatología.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Abubacarr Trawally Flores

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria.

Avda. Marítima del Sur s/n. CP: 35016.

abu_telde7@hotmail.com

tary tests such as indocyanine green or fluorescein angiography, optical coherence tomography, or blue autofluorescence. Most of these entities are self-limiting and do not require treatment, although there are exceptions that require corticosteroids or immunotherapy.

Keywords: multiple evanescent white dots syndrome, Birdshot, blind spot magnification.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de puntos blancos constituyen un grupo de trastornos inflamatorios raros que se pueden englobar dentro del espectro de las coriorretinopatías inflamatorias, cuyas características clínicas principales evidencian la presencia de múltiples lesiones blancas que afectan a la retina y coroides (1).

Las entidades que forman parte de los síndromes de puntos blancos comúnmente reconocidos son: el síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), la epitelio patía aguda del epitelio de pigmento de la retina (ARPE), la epitelio patía pigmentaria placoidal multifocal posterior aguda (APMPPE), la coroiditis multifocal con panuveítis (MCP), la coroidopatía serpiginosa, la coroidopatía interna punteada (PIC), la retinopatía aguda zonal oculta externa (AZOOR) y la coriorretinopatía en perdigonada o birdshot (1,2).

Con respecto a su etiología, se cree que algunas de las entidades que forman parte de los síndromes de puntos blancos podrían estar asociadas a cuadros infecciosos previos, mas frecuentes virales, similares a la gripe, aunque muchas otras son de etiología desconocida. Habitualmente afectan a jóvenes adultos sanos con una edad de entre 10-30 años siendo más frecuentes en el género femenino en proporción 4:1, aunque existen excepciones. Esta diferencia de género puede permitir mayor caracterización del cuadro al identificarse un claro predominio del sexo femenino en MEWDS, MCP, AZOOR, PIC y coriorretinopatía en perdigonada (1-3).

Entre sus manifestaciones clínicas comunes destacan síntomas como las miodesopsias, visión borrosa, fotopsias, disminución de la visión nocturna y escotomas que pueden afectar de forma unilateral, aunque a veces es bilateral y presentándose mayormente de forma aguda y transitoria. Es importante destacar también el hallazgo de numerosos puntos blanquecinos pálidos de entre 100 μm -200 μm que aparecen en el polo posterior y media periferia, así como signos distintivos evidencia-

dos con la ayuda de pruebas complementarias como la tomografía de coherencia óptica (OCT), la autofluorescencia, la angiografía o bien la realización de un campo visual, los cuales nos van a permitir llevar a cabo una mejor diferenciación de las diferentes entidades de este espectro de patologías (1-4).

CASOS CLÍNICOS

Como primer caso, se presenta el caso de una mujer de 17 años, sin antecedentes personales ni oftalmológicos de interés, que acudió al servicio de urgencias hospitalarias por cuadro de 12 horas de evolución de visión borrosa por ojo izquierdo asociado a miodesopsias y pérdida de visión del cuadrante infero-externo sin otros síntomas añadidos. Negó procesos virales o vacunas recientes. A la exploración oftalmológica se constató agudeza visual (AV) con corrección (cc) de 0,7 en ojo derecho (OD) y 0,5 en ojo izquierdo (OI), así como una presión intraocular (PIO) y la biomicroscopia (BMC) del segmento anterior normales. En el fondo de ojo (FO) del OD no se apreció hallazgos patológicos de interés, mientras que en el OI se constató la presencia de múltiples manchas blancas de aspecto granular dispersas por polo posterior y periferia con afectación del área macular asociado a leve tyndall vítreo (fig. 1). La tomografía de coherencia óptica (OCT) del área macular del OI puso de manifiesto la presencia de una disrupción del epitelio pigmentario de la retina (EPR) así como zonas de afectación retiniana dispersas a nivel de las capas externas (fig. 2). La autofluorescencia (AF) realizada mostró en el OI puntos hiperfluorescentes granulares (fig. 3).

Ante dichos hallazgos, se llegó al diagnóstico presuntivo de síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE) y se decidió solicitar de forma preferente para complementar el estudio una serología, angiografía (AGF) y la realización de un campo visual (CV).

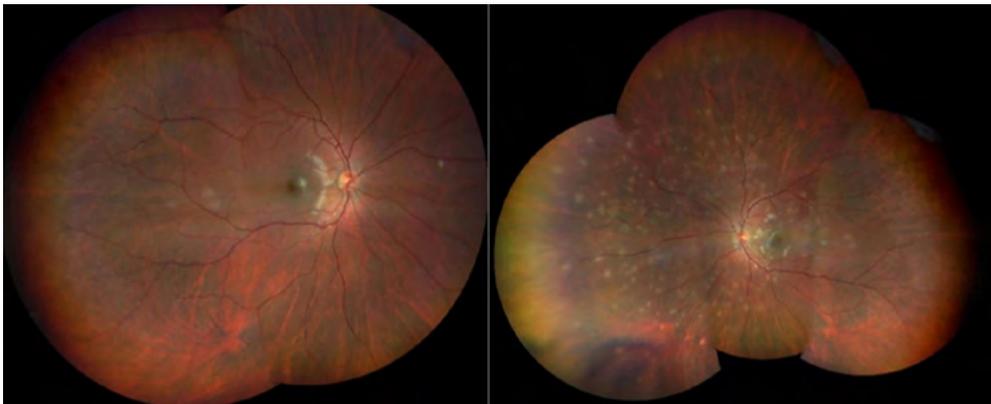


Fig. 1: En las imágenes de retinografía se observa como en el OD (derecha) no se manifiestan lesiones aparentes mientras que en el OI (izquierda) se aprecian múltiples manchas blancas de aspecto granular dispersas por polo posterior y periferia con afectación del área macular.

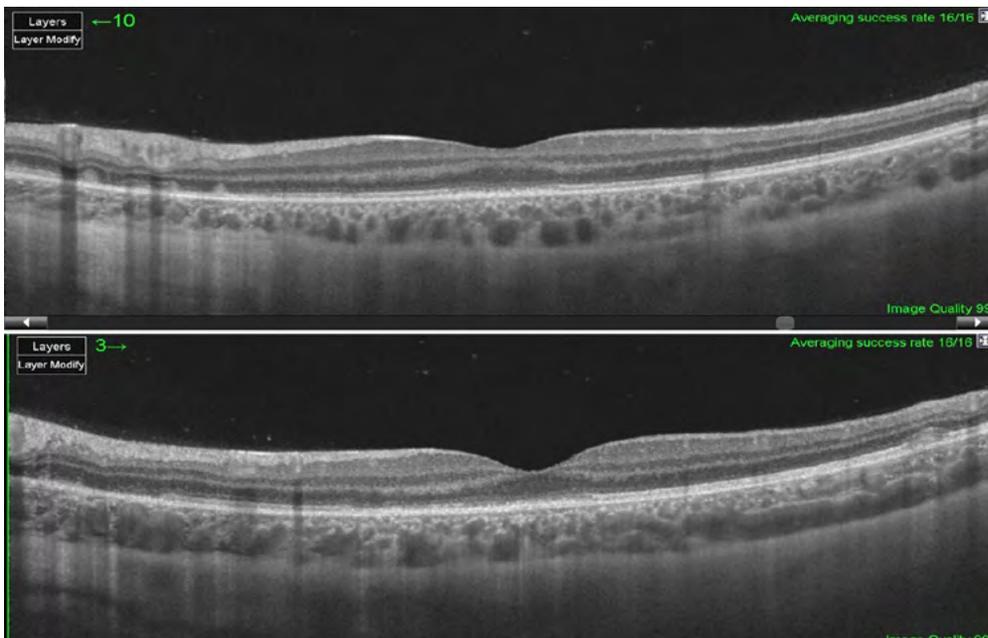


Fig. 2: En las imágenes mostradas de OCT se observa como en el OD (arriba) no se observan hallazgos patológicos mientras que en el OI (abajo) a nivel del área subfoveal existe una disrupción del EPR y de la capa de fotorreceptores así como una afectación dispersa a nivel de las capas externas paramacular.

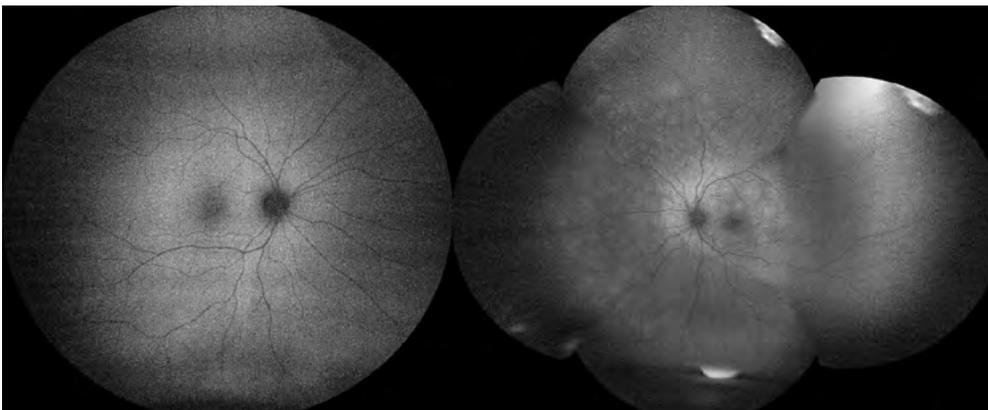


Fig. 3: En las imágenes de autofluorescencia de luz azul mostradas se puede observar como en el OD (derecha) impresiona ser normal mientras que en el OI (izquierda) se pone de manifiesto puntos de hiperautofluorescencia de morfología granular repartidos por polo posterior y periferia.

La angiografía realizada al segundo día, puso de manifiesto múltiples puntos hiperfluorescentes presentes desde fases tempranas

en polo posterior del OI (fig. 4) que coinciden en localización con las lesiones visibles en el FO y OCT. Por otro lado, el CV reali-

Fig.4: Imágenes de angiografía fluoresceína en las que se aprecian múltiples puntos hiperfluorescentes presentes desde fases tempranas (derecha) a fases tardías (izquierda) dispersas por polo posterior del OI.

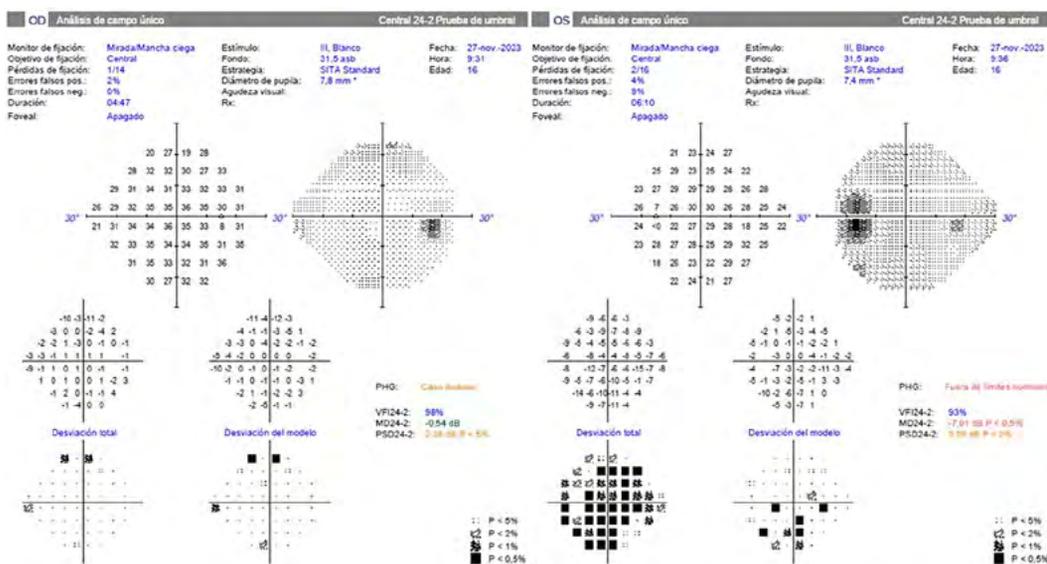


Fig.5: El campo visual 24-2 sita standard realizado, mostró parámetros dentro de la normalidad en el OD (derecha). Por otro lado, se evidenció un aumento de mancha ciega en OI (izquierda).

zado evidenció un aumento de mancha ciega en OI con escotoma temporal inferior (fig. 5) compatible con la clínica manifestada por la paciente. Por otra parte, la analítica serológica realizada resultó ser normal.

A las dos semanas de seguimiento, la paciente comenzó a manifestar mejoría clínica objetivándose una mejor AV pasando a ser de 1 en OD y 0,9 en OI en la que además se apreció una atenuación de los puntos blancos que presentaba el polo posterior, así como también una recuperación de los defectos del EPR visibles en la OCT. Finalmente a las cuatro semanas, la exploración del FO del OI (fig. 6) pasó a ser completamente normal no hallándose la presencia de ninguna lesión blanquecina en polo posterior ni en periferia

así como tampoco se apreció ningún defecto residual en la OCT de mácula (fig. 7) por lo que se decidió dar de alta hospitalaria a la paciente con seguimiento clínico y campimétrico ambulatorio.

Se presenta un segundo caso de paciente varón joven de 13 años, sin antecedentes personales ni oftalmológicos de interés, que acudió al servicio de urgencias hospitalarias por cuadro de 3 días de evolución de miedesopsias y visión borrosa en OD sin otros síntomas añadidos, sin antecedentes procesos virales o vacunaciones recientes. En la exploración oftalmológica presentó una AV sin corrección (sc) de 1 en ambos ojos (AO), la PIO y la BMC del segmento anterior fue normal al igual que en el caso anterior. En la

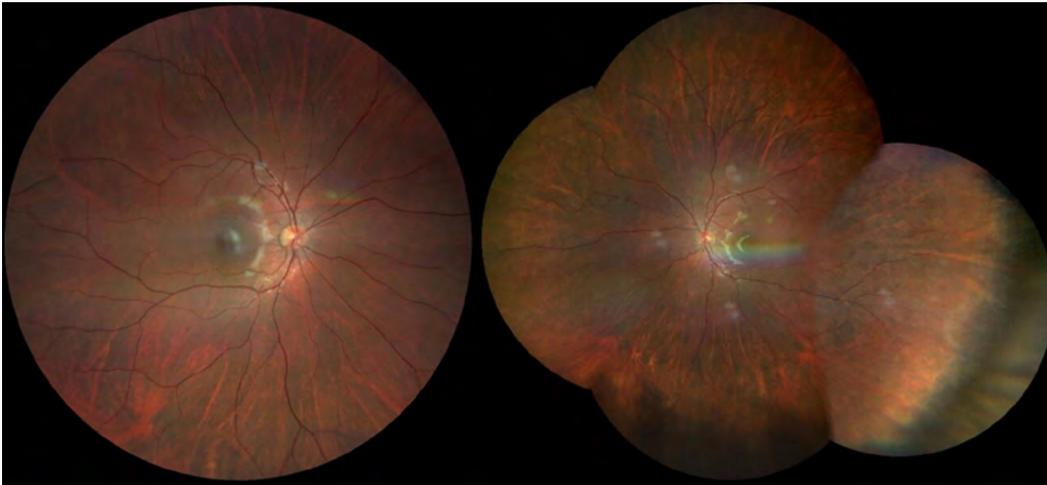


Fig. 6: Imágenes del FO de AO en las que no se aprecia ninguna lesión blanquecina en polo posterior ni periferia.

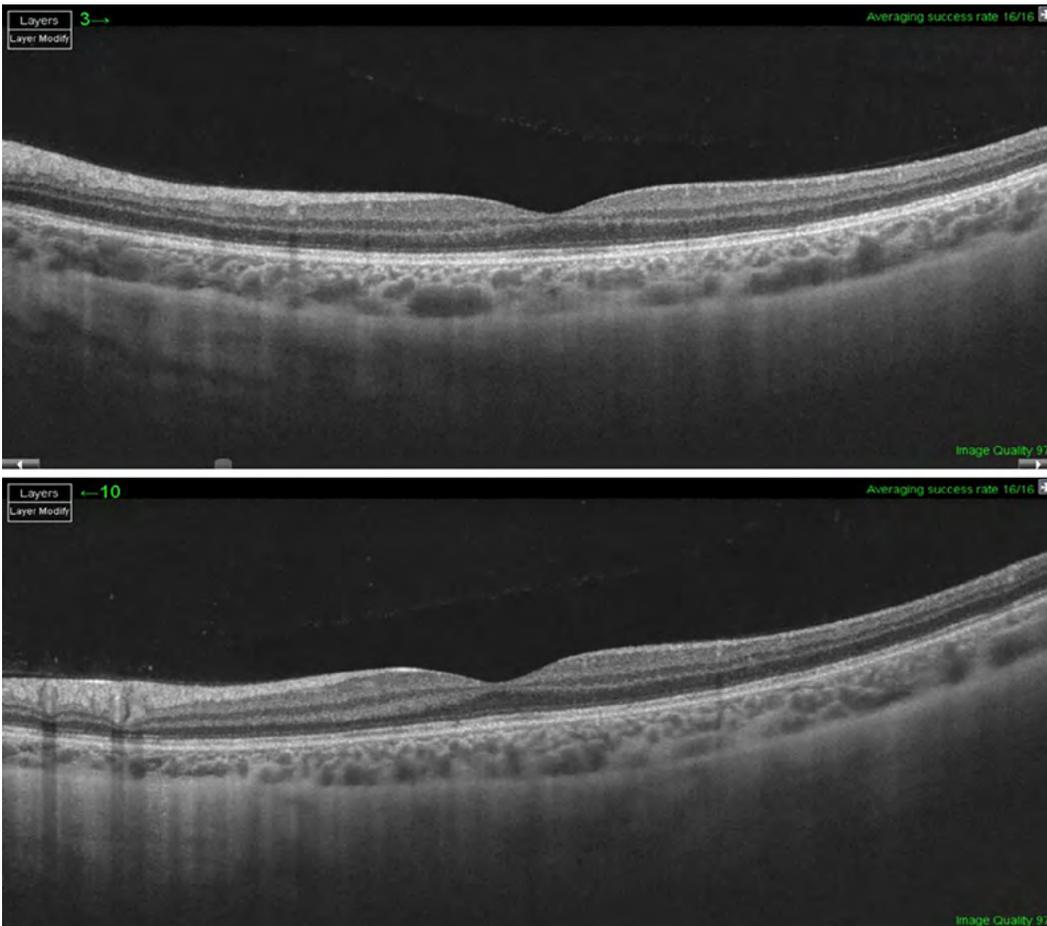
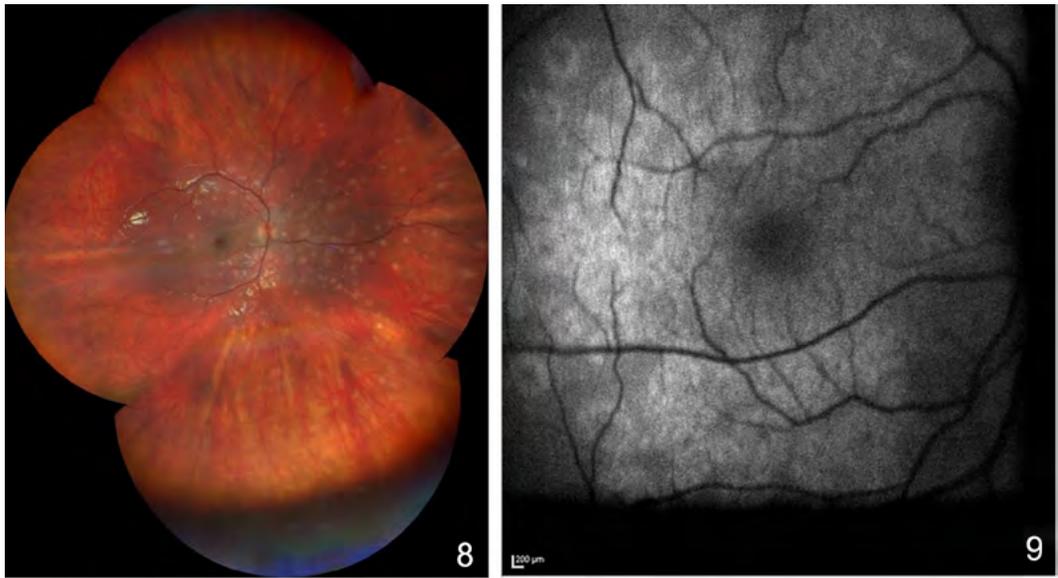


Fig.7: Se aprecia la recuperación de las capas externas de la retina en OI (inferior) sin ningún defecto residual presente.

exploración del FO se apreció en OD (fig. 8) múltiples manchas blanco-amarillentas de características similares a las descritas en la paciente anterior, y un leve tyndall vítreo. La OCT (fig. 10) también mostró disrupción

del EPR y afectación de capas externas en el OD junto con puntos de morfología granular hiperfluorescentes en la AF (fig. 9). Por otro lado, la AGF (fig. 11) mostró lesiones de características similares a la paciente anterior.



En la imagen del FO (fig. 8) se puede observar múltiples manchas blanco-amarillentas de características similares a las descritas en la paciente anterior. La OCT (fig. 10) muestra disrupción del EPR y afectación de capas externas mientras que en la AF (fig. 9) se observan lesiones hiperautofluorescentes.

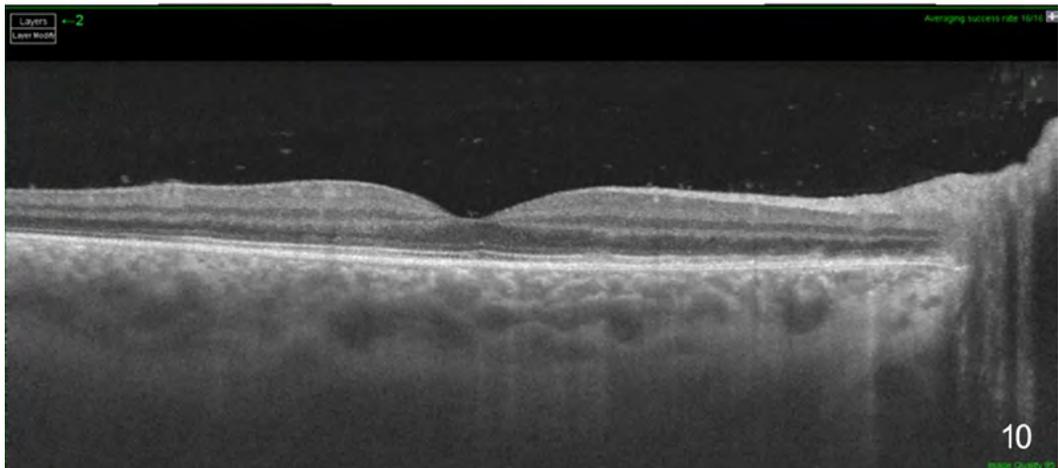
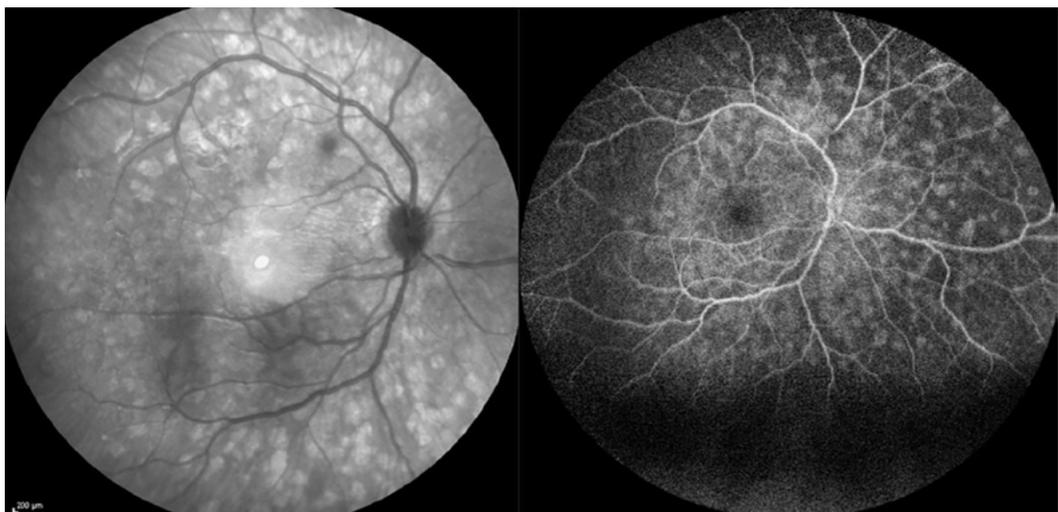


Fig. 11: Imágenes de AGF en tiempos precoces en las que al igual que en el caso anterior; se pone de manifiesto lesiones hiperfluorescentes granulares en polo posterior y periferia.



La exploración y pruebas realizadas en el OI fueron estrictamente normales por lo que ante dichos hallazgos, se llevó a cabo el diagnóstico provisional de MEWDS y además se realizó la serología y analíticas de estudio pertinentes.

En este caso, a las dos semanas de seguimiento, la AV de OD bajó a 0,5 con ligera atenuación de las lesiones del FO por lo que se decidió iniciar tratamiento con 30 mg de prednisona oral. La analítica de estudio dio como resultado HLA A29 positivo por lo que se etiquetó como probable coriorretinopatía en perdigonada o Birdshot.

DISCUSIÓN

Dentro del espectro de las coriorretinopatías inflamatorias podemos destacar el SMPBE y el Birdshot, las cuales son conocidas como enfermedades raras. En nuestro caso de SMPBE, la paciente, mujer joven y sanas, presentó disminución de AV unilateral, miodesopsias y escotoma infero-temporal. Por otro lado, el caso presentado de Birdshot únicamente no manifestó escotoma siendo el resto de síntomas similares al caso de SMPBE (1-6).

El SMPBE sigue siendo de etiología desconocida. Existen casos asociados a procesos virales, lo que sugiere una posible etiología viral o infecciosa. Dentro del espectro de síndromes de puntos blancos, la coriorretinopatía en perdigonada presenta una fuerte asociación a la presencia del haplotipo HLA-A29 siendo su ausencia motivo suficiente para plantearse un diagnóstico alternativo. Los pacientes presentados no sufrieron procesos virales y el estudio infeccioso resultó ser normal, aunque en el caso del paciente varón resultó ser positivo para el HLA-A29 (1-6).

La característica clínica principal de los síndromes de puntos blancos es la presencia en el área paramacular y peripapilar de manchas blanco-amarillentas aisladas o confluentes con forma de puntos de diversos tamaños de entre 100-200 micras a nivel del EPR o retina profunda pudiendo estar asociadas a inflamación leve del disco óptico y a celularidad inflamatoria vítrea del ojo involucrado, hallazgos presentes en los casos expuestos. Existen entidades que suelen presentarse de forma unilateral como es el caso del SMPBE y otras que se expresan más frecuentemente

de forma bilateral como el Birdshot o la MCP (1-4). En nuestros casos, la afectación fue unilateral tanto en el caso descrito de SMPBE como en el de Birdshot.

El SMPBE se puede identificar con ayuda de la angiografía con verde de indocianina (ICGA), la cual identifica áreas dispersas de hipofluorescencia que indican hipo o no perfusión de la coriocapilar, la cual es responsable del daño visible en la capa de fotorreceptores. La autofluorescencia de luz azul muestra áreas hiperautofluorescentes dispersas que coinciden con las áreas hipofluorescentes de la ICGA y demostró ser un marcador al menos tan bueno como ICGA para detectar lesiones y ser especialmente útil para el seguimiento ya que se trata de una prueba no invasiva. Por otro lado, la OCT pone de manifiesto el daño en los segmentos externos de la línea de fotorreceptores. Los hallazgos de la AGF consisten en lesiones irregulares hiperfluorescentes que pueden estar casi ausentes o ser mínimas; estos signos aparecen en las primeras fases, pero se muestran más claramente en las fases medias a finales de la angiografía. Las pruebas de campo visual pueden mostrar escotomas con aumento de la mancha ciega. En nuestro caso, al no disponer de verde de indocianina (ICGA) no fue posible realizar dicha prueba. Por otro lado, la OCT puso de manifiesto el daño de capas externas de la retina y la AF así como la AGF evidenció las lesiones características hiperautofluorescentes de morfología granular descritas en el caso de la AF y las hiperfluorescentes en tiempos tardíos de la AGF. Por otro lado, el CV realizado a nuestra paciente mostró un claro aumento de la mancha ciega en el ojo afectado.

La mayoría de los síndromes de puntos blancos son benignos y autolimitados, por lo que no requieren de tratamiento. Existen entidades dentro de los síndromes de puntos blancos que son persistentes y progresivos y además presentan consecuencias visuales si no se tratan de forma correcta como en el caso del Birdshot. El tratamiento implica inicialmente el uso de corticoides sistémicos con una transición a la inmunoterapia sistémica que ahorra esteroides en caso de no mejoría, como por ejemplo el metotrexato o la azatioprina. El manejo de las complicaciones oculares asociadas como el edema macular cistoide (CME) y la neovascularización coroidal

(CNV), puede implicar la inmunosupresión o terapias oculares localizadas para incluir agentes del factor de crecimiento endotelial antivascular (VEGF), la terapia de fotocoagulación láser o la terapia fotodinámica. En el SMPBE, la función visual se restaura sin tratamiento en un plazo de 8-10 semanas y la enfermedad generalmente no se recidiva. Si hay una recurrencia, se debe sospechar coroiditis multifocal idiopática, ya que estas dos enfermedades pueden superponerse. En nuestro caso, la paciente recuperó la AV en un plazo de dos semanas de forma autolimitada mientras que, por otro lado, el paciente que fue diagnosticado de Birdshot inició tratamiento con corticoides sistémicos en una dosis de 30 mg orales tras constatarse una pérdida de AV pasando de 1 a 0,5 en 2 semanas y persistiendo el daño en las capas externas de la retina sin presentar mejoría hasta el momento actual continuando en seguimiento estrecho por la unidad de uveítis (1-6).

CONCLUSIONES

Tanto el SMPBE como el Birdshot forman parte de un grupo de uveítis posteriores raras que se engloban dentro de los conocidos síndromes de puntos blancos. Afortunadamente la mayoría son autolimitados y no requieren de tratamiento, aunque existen excepciones que requerirán de tratamiento corticoideo o inmunoterápico. Tal y como ejemplifica nuestros casos, el uso de imágenes multimodales que incluyen la OCT, AF, AGF y la ICGA, aunque no utilizada en nuestros casos, son muy útiles para confirmar y realizar el seguimiento de la actividad de estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mount GR, Kaufman EJ. White Dot Syndromes. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32491777.
2. Papasavvas I, Mantovani A, Tugal-Tutkun I, Herbort CP Jr. Multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS): update on practical appraisal, diagnosis and clinicopathology; a review and an alternative comprehensive perspective. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021 Dec 18; 11(1): 45. doi: 10.1186/s12348-021-00279-7. PMID: 34921620; PMCID: PMC8684571.
3. Anaya-Flores M del C, García-Franco R del C. Síndrome de puntos blancos evanescentes y aumento de mancha ciega. *Rev Mex Oftalmol [Internet].* 2012 [citado el 2 de marzo de 2024]; 86(4): 250-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-articulo-sindrome-puntos-blancos-evanescentes-aumento-X0187451912841897>
4. Papasavvas I, Mantovani A, Tugal-Tutkun I, Herbort CP Jr. Multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS): update on practical appraisal, diagnosis and clinicopathology; a review and an alternative comprehensive perspective. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021 Dec 18; 11(1): 45. doi: 10.1186/s12348-021-00279-7. PMID: 34921620; PMCID: PMC8684571.
5. Kumar-Mishra Sanjay, Kumar Ashok. MEWDS — «enfermedad similar a la gripe» de la retina. *Rev. mex. oftalmol [revista en la Internet].* 2021 Jun [citado 2024 Mar 02]; 95(3): 133-134. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S260412272021000300133&lng=es. Epub 25-Jun-2021.
6. Bousquet E, Duraffour P, Debillon L, Somisetty S, Monnet D, Brézin AP. Birdshot Choroidopathy: A Review. *J Clin Med.* 2022 Aug 16; 11(16): 4772. doi: 10.3390/jcm11164772. PMID: 36013011; PMCID: PMC9410532.

Serie de casos de macroaneurismas arteriales retinianos sintomáticos tratados con ranibizumab

Series of cases of symptomatic retinal arterial macroaneurisms treated with ranibizumab

RODRÍGUEZ MARRERO S, TAPIA QUIJADA HE, SÁNCHEZ GARCÍA MF, ALVA TEZA MS

RESUMEN

Objetivo: Describir una serie de casos evaluando resultados anatómicos y funcionales del tratamiento de pacientes diagnosticados de macroaneurisma arterial retiniano (MAR) sintomáticos tratados con ranibizumab.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de una serie de 10 pacientes, 10 ojos con diagnóstico de MAR sintomática tratados con ranibizumab intravítreo (Lucentis®). Los pacientes recibieron una dosis de carga de tres inyecciones mensuales de ranibizumab (0,5 mg/0,05 ml) seguida de alguna inyección adicional si era necesario (PRN). Se evaluó la agudeza visual mejor corregida (AVMC) y el grosor macular central (GMC) previo al tratamiento, y en visitas posteriores luego del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron diez pacientes 5 mujeres y 5 varones, la edad media era $72,9 \pm 9,7$ años. Durante el periodo de seguimiento medio de $7,9 \pm 2$ meses, se observó una importante recuperación visual y anatómica. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) inicial fue $0,21 \pm 0,2$ y la MAVC en el control después del tratamiento mejoró a $0,6 \pm 0,28$. El grosor macular central (GMC) medido con OCT varió desde $590,2 \pm 163,8$ μm inicial a $291,6 \pm 61,4$ μm . No se observaron complicaciones con la inyección intravítrea de ranibizumab.

Conclusión: Son necesarios estudios prospectivos randomizados para identificar de forma precisa las dosis necesarias y los efectos de los anti-VEGF como tratamiento de los MAR sintomáticos.

Palabras clave: Anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF); Ranibizumab-Lucentis®, Macroaneurisma arterial retiniano.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the anatomic and functional results of the treatment with intravitreal ranibizumab in symptomatic retinal arterial macroaneurysm (RAM)

Methods: Retrospective observational study including 10 patients, 10 eyes with a diagnosis of symptomatic MAR treated with intravitreal ranibizumab (Lucentis®). Patients received a

Sección de Retina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias.

Correspondencia:
Sara Rodríguez Marrero
Hospital Universitario de Canarias. Servicio de Oftalmología.
Ofra s/n, 38320, Tenerife. España.
Rodriguezmarrerosara96@gmail.com

loading dose of monthly ranibizumab injections (0.05 mg/0.05 ml) followed by some additional injection if necessary (PRN). The best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were evaluated before treatment, and in subsequent visits after treatment.

Results: Ten patients were included, 5 women and 5 men, the mean age was 72.9 ± 9.7 years. During the mean follow-up period of 7.9 ± 2 months, significant visual and anatomical recovery was observed. Baseline best corrected visual acuity (BCVA) was 0.21 ± 0.2 and post-treatment control BCVA improved to 0.6 ± 0.28 . Central macular thickness (CMT) measured with OCT ranged from $590.2 \pm 163.8 \mu\text{m}$ at baseline to $291.6 \pm 61.4 \mu\text{m}$. No complications were observed with intravitreal injection of ranibizumab.

Conclusion: Prospective randomized studies are necessary to accurately identify the necessary doses and the effects of anti-VEGF as treatment for symptomatic RAM.

Keywords: anti-vascular endothelial growth factor, Ranibizumab- Lucentis[®], retinal arterial macroaneurysm.

INTRODUCCIÓN

El macroaneurisma arterial retiniano (MAR) es una dilatación adquirida fusiforme o redonda de las ramas arteriales retinianas (1,2). Según varias revisiones de la literatura (3-5), el MAR tienen predilección de ocurrir en la segunda o tercera bifurcación de la arcada temporal. El MAR afecta predominantemente a mujeres de edad avanzada y a menudo se asocian con problemas vasculares como hipertensión o enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (4-7). Pantón et al. (5) observaron que una mayoría de MAR sufre involución espontánea; sin embargo, si la regresión no ocurre o es tardía, existe una pérdida visual irreversible por edema macular cistoide (EMC), exudados duros, hemorragia prerretinal o intrarretinal (4). Se cree que el daño embólico local en las paredes arteriales es la causa del MAR, lo que resulta en isquemia localizada que induce al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) resultando en una mayor permeabilidad y dilatación de la arteria retiniana. La fotocoagulación con láser directa del MAR puede ser beneficiosa, pero puede llevar el riesgo de oclusión de rama de la arteria retiniana o la ruptura del MAR (9-11). Se ha recomendado el tratamiento con láser perianeurismático si el MAR está lejos de la fovea. Las modalidades más recientes han incluido láser micropulsado subumbral (12,13) y la terapia intravítrea con anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) (14-21). La terapia anti-VEGF parece ser una alternativa prometedor a la fotocoagulación con láser, especialmente en los ojos con

MAR en las arcadas que originan exudación o hemorragia que afecta la mácula, incluida el MAR cercano al disco óptico. El objetivo de este estudio es delinear aún más los riesgos y beneficios de la terapia anti-VEGF en ojos con MAR con pérdida visual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 10 pacientes (10 ojos) con macroaneurisma arterial retiniano asociado a complicaciones que afectan la fovea. El diagnóstico del macroaneurisma arterial retiniano se basó sobre los resultados del examen del fondo de ojo (FO), tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT DS) y angiografía fluoresceínica (AGF). Algunos pacientes tenían estudio con angiografía con verde de indocianina (ICGA). Los angiogramas revelaron el aneurisma como una acumulación pulsante de colorante redondo u ovoide que se conecta a la arteria retiniana (fig. 1).

Los criterios de inclusión fueron los pacientes diagnosticados MAR sintomática que habían sido diagnosticados los 2 últimos años y que habían recibido tratamiento con anti-VEGF. El MAR sintomático se caracterizaba por pérdida de visión asociado a manifestaciones exudativas y/o hemorrágicas que involucran la fovea. La confirmación de MAR se había hecho con AGF y/o ICGA. Se excluyeron del estudio los ojos que recibieron cualquier tratamiento previo para MAR y los ojos con cualquier otra afección que pueda causar complicaciones hemorrágicas o exudativas no relacionadas con MAR.

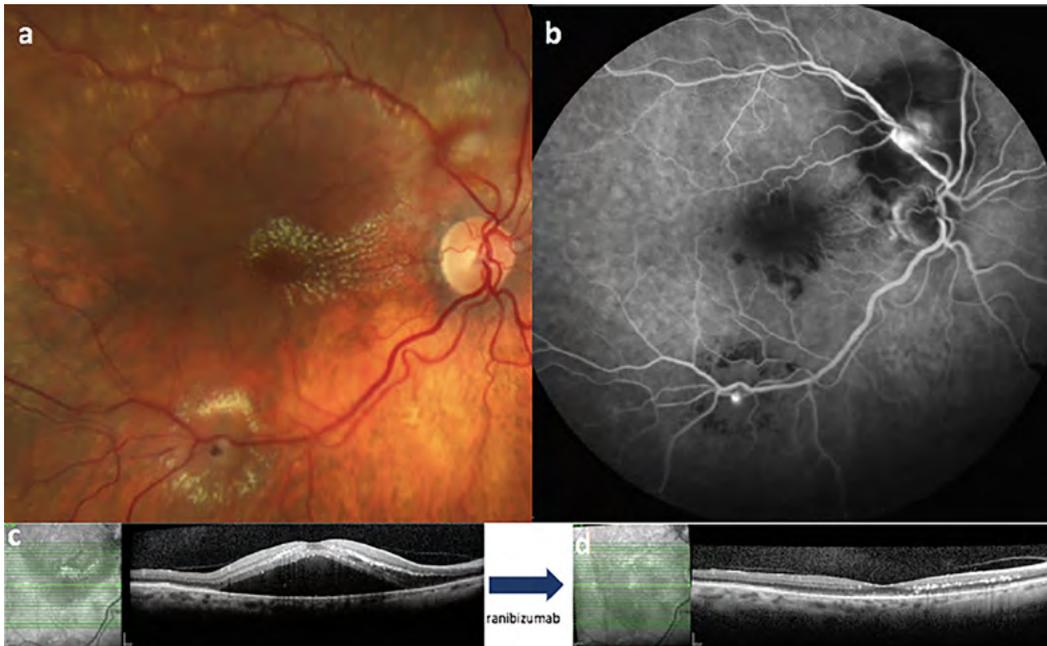


Fig. 1: Imágenes del OD de una mujer de 84 años con MAR sintomático (caso 5) a) Retinografía que muestra dos MAR exudativos b) Imagen de angiografía fluoresceínica donde se visualiza los dos MAR en arcada temporal superior e inferior c) OCT con gran DNS y exudados lipídicos intrarretinianos GMC 864 μ m d) OCT después de 3 dosis mensuales de ranibizumab donde se refleja remisión total del DNS con GMC 248 μ m que se mantiene estable tras 7 meses de seguimiento.

Los casos seleccionados se evaluaron de forma retrospectiva antes del tratamiento y en las visitas de control posteriores al tratamiento. Los datos se obtuvieron de los informes clínicos. Se recogieron los antecedentes médicos y oftalmológicos. Todos los pacientes tenían exámenes oftalmológicos completos que incluía: refracción con medición de AVMC, presión intraocular, biomicroscopía de segmento anterior, examen de FO, OCT DS (Spectralis HRA OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg); AGF, algunos casos tenían estudio con ICGA. El cierre funcional del MAR se definió como la resolución de

la fuga retiniana y esto se evaluó principalmente por fundoscopia y OCT DS. Se analizó la AVMC y el grosor macular central GMC como indicadores de evolución posterior al tratamiento.

RESULTADOS

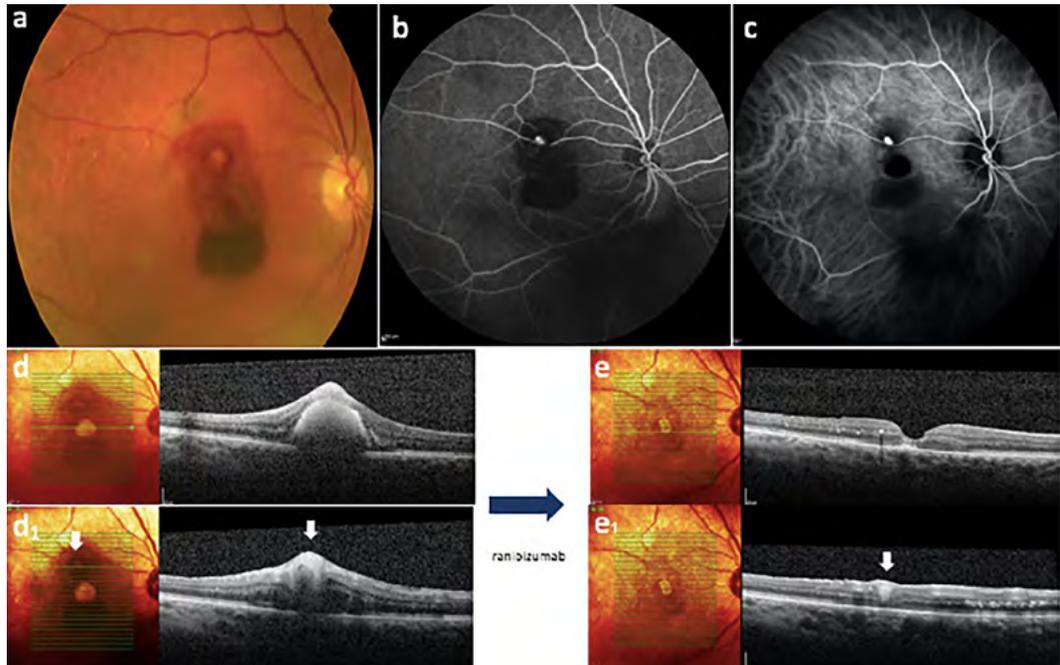
La tabla 1 resume las características de los diez pacientes y los resultados del tratamiento. De los diez pacientes 5 mujeres y 5 varones. La edad media fue de $72,9 \pm 9,7$ años (rango, 58-89 años) y el período de se-

Tabla 1: Características de los diez pacientes con Macroaneurisma Arterial Retiniano

Caso	Edad	Sexo	Historia Medica	Tipo	Tratamiento	Inicial	Final	Inicial	Final	Seguimiento meses
						AVMC	AVMC	GMC	GMC	
1	73	H	HTA, fumador	Exud/hemo	RIV # 4	0,05	0,2	750	308	11
2	75	M	HTA, DLP	Hemorrágico	RIV # 3	0,4	1,0	454	398	6
3	67	H	HTA, IRC	Exud/hem	RIV # 4	0,16	0,4	508	246	10
4	79	M	HTA	Exud/hem	RIV # 3	0,3	0,7	543	385	9
5	84	M	HTA, DLP, CIC	Exudativo	RIV # 3	Bultos	0,5	864	248	7
6	60	H	HTA, DLP, FA (sintrom)	Exud/hem	RIV # 3	0,1	0,9	504	322	6
7	89	H	HTA, DM, FA (sintrom)	Exudativo	RIV # 3	0,16	0,5	726	212	7
8	70	M	HTA, DM, DLP	Hemorrágico	RIV # 4	CD 50 cm	0,2	698	268	6
9	58	H	HTA, DM, Obesidad	Exudativo	RIV # 3	0,7	0,9	320	250	10
10	74	M	HTA, DLP, FA (sintrom)	Exudativo	RIV # 3	0,2	0,7	535	279	7

AVMC: agudeza visual mejor corregida; HTA: hipertensión; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; IRC: insuficiencia renal crónica; FA: fibrilación auricular; CD: cuenta dedos; RIV: ranibizumab intravitreo; Exud.: exudativo; hem: hemorrágico.

Fig. 2: Imágenes del OD de una mujer de 70 años con MAR sintomático (caso 8) a) Retinografía que muestra el MAR con hemorragia prerretiniana (HPR) y subretiniana (HSR) b) Imagen de angiografía fluoresceínica c) imagen de angiografía con verde de indocianina d) Imágenes de OCT corte en fóvea donde se visualiza HSR y GMC 698 μm d1) OCT donde muestra el corte a nivel del MAR (flechas blancas) e) OCT después de 3 dosis mensuales de ranibizumab donde se refleja remisión de la HSR y GMC 268 μm e1) OCT corte a nivel del MAR donde se muestra la obliteración del mismo a los 7 meses de seguimiento.



guimiento medio fue de $7,9 \pm 2$ meses (rango, 6-11 meses). Todos los pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial y tres pacientes tomaban anticoagulantes por fibrilación auricular. En cuanto la presentación 8 pacientes presentaron MAR con componente exudativo de los cuales 4 eran puramente exudativo, otros los 4 pacientes componente mixto (exudativo/ hemorrágico) en estos el componente exudativo era el causante de los síntomas. El resto de pacientes (2 pacientes) presentaron MAR hemorrágico. Todos los pacientes habían recibido tratamiento intravítreo con ranibizumab 0,05 mg/0,05 ml, en 7 pacientes fueron necesarios 3 dosis mensuales y en los otros 3 pacientes 4 dosis mensuales (promedio 3,3 dosis/mensuales). Al inicio del estudio, AVMC promedio fue de $0,21 \pm 0,20$ y el GMC promedio fue $590,2 \pm 163,8 \mu\text{m}$. En la visita final, la AVMC media fue $0,6 \pm 0,28$ y el GMC medio fue $291,6 \pm 61,4 \mu\text{m}$. En los controles después del tratamiento se observó una mejoría anatómica, evidenciada por retinografía y OCT SD en todos los pacientes (figs. 1-3). También se observó una mejoría de la agudeza visual en todos los pacientes. Con la inyección intravítrea de ranibizumab no se observaron complicaciones, como endoftalmitis, lesión traumática del cristalino o desprendimiento de retina.

DISCUSIÓN

La pérdida visual por MAR está influenciada por la presencia de edema, exudados o hemorragia que comprometen la mácula. Es así que el MAR frecuentemente se presenta con una pérdida repentina de la visión (4), en esta situación es importante y necesario determinar la mejor estrategia de manejo de estos casos. Sin embargo, el tratamiento del MAR sintomático es controvertido. Entre las recomendaciones proporcionadas hasta la fecha, Vander et al. sugirió lo siguiente: 1) los pacientes con buena visión y sin compromiso macular deben ser observados; 2) los pacientes con visión disminuida debido a hemorragia intrarretinal, prerretiniana o vítrea deben observarse durante varios meses para obtener una resolución espontánea antes de proporcionar el tratamiento; y 3) los pacientes con afectación exudativa macular (edema, exudados o hemorragia submacular) deben recibir tratamiento inmediato (8).

La opción de tratamiento clásico para MAR sintomático es la fotocoagulación con láser. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento en algunos estudios ha mostrado resultados visuales contradictorios (23), además la fotocoagulación con láser se asocia con complicaciones, como el agrandamiento de la cicatriz del láser, neovascularización

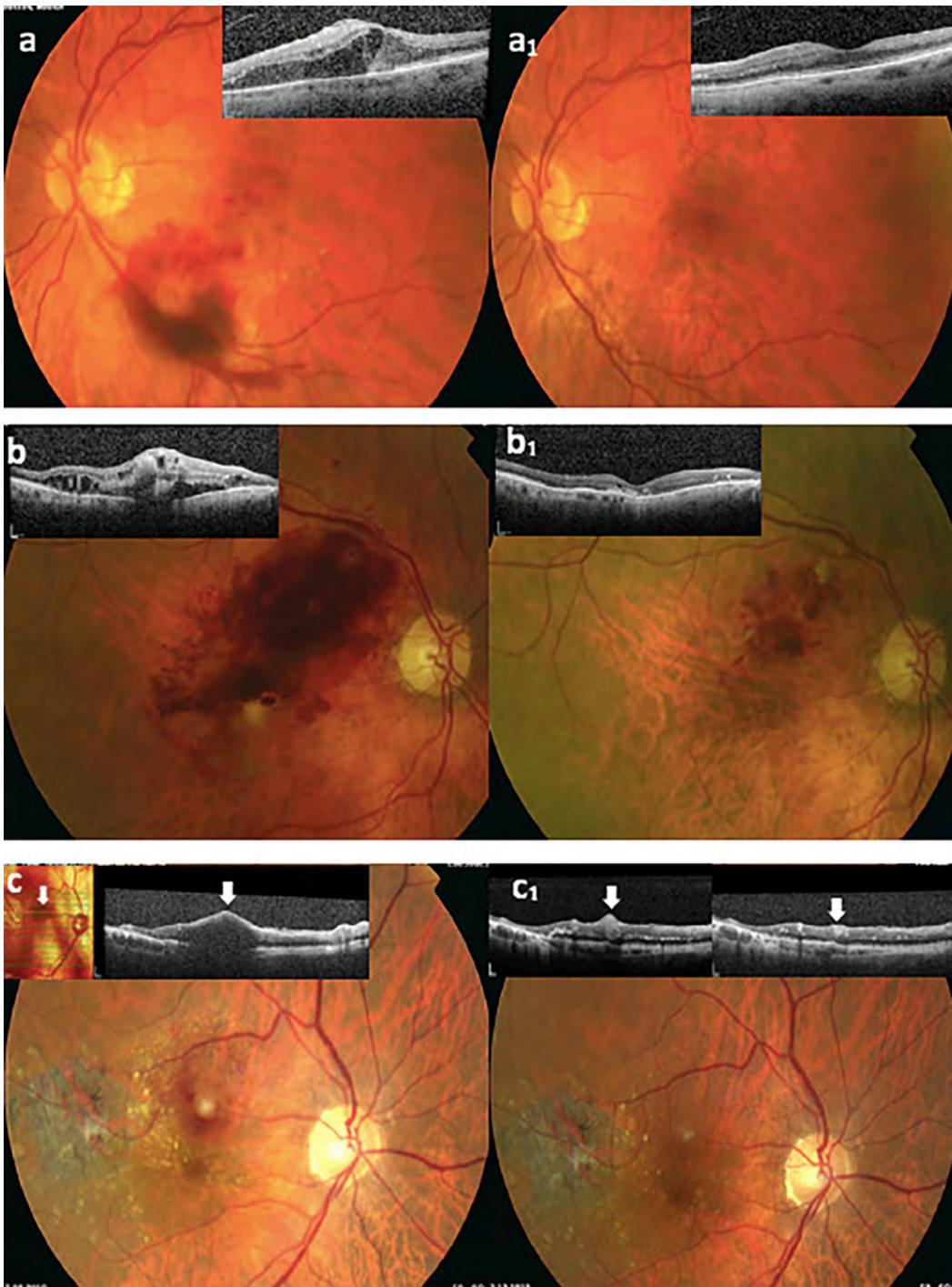


Fig. 3: Imágenes de 3 pacientes con MAR sintomático, a la derecha retinografía y OCT previo al tratamiento y la izquierda imágenes comparativas después del tratamiento con 3 dosis mensuales de ranibizumab a) (caso 4) OI de una mujer de 79 años con MAR exudativo y hemorrágico la OCT inicial muestra EMC con GMC 543 μm a1) Se aprecia mejoría tras el tratamiento GMC 385 μm b) (caso7) OD de un varón de 89 años con MAR mixto la OCT muestra EMC y FSR con GMC 726 μm b1) La OCT posterior al tratamiento muestra remisión del EMC con GMC 212 μm c) (caso10) OD de una mujer de 74 años la OCT muestra los cortes a nivel del MAR (flechas blancas) c1) se visualiza el cierre progresivo del MAR después del tratamiento.

coroidea, membrana epirretiniana, oclusión arterial distal y ruptura del MAR (9-11).

Lewis y col. (2) han planteado la hipótesis que el macroaneurisma arterial retiniano está relacionado a un daño embólico focal en las paredes arteriales, en ese contexto la isque-

mia localizada resultante podría ser responsable de una regulación positiva del VEGF que conlleva aumentos de permeabilidad y dilatación de la arteria retiniana.

La inyección intravítrea de anti VEGF, como bevacizumab o ranibizumab, es una

modalidad de tratamiento comprobada para el edema macular secundaria a diversas enfermedades subyacentes, como la DMAE neovascular, edema macular diabético, y oclusión de vena retiniana. La inhibición de VEGF en estas patologías da como resultado una reducción de la permeabilidad vascular y del grosor macular central, que se traduce en mejoría visual. De acuerdo con estos hallazgos, la inyección intravítrea de anti-VEGF se ha considerado una opción de tratamiento para el MAR sintomático. Pichi et al. (18) encontraron que la inyección intravítrea de bevacizumab es una terapia eficaz para el MAR complicado, que conduce a una mejora rápida de la AVMC y del grosor central de la retina. Además, Cho et al. (16) informaron que la inyección intravítrea de bevacizumab probablemente acelera la resolución del edema macular y la hemorragia secundaria al MAR. En un estudio, la inyección intravítrea de ranibizumab en un paciente con MAR resultó en el cierre del macroaneurisma, lo que condujo a mejoría visual y resolución del edema macular asociado (17). En todos estos estudios, se observó una resolución rápida y casi completa de la hemorragia y una recuperación visual significativa.

El hemovítreo o la hemorragia prerretiniana tienen un mejor pronóstico visual que aquellos con edema macular, hemorragia intrarretiniana o hemorragia subretiniana (24).

Entre los diez casos examinados en el presente estudio todos experimentaron una ganancia visual de más 3 de líneas de visión al reducir tanto la exudación como la hemorragia macular, mientras se produce una trombosis gradual del MAR. Se observó una disminución del GMC en todos los casos tratados que atestiguan el efecto estabilizador de la terapia. Sin embargo, los pacientes que presentaron hemorragia subretiniana (casos 1, 3, 8) coincidente con anteriores estudios (24,25), tenían una peor AVMC antes del tratamiento y fueron los que al final del tratamiento alcanzaron un resultado visual más pobre en comparación con el resto de los pacientes que debutaron con hemorragia prerretiniana, EMC o FSR.

Varios estudios, además del presente, han obtenido resultados alentadores con anti-VEGF como tratamiento para la MAR sintomática (14-21). Sus resultados indican que el tratamiento con ranibizumab intravítreo puede resolver la MAR, lo que lleva a la resolución del edema macular asociado y,

en consecuencia, a la mejora visual. Con respecto al mecanismo de acción se postula que los anti-VEGF pueden cerrar activamente la arteria retiniana que está patológicamente permeabilizada mediante inhibición localizada del VEGF normalizando la formación de la pared del vaso involucrado.

Nuestra serie de casos de 10 pacientes muestra que 3 dosis mensuales de ranibizumab intravítreos son seguros y al parecer fueron efectivos para mejorar la agudeza visual y para reducir el grosor macular central. Estos resultados parecen ser mejores que los obtenidos después de la terapia con láser (12,13), pero no es posible una comparación directa entre estos estudios ya que los valores basales de AVMC y GMC fueron diferentes. Respecto a los efectos adversos de las modalidades de tratamiento existentes, el láser produce efectos locales destructivos que podrían dañar la mácula, a diferencia de los anti-VEGF que han demostrado ser más seguros, por lo tanto, recomendamos esta modalidad de tratamiento, especialmente en MAR cercanos a la fovea, al disco óptico, al haz papilomacular o MAR dentro de la arcada vascular.

Recientemente en el estudio de Chenghu Wang (26) y col se concluyó de igual modo, que el tratamiento con antiangiogénicos era beneficioso en las MAR, ya que reduce la exudación y las hemorragias y por tanto, el riesgo de pérdida visual. Sin embargo, se vio que el efecto terapéutico de la combinación de la panfotocoagulación y los anti-VEGF era superior que la terapia con anti-VEGF en solitario.

Los resultados de nuestro estudio están limitados por tratarse de un estudio retrospectivo, el número reducido de pacientes y la falta de grupo de control que nos permitiría diferenciar entre la historia natural y el efecto terapéutico. Se necesitan futuros estudios aleatorizados prospectivos para aclarar el momento, la cantidad de inyecciones necesarias para lograr resultados óptimos y comparar la eficacia y la tolerabilidad del ranibizumab intravítreo con otras terapias, como la fotocoagulación con láser, y láser subumbral.

BIBLIOGRAFIA

1. Lavin MJ, Marsh RJ, Peart S, Rehman A. Retinal arterial macroaneurysms: a retrospective study of 40 patients. *Br J Ophthalmol* 1987; 71(11): 817-825.

2. Lewis RA, Norton EW, Gass JD. Acquired arterial macroaneurysms of the retina. *Br J Ophthalmol* 1976; 60(1): 21-30.
3. Robertson DM. Macroaneurysms of the retinal arteries. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973; 77: 55-67.
4. Rabb MF, Gagliano DA, Teske MP. Retinal arterial macroaneurysms. *Surv Ophthalmol* 1988; 33: 73-96.
5. Panton RW, Goldberg MF, Farber MD. Retinal arterial macroaneurysms: risk factors and natural history. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 595-600.
6. Chew EY, Murphy RP. Acquired retinal macroaneurysms. In: Ryan SJ, ed. *Retina*, Vol 2. St. Louis: Mosby; 2005: 1499-1502.
7. Ghassemi F, Majidi AR. Development of a second retinal artery macroaneurysm within a few months. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(9): 1433-1434.
8. Vander JF, Duker JS, Jaeger EA. Miscellaneous diseases of the fundus. In: Tasman W, Jaeger E editors. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Revised ed. Vol 3. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. pp. 8-10.
9. Abdel-Khalek MN, Richardson J. Retinal macroaneurysm: natural history and guidelines for treatment. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 2-11.
10. Russell SR, Folk JC. Branch retinal artery occlusion after dye yellow photocoagulation of an arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 186-187.
11. Meyer JC, Ahmad BU, Blinder KJ, Shah GK. Laser therapy versus observation for symptomatic retinal artery macroaneurysms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 537-541.
12. Parodi MB, Iacono P, Ravalico G, Bandello F. Subthreshold laser treatment for retinal arterial macroaneurysm. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 534-538.
13. Battaglia Parodi M, Iacono P, Pierro L, Papayannis A, Kontadakis S, Bandello FM. Subthreshold laser treatment versus threshold laser treatment for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(4): 1783-1786.
14. Menezes C, Carvalho R, Teixeira C, et al. Foveal exudative macroaneurysm treated with intravitreal ranibizumab. *Case Rep Ophthalmol* 2015; 6: 170-175.
15. Kishore K. Long-term management of complications of retinal artery macroaneurysms with intravitreal aflibercept injection. *Case Rep Ophthalmol* 2016; 7: 162-171.
16. Cho HJ, Rhee TK, Kim HS, et al. Intravitreal bevacizumab for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 898-904.
17. Wenkstern AR, Petersen H. Intravitreal ranibizumab in retinal macroaneurysm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1667-1670.
18. Pichi F, Morara M, Torrazza C, et al. Intravitreal bevacizumab for macular complications from retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 287-294.
19. Zweifel SA, Tönz MS, Pfenninger L, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for retinal macroaneurysm. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; 230: 392-395.
20. Erol MK, Dogan B, Coban DT, et al. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal arterial macroaneurysm. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 11572-11578.
21. Chatziralli I, Maniatea A, Koubouni K, et al. Intravitreal ranibizumab for retinal arterial macroaneurysm: long-term results of a prospective study. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27: 215-219.
22. Chanana B, Azad RV. Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to retinal macroaneurysm. *Eye (Lond)* 2009; 23: 493-494.
23. Brown DM, Sobol WM, Folk JC, Weingeist TA. Retinal arteriolar macroaneurysms: long-term visual outcome. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 534-538.
24. Tonotsuka T, Imai M, Saito K. Visual prognosis for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 498-502.
25. Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM. Fibrin direct early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 723-729.
26. Zhang S, Wang C, Cao G, Xu X, Wang J. Outcomes of combined treatments in patients with retinal arterial macroaneurysm. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 [citado el 20 de febrero de 2024]; 69(12): 3564. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijo.ijo_612_21.

Manifestaciones oftalmológicas en la Enfermedad de Danon: revisión de la bibliografía y reporte de un caso

Ophthalmic manifestations of Danon Disease; bibliographic review and case report

FABELO HIDALGO I¹, RODRÍGUEZ GIL R¹, MÉNDEZ MORALES JI¹, GIL HERNÁNDEZ MA²

RESUMEN

Caso Clínico: Mujer de 17 años con Enfermedad de Danon desde hace dos años que fue remitida para valoración. A la exploración funduscópica se objetivó una sutil alteración del epitelio pigmentario retiniano con morfología de estrías pigmentadas a modo de espículas en retina periférica de ambos ojos. La tomografía de coherencia óptica reveló una banda hiperreflectiva en la capa nuclear externa.

Discusión: La Enfermedad de Danon es una rara entidad por una mutación en el gen de la proteína de membrana 2 asociado a lisosomas (LAMP-2). Se caracteriza por la triada de miocardiopatía, miopatía y déficit intelectual. Se cree que ente el 20-65% de los pacientes desarrollan anomalías retinianas.

Palabras Clave: Enfermedad de Danon, LAMP2, retinopatía pigmentaria,

ABSTRACT

Case Report: A 17-year-old woman with Danon's disease diagnosed two years before was referred for evaluation. The funduscopy examination revealed a subtle alteration of the retinal pigment epithelium with a pigmented streak morphology resembling spicules in peripheral retina of both eyes. Optical coherence tomography revealed a hyperreflective band in the outer nuclear layer.

Discussion: Danon disease is a rare entity due to a mutation in the lysosome-associated membrane protein type 2 (LAMP-2) gene. It is characterized by the triad of cardiomyopathy, myopathy and cognitive impairment. It is believed that between 20 and 65% of patients develop retinal abnormalities.

Keywords: Danon disease, LAMP2, pigmentary retinopathy.

¹ Licenciado en Medicina/Graduado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España.

Correspondencia:

Isabel Fabelo Hidalgo

Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria

Carretera Del Rosario, 145. 38009 Santa Cruz de Tenerife, España

isabelfabelo2010@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Danon (ED) es una rara entidad ligada al cromosoma X en la cual existe una mutación en el gen de la proteína de membrana 2 asociado a lisosomas (LAMP-2) (1). Fue descrita por primera vez en el año 1981 por Danon et al. (2) y debido a su herencia ligada al sexo, los varones presentan una clínica generalmente más severa y precoz que el sexo femenino (3).

La ED se caracteriza por la triada de miocardiopatía, miopatía y retraso mental. El diagnóstico precoz es fundamental para la mejora de la supervivencia y la causa más frecuente de muerte en estos pacientes, que es la arritmia cardíaca. Aunque son escasos los casos publicados hasta la fecha, se cree que hasta un 65% de los pacientes desarrollan anomalías retinianas.

El objetivo de este artículo es presentar un caso de ED con afectación oftalmológica valorado en nuestro centro, así como realizar una revisión de las manifestaciones oftalmológicas de esta patología en la bibliografía más reciente.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una mujer de 17 años natural de Marruecos diagnosticada de enfermedad de Danon hace dos años. Presenta miocardiopatía hipertrófica con episodios de fibrilación auricular y taquicardia

ventricular polimorfa, motivo por el cual se le implantó un desfibrilador automático (DAI) en el momento del diagnóstico. En el seguimiento neurológico no se evidenciaron alteraciones neuromusculares.

La paciente es remitida a nuestras consultas para valoración oftalmológica. A la anamnesis no aquejaba ningún tipo de sintomatología visual. La máxima agudeza visual corregida fue de 0,9 en ojo derecho y 1,0 en ojo izquierdo (escala decimal). La exploración del polo anterior reveló un incipiente refuerzo subcapsular en ambos ojos.

A nivel del fondo ocular, el polo posterior tenía un aspecto normal, sin embargo, en media y extrema periferia se objetivó una sutil alteración del epitelio pigmentario retiniano «en sal y pimienta» con morfología de estrías pigmentadas a modo de espículas en ambos ojos, visible en las retinografías de ultra campo amplio (figs. 1, 2 y 3).

En la imagen de autofluorescencia se observaron puntos hipo e hiperautofluorescentes que afectaban a polo posterior, pero presentaban respecto foveal (fig. 4).

Por otro lado, a tomografía de coherencia óptica reveló una banda hiperreflectiva en la capa nuclear externa, con variaciones en la intensidad de señal en la zona de interdigitación y elipsoides (fig. 5).

Actualmente y tras un año de seguimiento en nuestras consultas la exploración ocular no ha presentado variaciones y la paciente permanece en seguimiento con consultas cada 12 meses.

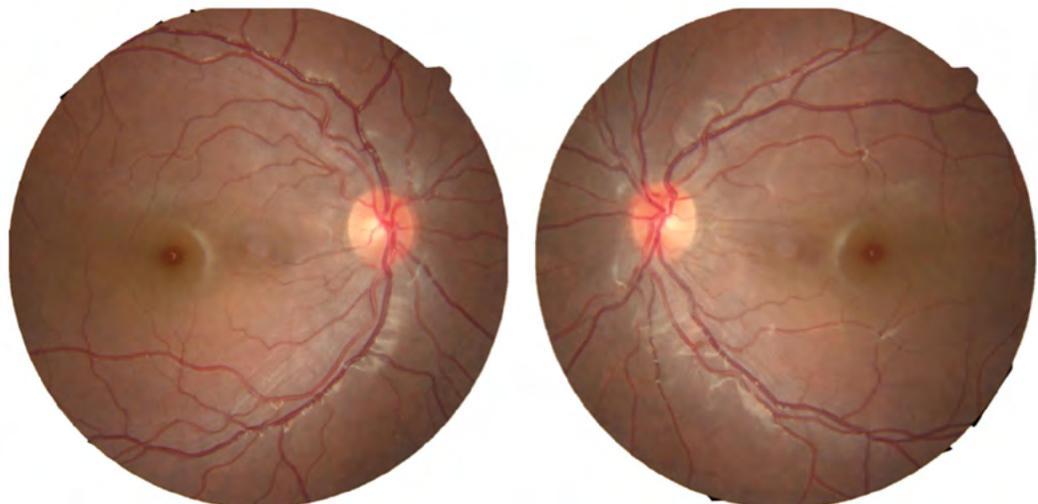
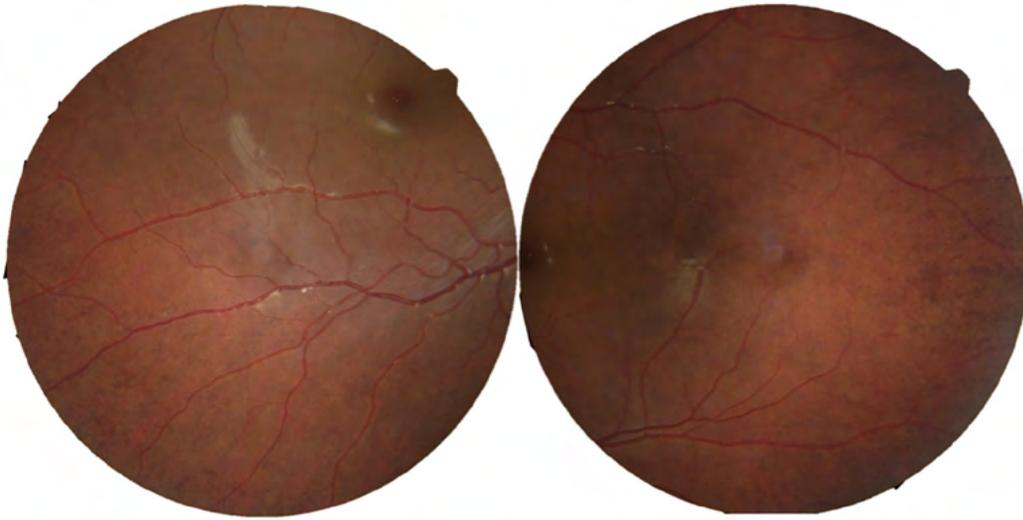
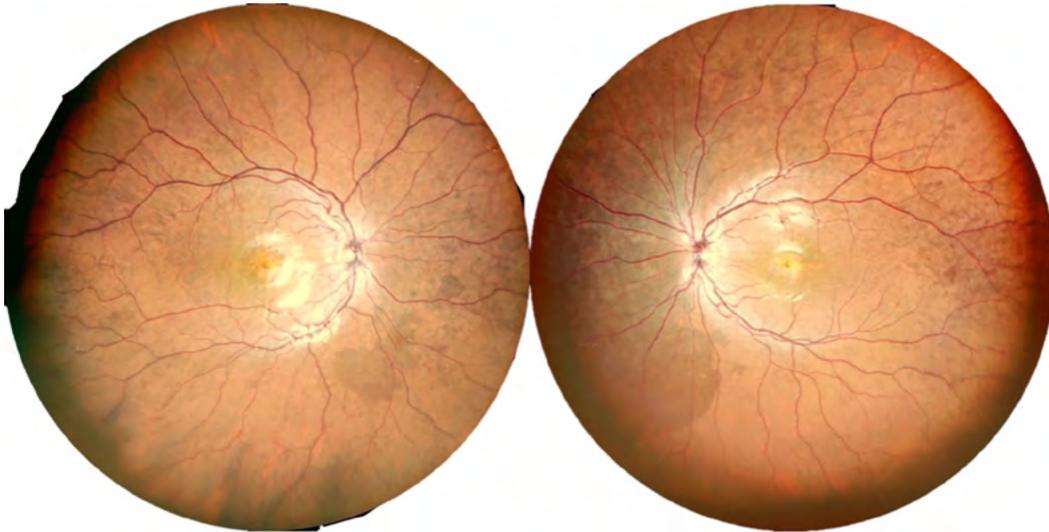


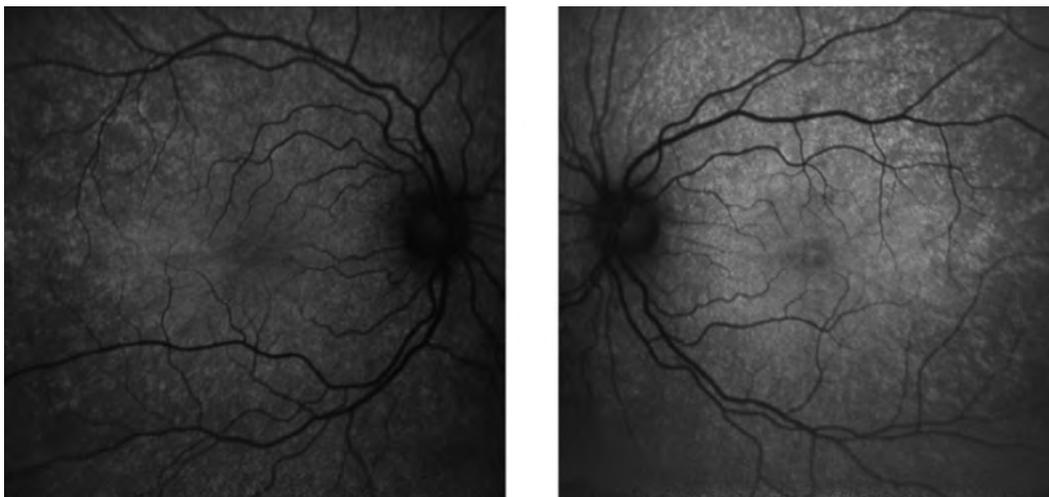
Fig. 1:
Retinografías 45°
de polo posterior.



*Fig. 2:
Retinografías 45°
de periferia media.*



*Fig. 3:
Retinografías ultra
campo amplio.*



*Fig. 4: Imágenes de
autofluorescencia.*

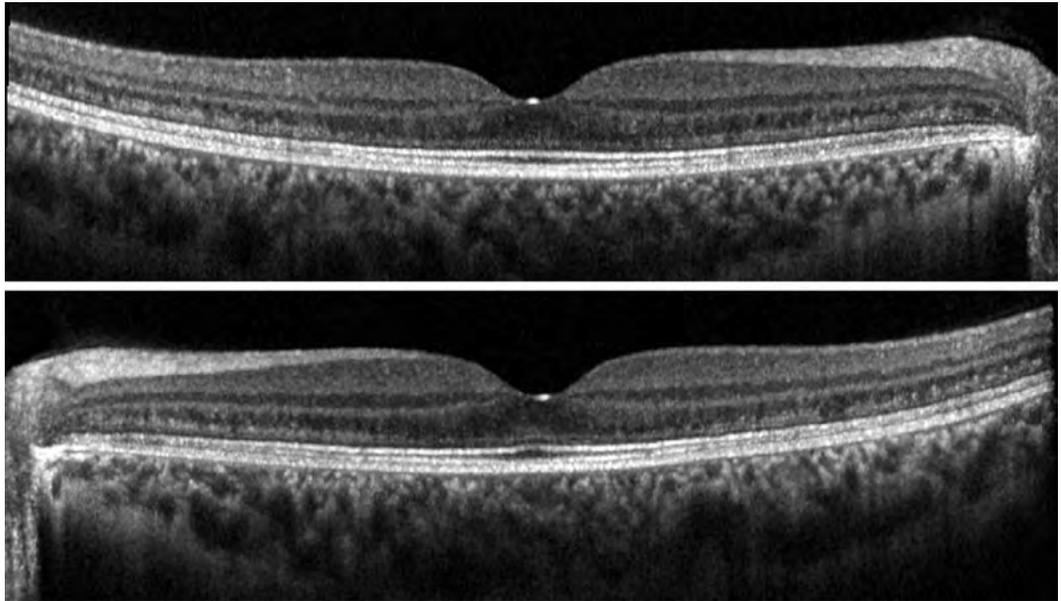


Fig. 5: Imágenes de tomografía de coherencia óptica, corte a nivel foveal. Ojo derecho (arriba y ojo izquierdo (abajo)).

DISCUSIÓN

La ED es una enfermedad rara cuya prevalencia es actualmente desconocida (4), un estudio sobre cardiopatía hipertrófica en población pediátrica identificó como etiología la ED en un 4% de los pacientes (5). La herencia de la ED es dominante ligada al cromosoma X, motivo por el cual sus manifestaciones son más precoces y severas en los varones (6). Clínicamente se caracteriza por la triada de cardiomiopatía, miopatía y discapacidad intelectual. La cardiomiopatía es mayoritariamente de tipo hipertrófica y se suele acompañar de anomalías de la conducción cardíaca (6).

La etiología de la enfermedad subyace en una mutación del gen de la proteína de membrana 2 asociado a lisosomas (LAMP-2), que da lugar en la mayor parte de los casos a una ausencia de la proteína LAMP-2. Esta proteína es ubicua y participa en la vía de degradación lisosomal de proteínas y por tanto en el proceso de autofagia. Es por ello que alteraciones a este nivel dan lugar a acumulación de glucógeno y material autofágico a nivel celular, especialmente en el tejido muscular esquelético y cardíaco (4).

La autofagia es un mecanismo muy importante para mantener la supervivencia celular, y existe evidencia sobre el papel que juegan alteraciones en los mecanismos de autofagia en patologías retinianas como la

degeneración macular asociada a la edad (7). Un estudio de Fukushima et al. observó que a nivel de la retina la expresión de LAMP-2 es más alta en el epitelio pigmentario retiniano (EPR), y por ello se especula que la fisiopatología de las alteraciones retinianas observadas en la ED está relacionada con el inadecuado reciclaje de los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores por parte del EPR. Este procesamiento defectuoso podría ser responsable de la degeneración gradual de receptores evidenciada en la ED. Asimismo, también se ha sugerido que la incapacidad de formar autofagosomas por mutación del LAMP-2 puede reducir la capacidad de respuesta al estrés oxidativo por parte del EPR, dando lugar a destrucción de sus células y así a anomalías retinianas (7).

Dada la baja frecuencia de la enfermedad se desconoce con exactitud el porcentaje de pacientes que presentan anomalías oftalmológicas relacionadas con la ED, en función de la fuente consultada, este varía entre el 20-65%, si bien es cierto que se especula que pueda ser mayor dado que muchas de los casos publicadas no incluyen examen oftalmológico (6,8).

Las alteraciones oftalmológicas descritas en la ED son mayoritariamente a nivel retiniano y variables en cuanto a sus características y a su severidad. Típicamente se observa una retinopatía pigmentaria a modo de áreas punteadas de hiper e hipopigmentación, predominantemente localizadas en periferia

media y extrema, describiéndose en algunos casos un patrón en «sal y pimienta» (9). Otros hallazgos descritos en la literatura incluyen bandas periféricas de atrofia coriorretiniana, edema macular quístico, y alteraciones pigmentarias a modo de «aglutinación» del EPR a nivel foveal (3).

En cuanto a la autofluorescencia se pueden observar patrones de puntos hiper e hipoauflorescentes con respeto foveal en la mayoría de los casos. Se han descrito casos en los que este patrón afecta también a la fovea y se acompañan de peor agudeza visual (AV). Los puntos hiperautofluorescentes se corresponden a depósitos ovalados en la interfaz de los elipsoides y el EPR y son visibles en la tomografía de coherencia óptica (OCT) macular (3).

Además de estos depósitos se han observado otras alteraciones en la OCT macular de los pacientes con ED, como por ejemplo variaciones en la intensidad de señal en la zona de interdigitación y elipsoides, este hallazgo normalmente no se acompaña de empeoramiento de la AV. Se han documentado también la existencia de disrupciones focales de capas externas, y en casos de mayor evolución, atrofia de la neurorretina y EPR que si tienen como consecuencia una peor AV. Asimismo en algunos casos se ha visualizado edema macular quístico (3).

Los campos visuales realizados a pacientes con ED pueden presentar áreas de sensibilidad disminuida predominantemente en periferia y habitualmente de manera más severa en pacientes varones (3), de hecho, existen casos documentados con escotomas centrales (9).

Respecto a las pruebas neurofisiológicas, existen casos en los que no han revelado alteraciones, mientras que en otros se han evidenciado grados variables de disminución de respuesta tanto de conos como de bastones (7,9,10).

Los pacientes con ED pueden permanecer oftalmológicamente asintomáticos en fases precoces, sin embargo, en fases más avanzadas, además de disminución de agudeza visual, algunos pacientes han manifestado daltonismo y nictalopía.

Tal y como se ha comentado, la mayor parte de la bibliografía se refiere a la retinopatía de la ED como una distrofia de conos y bastones, sin embargo, existen otras fuentes

que la han asemejado a la maculopatía en ojo de buey, la retinosis pigmentaria o la coroideremia, por lo que es importante realizar el diagnóstico diferencial con estas entidades.

Además de las alteraciones a nivel retiniano, otros hallazgos oftalmológicos documentados en la ED incluyen pequeñas opacidades en el cristalino sin significancia visual y en algunos casos aumento del grosor corneal (3,7).

Dado que se sospecha que la prevalencia de afectación oftalmológica en la ED sea mayor a la documentada, actualmente se recomienda un examen oftalmológico en el momento del diagnóstico de esta patología, con una exploración completa que incluya AV, error refractivo, test de colores, electroretinograma, y OCT (6). En cuanto a la frecuencia de las revisiones, estas se pueden establecer en función de la clínica del paciente, pero se recomiendan controles oftalmológicos como mínimo cada tres a cinco años (6).

CONCLUSIONES

A pesar de ser una patología poco frecuente la ED presenta manifestaciones oftalmológicas en un porcentaje probablemente mayor del que se estima en la literatura. Además, la alta morbi-mortalidad de esta enfermedad destaca la importancia de un diagnóstico precoz, por lo que se podría recomendar realizar exploraciones del fondo ocular a pacientes jóvenes con miocardiopatía dilatada. Por otro lado, conocer esta patología podría ayudar en el diagnóstico diferencial de las distrofias retinianas, además de jugar un papel importante en su diagnóstico precoz, especialmente en pacientes jóvenes con alteraciones retinianas como las descritas y antecedentes personales o familiares de eventos cardiológicos no filiados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000; 406(6798): 906-10.
2. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, Manaligod JR, Eastwood A, Naidu S, et al. Lysosomal glyco-gen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981; 31(1): 51-7.

3. Kousal B, Majer F, Vlaskova H, Dvorakova L, Piherova L, Meliska M, et al. Pigmentary retinopathy can indicate the presence of pathogenic LAMP2 variants even in somatic mosaic carriers with no additional signs of Danon disease. *Acta Ophthalmol.* 2021; 99(1): 61-8.
4. D'Souza RS, Law L. Danon Disease. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31424795.
5. Charron P, Villard E, Sébillon P, Laforêt P, Maisonobe T, Duboscq-Bidot L, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart.* 2004; 90(8): 842-6.
6. Taylor MRG, Adler ED. Danon Disease. 2020 Mar 5. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 32134616.
7. Fukushima M, Inoue T, Miyai T, Obata R. Retinal dystrophy associated with Danon disease and pathogenic mechanism through LAMP2-mutated retinal pigment epithelium. *Eur J Ophthalmol.* 2020; 30(3): 570-8.
8. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med.* 2011; 13(6): 563-8.
9. Thiadens AA, Slingerland NW, Florijn RJ, Visser GH, Riemsdag FC, Klaver CC. Cone-rod dystrophy can be a manifestation of Danon disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250(5): 769-74.
10. Yang JM, Lee BH, Nam GB, Kim JG, Lee JY. Long-Term Follow-Up of Peripheral Pigmentary Retinopathy in Asian Patients with Danon Disease. *Genes (Basel).* 11. Switzerland 2020.

La neumoretinopexia en el desprendimiento de retina regmatógeno. Revisión de la bibliografía

Pneumatic retinopexy in rhegmatogenous retinal detachment. Comprehensive review

VALLS ALONSO P¹, RODRÍGUEZ MELIÁN LJ², OLIVERA M², GUEDES GUEDES II²,
HERBELLO RODRÍGUEZ I³, SOLA LA SERNA E¹, FERNÁNDEZ COMBARRO S⁴,
CABRERA LÓPEZ F⁵

RESUMEN

Objetivo: Constatar mediante revisión bibliográfica el concepto, recuerdo histórico y variantes técnicas asociadas a la neumoretinopexia; asimismo como los últimos resultados en estudios comparativos con otras técnicas.

Material y método: Revisión bibliográfica en la base de datos Medline de documentación científica.

Discusión: A partir de 62 resultados para la primera búsqueda, 67 para la segunda y 36 para la tercera, se han seleccionado 35 artículos. Se incluyeron los considerados más relevantes en cuanto a la evolución histórica de la técnica, las variantes y las últimas novedades en cuanto a su utilidad, popularidad creciente, mejoras de resultados anatómicos y funcionales.

Conclusión: tener presente como posibilidad terapéutica la técnica de la neumoretinopexia para los casos indicados, así como las posibles ventajas que pueda proporcionar.

Palabras clave: desprendimiento, regmatógeno, retinopexia neumática, oftalmología.

SUMMARY

Objective: To verify, through a bibliographic review, the concept, historical memory and technical variants associated with pneumoretinopexy, as well as the latest results in comparative studies with other techniques.

Materials and methods: Bibliographic review in the Medline database of scientific documentation.

Discussion: From 62 results for the first search, 67 for the second and 36 for the third, 35 articles were selected. Those considered most relevant were included, taking into account

¹ Residente 3.º año.

² Médico adjunto.

³ Residente de 2.º año.

⁴ Residente de 1.º año.

⁵ Jefe de servicio.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil.

Correspondencia:

Pedro Valls Alonso

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil.

Avenida Marítima del Sur, s/n. 35019 Las Palmas de Gran Canaria.

pedrovaalo@gmail.com

nt the historical evolution of the technique, the variants and the latest developments in terms of its usefulness, growing popularity, improvements in anatomical and functional outcomes.

Conclusion: the pneumatic retinopexy technique and the possible advantages it may provide should be considered as a therapeutic possibility for the indicated cases.

Keywords: detachment, rhegmatogenous, pneumatic retinopexy, ophthalmology.

INTRODUCCIÓN

La causa más frecuente de desprendimiento de retina es la regmatógena (DRR), en la que un desgarro de retina permite que el humor vítreo licuado suprayacente penetre debajo de la retina. Su incidencia varía entre 6,3 y 17,9 casos por 100.000 habitantes (1). La clave para una reparación exitosa es la identificación de todas las roturas y su tratamiento adecuado. La retinopexia neumática (PnR) es un procedimiento sin incisiones, mínimamente invasivo y que pudiendo realizarse en la consulta puede reparar el DRR con una baja tasa de complicaciones. (2)

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos Medline de documentación científica.

Estrategia de búsqueda: Se llevó a cabo una búsqueda en Medline de datos de documentos científicos que incluyó revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, reportes de casos y series de casos. Los ítems empleados en la búsqueda fueron [pneumatic] AND [retinopexy], [pneumatic] AND [detachment], [pneumatic] AND [rhegmatogenous]. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed.

Selección de artículos: Se obtuvieron 62 resultados para la primera búsqueda, 67 para la segunda y 36 para la tercera. Del total de los resultados se seleccionaron los considerados más relevantes en cuanto a número de pacientes, homogeneidad en la técnica empleada, y los que incluían análisis de la evolución histórica de la técnica, las variantes y las últimas novedades en cuanto a su utilidad, popularidad creciente y mejoras de resultados anatómicos y funcionales. De tal forma que se revisaron 35 artículos.

CONTEXTO HISTÓRICO

Según la literatura fue Ohm en 1911 el primero en tratar con aire intravítreo el DRR tras drenaje externo del líquido subretiniano (LSR) sin la localización exacta de la rotura causante. (3). Sin embargo fue Rosengren en 1938 quién introdujo el término taponador al campo de la oftalmología, mediante el drenaje externo del LSR, localización de las roturas causantes del desprendimiento, tratamiento con diatermia y la inyección de una burbuja de aire, fue capaz de obtener un porcentaje de éxito del 76% en sus series. Fue la primera vez que se posicionó al paciente de manera que el desgarro retiniano se posicionara superior a la burbuja de aire actuando esta como taponador. (4) Como contratiempo, la tasa de re-desprendimiento observado fue elevada, debido quizás al escaso tiempo que permanecía la burbuja de aire dentro de la cavidad vítrea (5).

La historia de la neumoretinopexia no puede entenderse sin los hallazgos de Custodis et. Al. en 1956 quien determinó que no era necesario el drenaje de líquido subretiniano (permitiendo que se reabsorba naturalmente por el EPR) para lograr la reinserción de la retina mediante la técnica del cerclaje (6); o los de Norton en 1973 y Kreissig 1978 con la introducción del hexafluoruro de azufre (SF6) (el primer gas inerte, expansible utilizado en la oftalmología) con y sin drenaje del LSR respectivamente, mejorando los resultados del DRR causado por desgarro gigante, pero con altas tasas de retinopatía vitreoproliferativa (PVR) (5,7). Lincoff demostró que la expansión de los gases perfluorocarbonos era mucho mayor que la del SF6 y se asociaban con una mayor duración de acción, lo que permitía un efecto de taponamiento más prolongado (5,8).

Medio siglo más tarde de los avances de Rosengren, fue Domínguez et al. el primero que propuso la inyección repetida de gas ex-

pansible en la cavidad vítrea seguido de crioterapia o laserterapia para la pexia de la retina, con posicionamiento adecuado posterior del paciente. (9) Posteriormente fueron Hilton y Grizzard en 1986 quienes introdujeron el concepto de inyección de gas intravítreo, crioterapia transconjuntival y posicionamiento postoperatorio (10). Lo revolucionario de la técnica era el hecho de ser un procedimiento ambulatorio que se podía realizar con éxito en el tratamiento de casos de DRR causados por desgarras en los 200° superiores de la retina, sin requerir drenaje de líquido subretiniano u otros procedimientos quirúrgicos. La tasa de reapiación anatómica primaria informada con esta técnica fue del 90%. (6,10) Desde la revolución que supuso la introducción de la vitrectomía pars plana (VPP) con Machemer et al en 1971 hasta día de hoy, se sigue careciendo de nivel 1 de evidencia para recomendar esta técnica frente a la cirugía escleral o la PnR en ciertos DRR. En 2019, Hillier y Muni publicaron los resultados primarios del ensayo PIVOT, un ensayo prospectivo, aleatorizado que comparó PnR versus PPV para la reparación primaria de DRR (11).

SELECCIÓN DEL PACIENTE

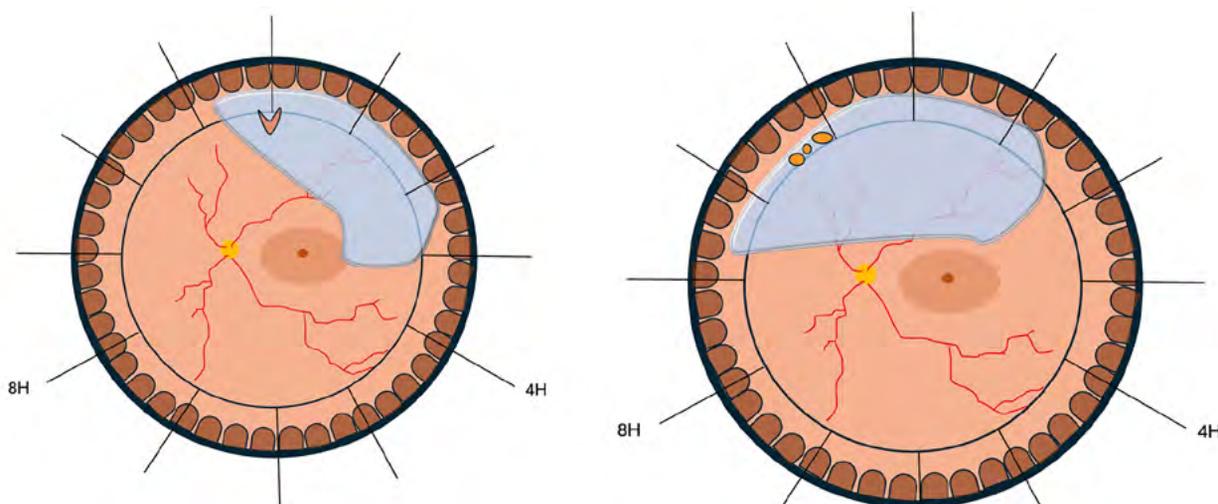
La selección del paciente es el factor más importante para un resultado exitoso utilizando la PnR para tratar el DRR, previa realización de la técnica, debemos reexaminar al candida-

to y la periferia de la retina minuciosamente, confirmando todas las áreas patológicas contribuyentes al desprendimiento. Las condiciones ideales y los criterios de indicación usados clásicamente en USA serían: rotos localizados en los 2/3 superiores de la retina (de hora 8 a hora 4), uno o múltiples rotos en una zona horaria, no rotos en las 4 horas inferiores, mínima opacidad de medios, no PVR grado B o mayor, no antecedente de glaucoma, paciente con capacidad de mantener posición 5-8 días tras el procedimiento (12).

La PnR también se ha utilizado con éxito según criterios ampliados para tratar grandes desgarras de retina, así como varias roturas más pequeñas que abarcan de forma acumulativa múltiples horas reloj del arco retiniano. Sin embargo, puede ser necesaria una alternancia secuencial de la posición de la cabeza durante el período postoperatorio para taponar eficazmente todas las roturas de retina. Por esta razón, algunos cirujanos optan por realizar otros procedimientos en lugar de PR (13).

Contraindicaciones

Entre las contraindicaciones relativas o factores de resultado desfavorable, se encontrarían: la pseudofaquia o la afaquia, grado A o B de PVR, roturas con una distancia entre ellas de 3 o más horas, degeneración en lattice de hasta 3 h de longitud, desprendimiento de 2 o más cuadrantes. Los ojos pseudofá-



Figs. 1 y 2: Ejemplos de casos susceptibles de retinopexia neumática: Con desgarras superior único a las 12 h (fig. 1). Múltiples desgarras con distancia menor a una zona horaria sin roturas inferiores (fig. 2).

quicos tienen más probabilidades de tener roturas múltiples, pequeñas y ubicadas anteriormente. Las aberraciones ópticas debidas a la presencia de la lente intraocular y la opacidad capsular pueden limitar la visión de la retina periférica. Estos factores pueden ser responsables del mayor riesgo de fracaso de la PnR en pseudofaquia (14). Las contraindicaciones se podrían resumir en: rotos localizados en las 4 zonas horarias inferiores especialmente si asocia DR, grado C o D de PVR, lattice con longitud o tracción excesiva, adhesiones vitreo-retinianas excesivas, opacidad de medios significativa, glaucoma severo, paciente incapaz de mantener posición postoperatoria, necesidad de volar o viajar a zona de altitud tras procedimiento (12).

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La retinopexia neumática implica 3 pasos: inyección de una burbuja de gas para aplicar o posicionar la retina sobre la coroides en una rotura de retina superior, uso de fotocoagulación con láser o crioterapia para crear adherencias permanentes entre la coroides y la retina 360° alrededor de la rotura, y posicionamiento del paciente después del procedimiento para mantener el taponamiento de la burbuja en lugar (14).

Instrumental quirúrgico y medicación

Dependiendo de la variante de la técnica a utilizar necesitaremos un material específico, que como ventaja resulta ser de mayor accesibilidad al necesario para otro tipo de técnicas que se realizan en un quirófano y de menor gasto que ello puede suponer. Como normal general se necesitará, el mismo material que se usa para una inyección intravítrea, y algunas particularidades de la técnica, como el gas seleccionado: guantes estériles,

Betadine diluido al 5% y 10%, lidocaína 1%/bupicaína 0,5%, lidocaína 2%, blefarostato, pinza conjuntival, jeringa de insulina o tuberculina, aguja de 27G y 30G, unidad de láser o crioterapia, gas (hexafluoro de azufre) SF6 o perfluoropropano (C3F8), filtro milipore y llave de tres pasos, así como un oftalmoscopio indirecto y lente de 20D o 28D.

Selección del gas taponador

Como línea general se prefiere la introducción de un gas expansible en su forma pura al 100% para el taponamiento, aunque también como se ha mencionado previamente se ha descrito la técnica con aire. Se debe tener en cuenta la duración intraocular y expansibilidad de la composición utilizada, así como la cantidad a introducir (mayor volumen en ojos miópicos pej.) La burbuja de gas debe ser suficiente para cubrir todas las roturas. Un arco de retina de 60° puede cubrirse con una burbuja de gas de 0,3 cc y un arco de 90° requiere una burbuja de gas de 1,2 cc (14).

Aire: dura unos cuatro días de promedio, con tamaño máximo de la burbuja en el momento de la inyección (no expansible) la cantidad a inyectar sería de 0,8 cc. El gas puede reabsorberse antes de que se forme una cicatriz coriorretiniana adecuada alrededor de las roturas de la retina y el gran volumen puede provocar la obstrucción de la arteria central de la retina, por lo que no se suele usar. Sin embargo el mayor tamaño después de la inyección inicial con mayor flotabilidad y tensión superficial en la etapa inicial del tratamiento puede facilitar de forma más eficiente la eliminación del LSR mediante la bomba del EPR (15).

Perfluoropropano (C3F8): C3F8 cuadruplicará su tamaño 3-4 días después de la inyección (con un tamaño máximo a los 3 días) y puede durar hasta 38 días en el ojo. La cantidad necesaria será mucho menor de aproxi-

Tabla 1: Material necesario para la técnica

Exploración previa y posterior	Oftalmoscopio indirecto y lente 20D o 28D
Anestésicos	Lidocaína 1%/bupicaína 0,5% o lidocaína 2%
Antisépticos	Betadine diluido al 5% (lavado ocular) y 10% (párpados y anejos)
Material estéril	Guantes, blefarostato, pinza conjuntival, jeringa de insulina o tuberculina, aguja de 27G y 30G
Taponador	Gas (hexafluoro de azufre) SF6 o perfluoropropano (C3F8), filtro milipore y llave de tres pasos
Pexia	Unidad de láser o crioterapia

Tabla 2: Características de los distintos taponadores gaseosos

Taponador	Propiedades	Duración	Tamaño máximo	Expansión
Aire	Flotabilidad	5-7 días	Inmediato	No expansión
SF6	Flotabilidad (20% no-expansible) (26% expansión)	1-2 semanas	36 horas	x2
C3F8	Flotabilidad 12-14% no expansible 16-18% (expansión)	6-8 semanas	72 horas	x4

madamente 0,3 cc, con menor necesidad de testar la ACR, y habrá mayor margen para la coalescencia de burbujas y pexia adecuada de la retina.

Hexafluoruro de azufre (SF6): El volumen del SF6 inyectado se duplicará entre 24 y 36 horas después de la inyección y puede durar hasta 12 días en el ojo. El volumen a introducir será de aproximadamente 0,5-0,6 (mayor que con C3F8), habiendo una mayor necesidad de testar la arteria central de la retina (ACR) por un retinólogo adiestrado.

Variantes

La PnR se puede realizar como un procedimiento de un solo paso o de dos pasos. En el procedimiento de un solo paso, la pexia de la retina se realiza antes de la inyección de gas intravítreo (ya sea con una unidad de crioterapia o con láser bajo oftalmoscopia indirecta con indentación). Mientras que en el procedimiento de dos pasos, el gas se inyecta primero por vía intravítrea y una vez que se vuelve a unir la retina, se realiza una retinopexia con láser (2). Ambas variantes presentan ventajas e inconvenientes.

En cuanto al primer procedimiento con la pexia previa a la inyección de gas, no harán falta más intervenciones una vez realizado el procedimiento, simplemente el seguimiento del paciente; también existe la posibilidad con esta variante de detectar nuevas roturas no identificadas previamente mediante la indentación. Será de gran importancia tener en cuenta en caso de realizar la pexia con crioterapia transescleral, la necesidad de anestesia con lidocaína 2% subconjuntival, subtenoniana, peribulbar o incluso retrobulbar (implicando así una sala quirúrgica con un anestesista especializado). Al realizar la criopexia se deberá tener especial cuidado en no aplicar la terapia sobre el centro de la lesión y ni con excesiva cantidad, se ha demostrado que esto favorecerá la dispersión de células viables del EPR y la consecuente PVR (16). Si la pexia

previa a la inyección es realizada con láser y oftalmoscopia indirecta debemos destacar la menor inducción de PVR como la menor posibilidad de pexia en bolsas de mayor tamaño.

El procedimiento de dos pasos con laserterapia posterior a la inyección de la burbuja de gas es el método más extendido y utilizado en los centros que practican hoy en día la técnica. A diferencia de la segunda variante, debemos realizar la pexia de la retina con láser en la lámpara de hendidura posterior a la inyección de la burbuja con la dificultad de visualización que esto puede conllevar y el seguimiento estricto que se debe llevar a cabo con dicho paciente al ir disminuyendo el tamaño de la burbuja. Se ha descrito como solución a la búsqueda posterior del desgarro periférico, el marcado con láser del propio desgarro previo a la inyección (17) o incluso el marcaje de en la ora serrata con láser superior a la lesión (18).

Secuencia

La secuencia de pasos de la técnica sería: previo dibujo de las lesiones y el DRR o foto de campo amplio y/o marcado de las roturas, montaje de la mesa, lavado de campo quirúrgico e instilación de anestésicos, se procede al purgado de la línea para evitar contaminación o restos de aire, carga del gas a través de filtro milipore en jeringa de insulina al completo (usar la burbuja mínima necesaria para cubrir área patológica) Posteriormente, previa antisepsia adecuada de párpados y pestañas con betadine, instilación de anestésico tópico (lidocaína 1%/bupicaína 0,5%, o lidocaína 2%) y lavado con betadine diluido al 50%; se realizará una paracentesis de cámara anterior utilizando otra jeringa de insulina retirando entre 0,2-0,4 cc; con aguja de 30G que permite un mejor acceso a CA, a las 6 h limbar para un menor riesgo de daño cristalino. La descompresión de la CA disminuirá la PIO (pudiendo tener mayor utilidad en pacientes

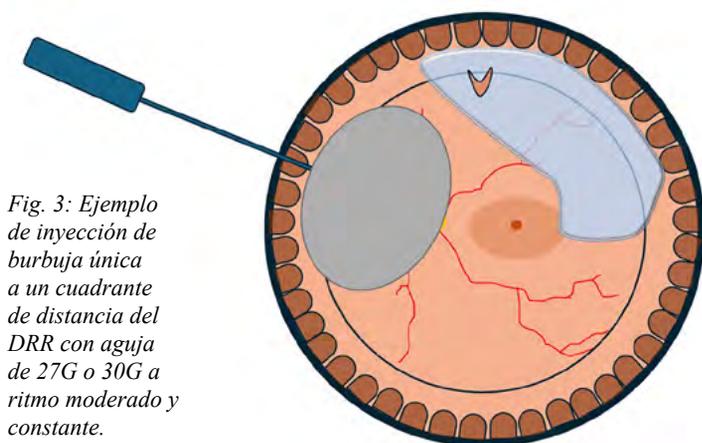


Fig. 3: Ejemplo de inyección de burbuja única a un cuadrante de distancia del DRR con aguja de 27G o 30G a ritmo moderado y constante.

con glaucoma), facilitará la inyección de gas y disminuirá la probabilidad del fenómeno de huevos de pez.

La inyección de gas intraocular debe ser a un cuadrante de distancia del DR, verticalmente 3,5-4 mm del limbo, a ritmo moderado y constante (demasiado rápido o lento puede dar lugar a huevos de pez), retirando la aguja un milímetro, una vez comenzada la inyección para mantener una burbuja única y grande. Evaluación de PIO, perfusión de la ACR y confirmar la PL. La pérdida de perfusión tras unos minutos requiere descompresión con paracentesis de CA en caso de no haberla realizado. Pomada antibiótica-corticoidea y oclusión ocular.

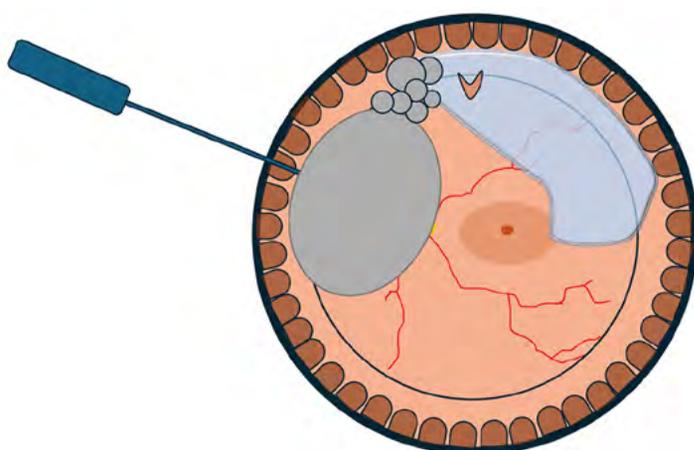


Fig. 4: Ejemplo de fenómeno en huevos de pez y burbuja grande adyacente. Por ello la importancia de colocar al paciente en decúbito prono o con la cabeza en posición boca abajo paralela al suelo tras la inyección para conseguir la reaplicación de la mácula en caso de estar desprendida y favorecer la coalescencia de burbujas de pequeño tamaño evitando su entrada por el desgarro.

Se ha descrito la importancia de la técnica de inyección en un artículo «The slower the better», que dio como resultados para la formación de una burbuja única: inyección lenta (75,9%) vs moderada (50,9%), poca profundidad (63,4%) vs inyección profunda (27,8%) así como una mayor tendencia a múltiples burbujas con el aumento de gauge. Concluyeron que esto puede ser debido a el colapso de la columna de fluido que puede producir una velocidad alta en la inyección (19).

La maniobra del rodillo puede ser aplicada para evitar la migración de LSR y desprendimiento macular después de la PnR. En ojos con la mácula ya desprendida, la maniobra de la aplanadora facilita una rápida reaplicación de la retina. Después de la inyección de gas intravítrea, se le pide al paciente que se coloque inmediatamente boca abajo durante 4 a 6 h. La flotabilidad de la burbuja de gas intravítrea ayudará a expulsar el LSR a través de la rotura retiniana abierta. Esto reduce la cantidad total de LSR que la bomba del RPE debe reabsorber. A partir de entonces, tal como describen otros autores la técnica, la cabeza se eleva 30° cada hora hasta que esté erguida. Una vez que la cabeza está erguida, se coloca al paciente de manera que el vértice de la burbuja intravítrea cubra las roturas de la retina (20).

Situaciones especiales

Consideramos interesante señalar otras situaciones en la que la técnica se ha utilizado en otras situaciones patológicas con éxito. En pacientes dispuestos que pueden colocar la cabeza en posiciones extremas, el DRR con roturas de retina inferior puede tratarse con éxito con PnR. Se podría realizar mediante una posición en tredeburg, 10° de hiperextensión del cuello, 10° de supraducción ciliar y con una burbuja de gas de mayor tamaño (21), o una posición menos exigente físicamente en la que el paciente asume una posición reclinada lateral con la cabeza inclinada entre 10 y 30 cm por debajo del nivel horizontal. En esta posición el ojo con la rotura retiniana se encuentra en un ángulo de inclinación de 30° a 60° lo que permite que la burbuja de gas intravítrea se mueva 1 o 2 horas reloj para alcanzar esas roturas inferiores. Alternativamente, se

pueden realizar retinopexias neumáticas secuenciales con posición de decúbito lateral. Utilizando esta técnica, los cirujanos canadienses pudieron reparar el 65% de sus 26 casos de DRR con roturas inferiores y Ahmad et al. reportó un éxito del 88,2% en una muestra de 27 pacientes (2,22).

Figueiredo et al. recopiló los resultados de la PnR en pacientes pediátricos utilizando los criterios del último estudio PIVOT realizado en Canadá (ensayo de mayor impacto en la literatura reciente), de una muestra de 20 pacientes con una edad media de 14,4 años, se consiguió la reaplicación de la retina en un 85% de los pacientes a los 3 meses y del 75% al final del seguimiento con una mejoría de la AV estadísticamente significativa. La reaplicación final con cirugía escleral o VPP de rescate fue del 100%. La técnica se realizó en consulta con anestesia tópica (23). Lai et al. describe una serie de 6 casos de DR asociado a diálisis sin criterios de inclusión PIVOT, y a pesar de seguir contando con el cerclaje como gold standard del tratamiento de esta patología consiguió la reaplicación de la retina mediante la introducción de SF6 y crioterapia en el 100% de los casos (24).

RESULTADOS ANATÓMICOS Y FUNCIONALES

Chan et al en 2008 realizaron una revisión exhaustiva de la literatura desde 1986 hasta 2007. Identificaron 4138 ojos. En este período, se informó que la tasa de éxito anatómico en acto único fue del 75%, con un éxito anatómico final mediante una segunda intervención del 96%, se produjeron nuevas roturas de retina en el 12% de los casos y la PVR en el 6% (25). Desde entonces, varios estudios han informado sobre más de 12.000 pacientes con resultados similares (2).

En un estudio por Goldmann et al. de 141 ojos con desprendimiento de retina regmatógeno, los ojos se separaron en grupos con indicaciones clásicas y no clásicas según sus características preoperatorias. El grupo clásico tenía los candidatos ideales para la retinopexia neumática, con una única rotura retiniana o múltiples roturas superiores en 1 hora reloj. El grupo no clásico tenía características consideradas como contraindicaciones. El éxito anatómico no difirió entre los grupos de

manera estadísticamente significativa (84,1% frente a 74,4%, $P = 0,16$), y no se produjeron diferencias en el resultado visual a los 6 meses. Sin embargo, el fracaso anatómico se asoció significativamente con la presencia de una rotura en la retina inferior (26). Es de gran interés reseñar que en varias series que comparan la PnR vs VPP y cirugía escleral, se ha observado que los ojos que fueron tratados primariamente con PPV tenían más probabilidades de desarrollar complicaciones graves (14,27).

La retinopexia neumática también se ha utilizado como procedimiento de rescate en casos de fracaso con banda escleral o VPP. En un estudio de 42 casos de redespndimiento tras cirugía escleral o VPP, la reaplicación de la retina se produjo en el 100% del grupo de cerclaje escleral y el 90% del grupo de vitrectomía tras un único procedimiento de retinopexia neumática (28). Demircan et al. no encontraron diferencias anatómicas ni funcionales en un estudio que comparó la PnR de rescate en dos grupos con características homogéneas tratados en un primer acto con VPP vs PnR inicial (29).

Estudio PIVOT

Sin embargo la revisión del tema tratado, no puede entenderse sin el estudio PIVOT realizado por Hillier et al. en el hospital de St. Michael's, Canada. El PIVOT fue un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que comparó los resultados de la PnR primaria en 77 ojos vs la VPP primaria en 73 ojos con DRR primario, no hubo diferencias en cuanto al estatus lente, macula on/off, edad, sexo y AV previa. Estado de la mácula decidió el momento de la cirugía independientemente del brazo: ON: <24 h OFF: <72 h. Los criterios de inclusión incluyeron ojos con una única rotura de retina o un grupo de roturas ≤ 1 hora de reloj; todas las roturas debían estar entre los meridianos 8 y 4. Se permitió la presencia de degeneración reticular en lattice y las roturas en la retina aplicada en cualquier ubicación. Los criterios de exclusión incluyeron roturas inferiores en desprendimiento de retina, PVR de grado B o peor o incapacidad para realizar un examen periférico completo de la retina. El éxito anatómico primario fue significativamente mejor en PPV (93,2%) en

comparación con PnR (80,8%). La tasa de éxito anatómico final fue similar en ambos grupos (98,7% y 98,6% respectivamente). A pesar de esto, que era lo inicialmente esperable, extrajeron conclusiones más que interesantes (11).

La AV tras ajuste por estatus macular en el grupo de PnR fue superior al de VPP en 4,9 letras ETDRS al año ($p < 0,03$), así como los scores en cuestionarios de función visual. La progresión de catarata se observó en un 81% de los pacientes fâquicos en el grupo de VPP vs un 29% en el grupo de PnR, al año tuvieron que ser intervenidos de facoemulsificación el 61% vs 16% de pacientes respectivamente. La necesidad de tratamiento tóxico debido a EMQ posterior fue de 7 en PnR vs 11 en VPP y dos necesitaron una reintervención por una MER. También consideraron tener en cuenta que aunque las tasas de éxito anatómico favorecen la VPP en un 12%, el número necesario a tratar con PnR para evitar 1 VPP secundaria es 8,33. Al indicar la VPP de forma primaria se expondría a los 7 pacientes restantes a resultados potencialmente evitables como AV inferior, peor metamorfopsia vertical y cirugía de cataratas (11).

A raíz del estudio principal realizaron múltiples análisis de variables de interés. Por ejemplo la aparición de pliegues en la retina externa; La incidencia y las características morfológicas cuantitativas de los pliegues se evaluaron mediante OCT en face y transversal. La incidencia de formación de ORF fue del 34,1% (14 de 41) en el grupo PPV y del 14,3% (6 de 42) en el grupo PnR ($P < 0,034$). La aparición de pliegues retinianos externos al mes se asoció con una agudeza visual ETDRS significativamente peor al año (30). También se analizó la diferencia en proporción de pacientes con discontinuidad de la zona elipsoide y membrana limitante externa (MLE) entre grupos. El análisis reveló que la discontinuidad de la elipsoides y ELM fue mayor y en mayor proporción en los grupos VPP versus PnR (31).

Diferencias en las puntuaciones de la escala «25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire» entre los grupos PnR y VPP a los 6 meses después de la cirugía. Estos hallazgos demostraron que los pacientes sometidos a PnR lograron puntuaciones más altas de salud mental y puntuaciones superiores de función visual (32).

Para finalizar como punto novedoso mencionar el estudio retrospectivo realizado por Brosh et al. estudiando un total de 238 pacientes DRR con PR o VPP a los que se les realizó imágenes de autofluorescencia del fondo de ojo en EEUU, Canada y Reino Unido. Se analizó la presencia de huellas de vasos retinianos en el F.O. como demostración de desplazamiento retiniano, midió también la gravedad del desplazamiento en la zona macular en milímetro. El desplazamiento retiniano fue más frecuente y de mayor gravedad en la VPP (33).

CONCLUSIÓN

La PnR es un procedimiento seguro, de bajo coste y bien tolerado que se realiza en la consulta y que a menudo se infrutiliza. El resultado exitoso depende principalmente de un examen minucioso de la retina que identifique todas las roturas y de una cuidadosa selección del paciente. Con estos criterios en mente, los médicos pueden optar por la PnR como tratamiento de primera línea y alternativa no quirúrgica con baja tasa de complicaciones. Cada vez hay más evidencia que sugiere que la PnR debería ser el tratamiento de elección en los ojos con criterios adecuados. Datos recientes del ensayo PIVOT demuestran resultados visuales superiores obtenidos con PnR sobre VPP, no solo en cuanto la MAVC, sino en términos de metamorfopsia, salud mental y función visual en los ojos tratados con PnR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feltgen, N., & Walter, P. (2014). Rhegmatogenous retinal detachment. *Deutsches Arzteblatt International*.
2. Huang, C., Mikowski, M., & Wu, L. (2021). Pneumatic retinopexy: an update. *Graefes Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology*, 260(3), 711-722.
3. Ohm J (1911) Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie* 79: 442-450.
4. Rosengren B (1938) Results of treatment of detachment of the retina with diathermy and injection of air into the vitreous. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 16: 573-579.

5. González, Á. F., & Muni, R. H. (2021). The history of pneumatic retinopexy: have we come full circle? *Acta Ophthalmologica*, 100(1), 118-120.
6. Custodis E (1956): Treatment of retinal detachment by circumscribed diathermal coagulation and by scleral depression in the area of tear caused by imbedding of a plastic implant. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarzt Fortbild* 129: 476-495.
7. Kreissig I (1979): Clinical experience with SF6- gas in detachment surgery. *Berichte der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 76: 553-560.
8. Lincoff A, Haft D, Liggett P & Reifer C (1980): Intravitreal expansion of perfluoro- carbon bubbles. *Arch Ophthalmol* 98: 1646.
9. Dominguez A (1985) Cirugía Precoz y Ambulatoria del Desprendimiento de Retina. *Arch Soc Esp Oftal* 48: 47-54.
10. Hilton GF & Grizzard WS (1986): Pneumatic retinopexy. A two-step outpatient operation without conjunctival incision. *Ophthalmology* 93: 626-641.
11. Hillier, R. J., Felfeli, T., Berger, A. R., Wong, D. T., Altomare, F., Dai, D., Giavedoni, L. R., Kertes, P. J., Kohly, R. P., & Muni, R. H. (2019). The Pneumatic Retinopexy versus Vitrectomy for the Management of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Outcomes Randomized Trial (PIVOT). *Ophthalmology*, 126(4), 531-539.
12. Amitabh K. Brharadwaj, MD; Sami Kamjoo, MD, (22 January, 2024). *American Academy Of Ophthalmology*. Pneumatic retinopexy. https://eyewiki.aao.org/Pneumatic_Retinopexy
13. Omar Moinuddin, MD, Thomas J. Wubben, MD, PhD, David N. Zacks, MD, PhD, and Cagri G. Besirli, MD, PhD (2020, 26 mayo). *American Academy Of Ophthalmology*. When and How to Use Pneumatic Retinopexy. <https://www.aao.org/eyenet/article/when-and-how-to-use-pneumatic-retinopexy>
14. Ravneet, S., Su, R., Gelnick, S., Lieberman, R. M., & Sheyman, A. T. (2023). Advances in Pneumatic Retinopexy. *Advances In Ophthalmology And Optometry*, 8(1), 179-189.
15. Zhu, T., Xiang, Z., Huang, Q., Li, G., Guo, S., & Li, E. (2023). Pneumatic Retinopexy Involving the Use of Intravitreal Air Injection and Laser Photocoagulation for Rhegmatogenous Retinal Detachment in Phakic Eyes. *Journal Of Personalized Medicine*, 13(2), 328.
16. Campochiaro PA, Kaden IH, Vidaurri-Leal J, Glaser BM (1985) Cryotherapy enhances intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 103:434-436.
17. Muni RH, Kertes PJ (2009) Marking of retinal breaks in detached retina with laser photocoagulation before pneumatic retinopexy: a prospective case series. *Retina* 29: 405-408.
18. Yan, P., Minaker, S. A., & Mandelcorn, E. D. (2016). Laser Marking of the Meridian of Retinal Breaks at the Ora: A Novel Technique for Pneumatic Retinopexy. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*, 47(6), 570-572.
19. Bourla, D., Gupta, A., Hubschman, J., Bourla, N., Yu, F., & Schwartz, S. D. (2007). The Slower the Better: On the Instability of Gas Jets in a Model of Pneumatic Retinopexy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(6), 2734.
20. Yanyalı, A., Horozoğlu, F., Bayrak, Y., Çelik, E., & Nohutçu, A. F. (2007). Steamroller Versus Basic Technique in Pneumatic Retinopexy for Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Retina-The Journal Of Retinal And Vitreous Diseases*, 27(1), 74-82.
21. Mansour, A. M. (2005). Pneumatic Retinopexy for Inferior Retinal Breaks. *Ophthalmology*, 112(10), 1771-1776.
22. Hwang JF, Chen SN, Lin CJ (2011) Treatment of inferior rhegmatogenous retinal detachment by pneumatic retinopexy technique. *Retina* 31: 257-261.
23. Figueiredo, N., Warder, D., Muni, R. H., Lee, W. W., Yong, S., & Kertes, P. J. (2022). Pneumatic retinopexy as a treatment for rhegmatogenous retinal detachment in pediatric patients meeting PIVOT criteria. *Canadian Journal Of Ophthalmology*, 57(6), 359-363.
24. Lai, W. C., Oquendo, P. L., Melo, I. M., Muni, R. H., & Schechet, S. A. (2023). Pneumatic Retinopexy in Dialysis-Associated Rhegmatogenous Retinal Detachments. *Ophthalmology Retina*, 7(1), 92-94.
25. Chan CK, Lin SG, Nuthi AS, Salib DM (2008) Pneumatic retinopexy for the repair of retinal detachments: a comprehensive review (1986-2007). *Surv Ophthalmol* 53: 443-478.
26. Goldman DR, Shah CP, Heier JS (2014) Expanded criteria for pneumatic retinopexy and potential cost savings. *Ophthalmology* 121: 318-326.
27. Day S, Grossman DS, Mruthyunjaya P, Sloan FA, Lee PP (2010) One-year outcomes after retinal detachment surgery among medicare beneficiaries. *Am J Ophthalmol* 150: 338-345.
28. Petrushkin HJD, Elgohary MA, Sullivan PM. Rescue pneumatic retinopexy in patients with failed primary retinal detachment surgery. *Retina* 2015; 35(9): 1851-9.
29. Demircan, A., Alkin, Z., Çakır, İ., Kesim, C., & Erdoğan, G. (2019). Comparison of pars plana vitrectomy for retinal detachment after failed pneumatic retinopexy and primary pars plana vitrectomy. *Journal Français D'Ophthalmologie*, 42(2), 146-152.
30. Lee, W. W., Bansal, A., Satta, S. R., Sarraf, D., Berger, A. R., Wong, D. T., Kertes, P. J., Kohly,

- R. P., Hillier, R. J., & Muni, R. H. (2022). Outer Retinal Folds after Pars Plana Vitrectomy vs. Pneumatic Retinopexy for Retinal Detachment Repair. *Ophthalmology Retina*, 6(3), 234-242.
31. Muni, R. H., Felfeli, T., Sadda, S. R., Juncal, V. R., Francisconi, C. L., Nittala, M. G., Lindenberg, S., Gunnemann, F., Berger, A. R., Wong, D. T., Altomare, F., Giavedoni, L. R., Kohly, R. P., Kertes, P. J., Sarraf, D., & Hillier, R. J. (2021). Postoperative Photoreceptor Integrity Following Pneumatic Retinopexy vs Pars Plana Vitrectomy for Retinal Detachment Repair. *JAMA Ophthalmology*, 139(6), 620.
 32. Muni, R. H., Francisconi, C. L., Felfeli, T., Mak, M., Berger, A. R., Wong, D. T., Altomare, F., Giavedoni, L. R., Kohly, R. P., Kertes, P. J., Figueiredo, N., Zuo, F., Thorpe, K. E., & Hillier, R. J. (2020). Vision-Related Functioning in Patients Undergoing Pneumatic Retinopexy vs Vitrectomy for Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment. *JAMA Ophthalmology*, 138(8), 826.
 33. Brosh, K., Francisconi, C. L., Qian, J., Sabatino, F., Juncal, V. R., Hillier, R. J., Chaudhary, V., Berger, A. R., Giavedoni, L. R., Wong, D. T., Altomare, F., Kadhim, M. R., Newsom, R., Marafon, S. B., & Muni, R. H. (2020). Retinal Displacement Following Pneumatic Retinopexy vs Pars Plana Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. *JAMA Ophthalmology*, 138(6), 652.

Síndrome de Susac: descripción de una serie de casos en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Susac Syndrome: description of cases series at Nuestra Señora de Candelaria University Hospital

RODRÍGUEZ GIL R¹, MIRANDA CABRERA MJ, MÉNDEZ MORALES I, PINTO HERRERA C, DURÁN CARRASCO O, FABELO HIDALGO I, GIL HERNÁNDEZ MA

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Susac (SS) es una rara enfermedad caracterizada por la aparición de una tríada de síntomas compatibles con encefalopatía, hipoacusia neurosensorial y alteración visual. Debido a su escasa frecuencia no existe un tratamiento establecido, por lo que el daño a nivel neurológico, auditivo u ocular puede ser devastador.

Objetivo: efectuar un estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de SS en nuestro centro, describiendo características clínicas, tratamientos recibidos, complicaciones sistémicas y oftalmológicas.

Material y Métodos: se realiza un estudio descriptivo transversal evaluando las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de SS durante el período 2010 /2024. Se analizaron datos demográficos, número de brotes oculares, daño campimétrico y en tomografía de coherencia óptica, daño neuropsiquiátrico y auditivo, lesiones cerebrales en resonancia magnética, tratamiento recibido y complicaciones.

Resultados: se estudiaron 8 ojos en 4 pacientes mujeres diagnosticadas de SS, de las que 2 fueron SS tipo definitivo . La edad media al diagnóstico fue 42,2 años, presentado todos ellos una oclusión arterial retiniana en el momento del diagnóstico. Todas las pacientes manifestaron síntomas neurológicos, hallando patología en RMN, CV y OCT en 3 casos. Todos los pacientes recibieron inicialmente altas dosis de corticoides, así como tratamiento antiagregante; mientras que 3 de ellas recibieron tratamiento adyuvante con Azatioprina en el curso de la enfermedad.

Conclusión: el SS es un hallazgo poco frecuente en los que una oclusión de rama arterial de retina suele ser la primera manifestación. Requiere un abordaje multidisciplinar para alcanzar un diagnóstico y tratamiento precoz intentando minimizar las complicaciones oculares y sistémicas asociadas.

Palabras clave: Síndrome de Susac, oclusión arterial retiniana, encefalopatía, hipoacusia neurosensorial.

¹ Licenciado en Medicina; FEBO
Sección de Uveítis. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Correspondencia:
Ruymán Rodríguez Gil
C/. Obispo Rey Redondo, 10. La Laguna.
gilorio_79@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Susac Syndrome (SS) is a rare disease characterized by the appearance of a triad of symptoms compatible with encephalopathy, sensorineural hearing loss and visual disturbance. Due to its low frequency, there is no clearly established treatment, so the neurological, auditory or ocular damage can be devastating.

Objective: to effectuate a descriptive study of patients diagnosed with SS in our center, describing the main clinical characteristics, treatments received, as well as systemic and ophthalmological complications.

Material and Methods: A cross-sectional descriptive study was carried out evaluating the electronic medical records of patients diagnosed with SS detected in the Uveitis and Neuro-ophthalmology unit of the Nuestra Señora de Candelaria University Hospital (HUNSC) during the period 2010/2024. Demographic data, number of ocular flares, damage in visual campimetry (VF) and optical coherence tomography (OCT), neuropsychiatric and auditory damage, brain lesions in magnetic resonance imaging (MRI), treatment received (local and systemic) and complications were analyzed (ocular and systemic).

Results: 8 eyes belonging to 4 female patients diagnosed with SS were studied, of which 2 were definitive SS. The mean age at diagnosis was 42.2 years, all of them presented retinal arterial occlusion at the time of diagnosis. All patients manifested neurological symptoms, with pathology found in MRI, VF and OCT in 3 cases. All patients initially received high doses of corticosteroids, as well as antiplatelet treatment; while 3 of them received adjuvant treatment with Azathioprine during the course of the disease.

Conclusion: SS is a rare finding in which a branch retinal artery occlusion is usually the first manifestation. It requires a multidisciplinary approach to try to achieve early diagnosis and treatment to try to minimize the potential associated ocular and systemic complications.

Keywords: Susac syndrome, retinal arterial occlusion, encephalopathy, sensorineural hearing loss.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Susac (SS), descrito por primera vez por John Susac en 1979, es una rara entidad caracterizada por la tríada clínica de encefalopatía, hipoacusia neurosensorial y alteración visual (en forma de oclusión arterial retiniana) (1). Es más frecuente su detección en pacientes jóvenes y predomina en mujeres (alcanzando una proporción de 3,5:1) (2). Su etiología es desconocida, pero se presupone que está determinada por la existencia de una endotelopatía autoinmune inflamatoria mediada por células T, en la que anticuerpos circulantes van a dar lugar a oclusiones arteriales que afectan al sistema nervioso central (SNC), oído interno y vasos retinianos (3).

El Consorcio Europeo del Susac (EuSac) estableció una serie de criterios para clasificar el SS en definitivo o probable. En el SS definitivo los pacientes muestran una afectación de los 3 órganos principales, incluyendo daño neurológico (deterioro cognitivo, trastorno de conducta, focalidad neurológica o cefalea;

todos ellos de reciente aparición; asociado a hallazgos típicos en resonancia magnética (RMN)), daño auditivo (hipoacusia neurosensorial, afectación vestíbulo-coclear con tinnitus y/o vértigo periférico de reciente aparición), daño retiniano (oclusión de rama arterial retiniana, hiperfluorescencia de pared arteriolar o signos de isquemia retiniana en angiografía fluoresceínica (AFG)). Se definió el SS probable cuando el paciente presenta afectación de 2 de los 3 sistemas. En pacientes que reúnan alguna de las características de SS en sólo 1 sistema el diagnóstico debe establecerse como posible y los pacientes requieren un seguimiento cuidadoso por existir la posibilidad de evolución en el futuro (4). Egan et al (5) establecen incluso que, en ausencia de la tríada típica, la presencia de hiperfluorescencia de la pared arteriolar alejada de la lesión vascular retiniana junto con lesiones de la porción central del cuerpo calloso en RMN son confirmatorias del diagnóstico de SS, ya que esta situación no se ha descrito en ninguna otra condición.

Las manifestaciones clínicas de SS son variables y pueden asemejarse a otras enfermedades neurológicas, auditivas y oftálmicas, pudiendo dar lugar a un daño irreversible de las diferentes estructuras.

La oclusión de rama arterial retiniana es el hallazgo más característico del SS. El paciente puede referir disminución de agudeza visual (AV), fotopsias y defectos en el campo visual (escotomas centrales/paracentrales, defectos altitudinales...). En los casos en los que las oclusiones tienen lugar en la retina periférica los pacientes pueden estar asintomáticos (50%). Las zonas afectadas de la retina por estas oclusiones pueden sufrir isquemia y, secundariamente, neovascularización y/o hemorragia vítrea (4). Las placas de Gass (lesiones refringentes blanco-amarillentas en las paredes arteriales similares a émbolos) son hallazgos típicos y pueden resolverse (6). Se han hallado microaneurismas en la mayoría de pacientes. La formación de los mismos es el resultado del daño focal de la pared capilar y puede deberse a la pérdida de pericitos. Se plantea la hipótesis de que el daño a las células endoteliales causado por los anticuerpos responsables de esta entidad puede lesionar a los pericitos que envuelven estas células. Además, la isquemia retiniana induce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, que se ha demostrado que desempeña un papel en la formación de microaneurismas en otras enfermedades vasculares de la retina. Estos microaneurismas no se resuelven durante el seguimiento y en algunos pacientes constituyen un hallazgo permanente (7).

Los hallazgos en AFG muestran hiperfluorescencia multifocal de la pared arterial con extravasación de contraste en el 96% de pacientes (que suele ubicarse a distancia de las zonas de oclusión arterial), estrechamiento de la luz arterial con perfusión conservada o zonas de retina no perfundidas. La tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha convertido en un elemento esencial para el diagnóstico complementario a la AFG en fases crónicas, mostrando un patrón de adelgazamiento irregular de la retina interna con conservación de la retina externa (8).

Los síntomas de encefalopatía son muy variados, incluyendo trastornos psiquiátricos (emocionales, psicosis...), deterioro cognitivo, trastornos confusionales, trastornos de la conducta, convulsiones, ataxia, vértigo o

demencia. La cefalea, aunque inespecífica, es el síntoma más frecuente (80% de pacientes), presentándose como un dolor migrañoso u opresivo, de intensidad variable (9).

Las alteraciones de la neuroimagen suelen definirse como lesiones cerebrales redondeadas (aunque pueden detectarse también lesiones rectilíneas triangulares o cuadradas), multifocales, hiperintensas en T2 que realzan con contraste, con al menos una ubicación central a nivel de cuerpo calloso (4).

La audiometría se demostró patológica en el 82% de los pacientes, resultando el hallazgo más característico la hipoacusia neurosensorial unilateral (aunque puede bilateralizarse) a frecuencias medias y baja. Su presentación a altas frecuencias no descarta el proceso (10).

Dada la baja frecuencia clínica del SS no existen estudios prospectivos ni ensayos controlados aleatorizados para establecer claramente un tratamiento. Es por ello que el tratamiento se ha basado en la hipótesis de la etiología endotelio-pática y en los reportes de casos de buena respuesta a terapia inmunosupresora. Las estrategias más comúnmente utilizadas incluyen combinaciones de elevadas dosis de glucocorticoides con un agente inmunosupresor (Azatioprina, Micofenolato Mofetilo, ciclofosfamida) asociado al uso de inmunoglobulinas endovenosas (11).

OBJETIVO

Efectuar un estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de SS en la Unidad de Uveítis del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) en el período comprendido entre octubre de 2010 y enero de 2024. Se describen las principales características epidemiológicas y clínicas, oculares y sistémicas, de estos pacientes. Se investiga acerca de los tratamientos recibidos, así como complicaciones tanto sistémicas como oftalmológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas electrónicas de los pacientes que tenían el diagnóstico de SS en la Unidad de Uveítis y en la de Neurooftalmología del HUNSC en el período comprendido desde octubre de 2010 y enero de 2024.

En todos los pacientes se realizó una evaluación diagnóstica completa para excluir otras etiologías, como enfermedades desmielinizantes del SNC, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, infecciones o neoplasias.

Se recogieron variables epidemiológicas como edad, sexo y raza, así como variables como el modo de presentación, las manifestaciones clínicas (oftalmológicas, neurológicas y auditivas), el tipo de SS, el curso clínico (monocíclico –remisión en 1 o 2 años sin recurrencias–, policíclicos –estableciendo el número de brotes– o crónico continuo) (12), la existencia o no de lesiones en RMN, audiometría o alteraciones en CV u OCT. También se recopilaban datos acerca de seguimiento, tratamiento en fase aguda y de mantenimiento, complicaciones oculares y necesidad de tratamiento local.

RESULTADOS

Se procede a describir los casos de estas 4 pacientes:

Caso 1

Mujer de 38 años que acude por miodesopsias en ambos ojos. Presentaba como antecedente personal (AP) una cefalea de reciente aparición. La AV inicial fue 1 en ambos ojos, con exploración normal de polo anterior; mientras que en fondo de ojo se aprecia oclusión vascular arterial nasal superior con un exudado algodonoso en ojo izquierdo (OI). (fig. 1) No se halló causa sistémica, efectuando audiometría y RMN, que fueron normales. Se diagnosticó de SS probable y se pautó tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg asociado a tratamiento antiagregante con buena evolución. La campimetría y OCT resultaron normales. La paciente presentó un nuevo brote 8 meses después del debut, de carácter asintomático, presentando una oclusión arterial en este caso en su ojo derecho (OD). Durante este tiempo la paciente desarrolló un trastorno depresivo y trastornos de conducta (agresividad). El tiempo de seguimiento de la paciente fue de 53 meses, renunciando la paciente a mantener tratamiento inmunosupresor, manteniendo una AV final de 1 en ambos ojos.

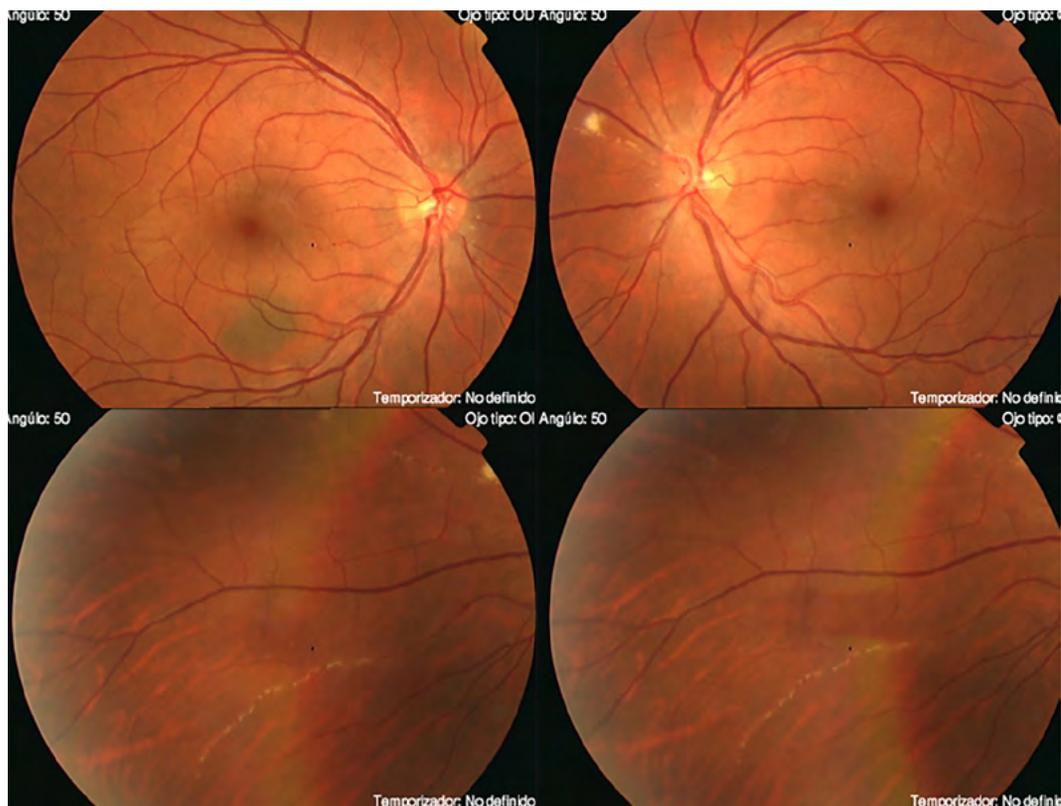


Fig. 1: Oclusión arterial retiniana nasal con exudados algodonosos.

Caso 2

Mujer de 56 años, con AP de diabetes mellitus (DM) tipo 2, hipertensión arterial (HTA), obesidad y dislipemia, que refiere disminución de AV OI de varios días de evolución. La AV OD fue 0,9 y 0,01 en OI, con una catarata incipiente en polo anterior. En fundoscopia se aprecia importante isquemia en territorio del haz púpilo-macular, con hemorragias en llama en margen temporal superior del disco óptico, así como placas de Gass e imágenes de oclusión arterial centrífuga (fig. 2). La OCT puso de manifiesto hiperreflectividad de capas internas de la retina (fig. 3). No se encontró causa sistémica, presentando una audiometría normal. En el curso evolutivo se diagnosticó de trastorno bipolar. La RMN efectuada indicó lesiones multifocales inespecíficas de sustancia blanca y lesiones hiperintensas en T2 en área central de cuerpo calloso. Se diagnosticó de SS probable y se pautó en fase aguda metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg junto con tratamiento antiagregante. Se pautó inmunosupresión con Azatioprina como tratamiento de mantenimiento. La paciente ha presentado 8 brotes durante los 98 meses del tiempo de seguimiento, presentando como complicaciones cataratas (intervenidas), hemovítreo con una membrana epirretiniana bilateral (que requirió vitrectomía en un ojo) y zonas de isquemia retiniana (en la que se efectuó fotocoagulación laser). En la actualidad su AV es 0,8 en OD y 0,2 en OI, presentando un adelgazamiento retiniano heterogéneo en capas internas de retina en OCT, con un defecto concéntrico en CV OD y un escotoma central en OI. Se encuentra en tratamiento con Micofenolato mofetilo por fracaso de terapéutica previa, antiagregantes y anticoagulantes.

Caso 3

Mujer de 31 años, que debuta en el tercer trimestre de gestación, en el que presenta leve aumento de tensión arterial, refiriendo una alteración campimétrica bilateral. La AV inicial fue 1 en ambos ojos, apreciándose en fondo de ojo placas de Gass y exudados en las arcadas vasculares arteriales superiores. La paciente había sido diagnosticada 6 meses antes de hipoacusia neurosensorial a frecuencias



Fig. 2: Oclusión en haz púpilo-macular y en ramas nasales.

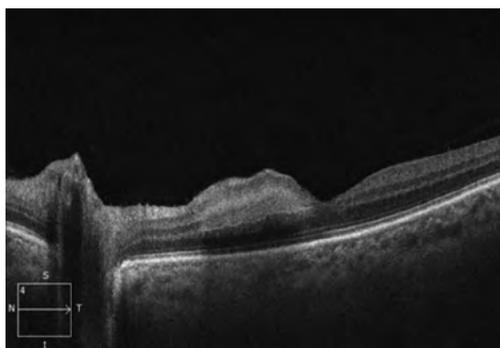


Fig. 3: Hiperreflectividad en capas internas retinianas.

medias y manifestó vértigo y síntomas compatibles con un trastorno ansioso-depresivo el mes previo al debut. Se practicó RMN cerebral en la que se evidenciaron múltiples áreas de alteración de señal afectando al cuerpo calloso, de distribuidos a lo largo de toda su longitud aunque predominantemente centrales (fig. 4). Se diagnosticó de SS definitivo y se



Fig. 4: Lesiones en cuerpo calloso.



Fig. 5: Isquemia periférica con vasculitis angiográfica y microaneurismas.

estableció como tratamiento metilprednisolona a 1 mg/kg y tratamiento antiagregante, a lo que se añadió Azatioprina como tratamiento inmunosupresor. Durante el seguimiento de 166 meses sólo ha presentado un único brote adicional (detectado a los 9 años del debut en la que presentó una vasculitis oclusiva periférica que recibió tratamiento mediante fotocoagulación), permitiendo alcanzar actualmente una AV de 1 en ambos ojos, con un defecto concéntrico severo bilateral en CV y adelgazamiento retiniano interno en OCT, manteniéndose tratamiento con Azatioprina.

Caso 4

Mujer de 44 años, con AP de HTA, obesidad mórbida y dislipemia, que refiere disminución de AV bilateral de varios días de evolución (AV inicial OD 0,3 y 0,6 en OI). En fundoscopia se aprecia vasculitis oclusiva arterial en media periferia inferior bilateral asociados a la formación de múltiples microaneurismas (fig. 5). Tras el debut la paciente refirió importante pérdida de audición, así como un trastorno depresivo mayor. Se halló una hipoacusia neurosensorial bilateral a bajas frecuencias y múltiples lesiones en sustancia blanca con afectación de porción central de cuerpo caloso. Se diagnosticó de SS definitivo y se manejó usando altas dosis de metilprednisolona y tratamiento antiagregante, a lo que se añadió Azatioprina como tratamiento inmunosupresor. Durante el seguimiento de 104 meses presentó un nuevo brote a los 5 años del debut mostrando una hemorragia retiniana periférica que recibió tratamiento laser. A día de hoy su AV es 0,2 en OD y 0,4 en OI, con catarata pendiente de intervención, defecto concéntrico severo bilateral en CV y adelgazamiento retiniano interno severo en OCT (fig. 6). Dada la progresión del cuadro se decidió establecer tratamiento con Micofenolato mofetilo.

Resumiendo los datos que nos ofrecen las historias de estos pacientes encontramos que

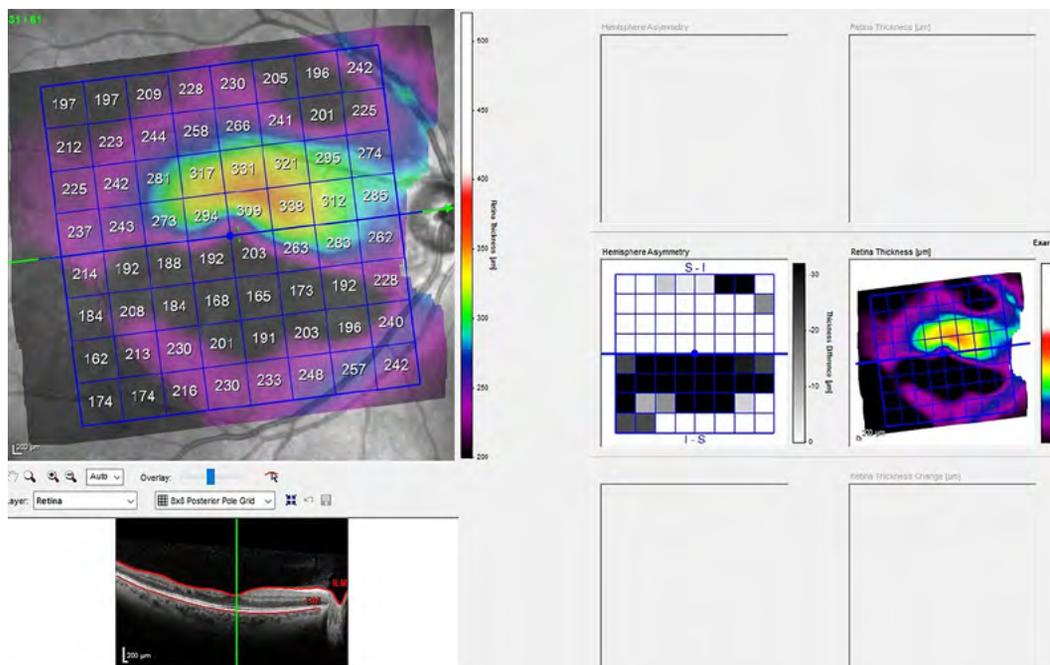


Fig. 6: Atrofia retiniana secundaria.

hemos estudiado a 8 ojos de 4 pacientes, de sexo femenino y raza caucásica diagnosticados de SS con una edad media al diagnóstico fue de 42,2 años (rango 31-56).

El motivo de consulta más referido fue la disminución de AV (2 casos), resultando los otros dos miodesopsias y alteraciones campimétricas. En los pacientes en los que el motivo de consulta fue la disminución de la AV los síntomas iniciales fueron los oftalmológicos, mientras que en los otros dos casos fueron neurológicos o auditivos.

En base a las manifestaciones se diagnosticó a los pacientes de 2 casos de SS definitivo y 2 casos de SS probables, resultando en ambos casos la ausencia de clínica auditiva la responsable de este hecho. En todos los casos se trató de un SS policíclico, mostrando 3 de los pacientes dos brotes clínicos. El tiempo medio entre el debut y la aparición de este segundo brote fue de 46,25 meses (rango 6-108 meses). El tiempo medio de seguimiento fue 105,25 meses (rango 53-166 meses).

Las manifestaciones oftalmológicas fueron bilaterales en todos los pacientes. La AV inicial fue 0,72, aunque en estos datos están alterados por los valores del paciente número 2 que presentó gran afectación inicial. Se registró oclusión vascular arterial en polo posterior en 3 de los pacientes y microaneurismas periféricos en todos los pacientes. En 3 de los pacientes se evidenció un defecto concéntrico moderado-severo en campimetría, así como adelgazamiento de capas internas retinianas medidas establecido mediante OCT. La AV final media no se ha modificado sustancialmente, manteniendo valores de 0,7. Se ha presentado catarata con indicación quirúrgica en 4 de los ojos estudiados, así como un hemovítreo y una membrana epirretiniana que necesitó vitrectomía. Asimismo, debido a la isquemia periférica generada por la vasculitis 4 de los ojos requirieron de fotocoagulación laser.

En dos de los casos se comprobó la existencia de hipoacusia neurosensorial a frecuencias medias y bajas mientras que 3 de los pacientes presentaron hallazgos compatibles en RMN, con lesión a nivel de porciones centrales de cuerpo calloso. El trastorno neuropsicológico más frecuentemente registrado fue la depresión, destacando el trastorno bipolar que manifestó el paciente número 2.

Todos los pacientes recibieron durante la fase aguda de la enfermedad tratamiento este-

roideo a altas dosis acompañado de terapia antiagregante. Tres pacientes recibieron terapia inmunosupresora con Azatioprina, que resultó ineficaz, por lo que dos de ellos han cambiado su tratamiento a Micofenolato Mofetilo.

DISCUSIÓN

Esta serie de casos describe clínicamente el reducido número de 4 pacientes diagnosticados de SS en nuestro centro en un período prolongado de 14 años. Este bajo número en un período tan largo es consistente con la rareza de este diagnóstico, orientándonos a una posible situación de infradiagnóstico de la misma.

Al igual que ocurre con la mayoría de series, en nuestra muestra existe un gran predominio del sexo femenino en cuanto a su presentación. Si analizamos la edad de presentación, puede observarse que en nuestra serie se produce un debut más tardío (42,2 años de media) comparado con Beça et al, quienes efectúan una descripción similar en su centro, comparándose a sus vez con otros 4 estudios. Así, la edad media hallada para estas 5 series fue de 33,2 años. Esta circunstancia puede deberse a que esas series poseen un rango muy amplio de edades de debut, presentando incluso un debut a la edad de 8 años, cifra mucho menor que el debut más precoz de nuestra muestra, que fue de 31 años.

A diferencia de otros estudios, la presentación con la tríada completa de síntomas en nuestro registro se produjo en el 50% de los casos. Este hecho podría verse explicado por la baja cantidad de pacientes incluidos en el estudio. Otra diferencia con respecto a otros estudios está en el hecho de que todos los pacientes presentasen manifestaciones oftalmológicas en el momento del debut. Esta circunstancia podría entenderse debido al hecho de que el motivo de consulta en su mayoría fueron síntomas oftalmológicos, y no fueron pacientes derivados desde neurología u otorrinolaringología.

Al igual que la mayoría de grupos de estudio del SS, en nuestro registro todos los pacientes presentaron clínica neurológica durante el curso de la enfermedad. Diferente es el grado de afectación auditiva, ya que sólo se presentó en dos de los pacientes, lo que nos diferencia de otras series en las que las manifestaciones oftalmológicas se manifiestan

paralelamente a las auditivas. Así, los hallazgos más típicos en pacientes con SS, esto es, oclusión de rama arterial, lesiones en cuerpo calloso en RMN e hipoacusia neurosensorial se detectaron en el 100%, 75% y 50% de los pacientes respectivamente.

Así, de manera similar a Beça et al, el porcentaje de SS considerados definitivos alcanzó niveles cercanos al 50%, con otro 50% de SS probables. Aunque el curso clínico del SS se ha definido como monocíclico, policíclico o crónico continuo, la validez de estos conceptos puede verse modificada por un posible sesgo de seguimiento. Así, podría considerarse un curso clínico de SS con poco seguimiento como monocíclico. Si éste con el paso del tiempo desarrollase un nuevo brote se convertiría en policíclico. En este sentido cabe destacar el amplio seguimiento de los pacientes de nuestro estudio (105,25 meses), lo cual nos permite distinguir a todos nuestros pacientes como policíclicos.

Debido a la poca frecuencia de esta entidad no existen ensayos terapéuticos prospectivos controlados aleatorizados, por lo que el tratamiento se ha basado en la combinación de terapia esteroidea a altas dosis, antiagregación e inmunomodulación (utilizando fundamentalmente Azatioprina y Micofenolato como otros grupos). La principal diferencia de nuestra experiencia en el tratamiento de esta entidad en nuestro centro es la ausencia de uso de inmunoglobulinas endovenosas, circunstancia motivada por la falta de experiencia con esta alternativa terapéutica. Eso sí, el escaso número de pacientes impide extraer más conclusiones acerca del rendimiento terapéutico a medio/largo plazo, por lo que hacen falta estudios aleatorizados controlados con mayor tamaño muestral.

CONCLUSIÓN

El SS es un hallazgo poco frecuente, en el que una oclusión de rama arterial de retina suele ser la primera manifestación. Dada la variedad de las posibles presentaciones debe incidirse en la importancia de un mejor conocimiento del mismo. Es por ello que debe emplearse un abordaje multidisciplinar, para intentar alcanzar un diagnóstico y tratamiento precoz, y así intentar mitigar las potenciales complicaciones oculares y sistémicas asocia-

das. Se requieren futuros estudios prospectivos multicéntricos para un mejor conocimiento de este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Susac JO. Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology*. 1994; 44: 591-3.
2. Dörr, J.; Krautwald, S.; Wildemann, B.; Jarius, S.; Ringelstein, M.; Duning, T.; Aktas, O.; Ringelstein, E.B.; Paul, F.; Kleffner, I. Characteristics of Susac syndrome: A review of all reported cases. *Nat. Rev. Neurol*. 2013, 9, 307-316.
3. Gross CC, Meyer C, Bhatia U, Yshii L, Kleffner I, Bauer J, et al. CD8+ T cell-mediated endotheliopathy is a targetable mechanism of neuroinflammation in Susac syndrome. *Nat Commun*. 2019; 10: 5779.
4. Kleffner, I.; Dörr, J.; Ringelstein, M.; Gross, C.C.; Böckenfeld, Y.; Schwindt, W.; Sundermann, B.; Lohmann, H.; Wersching, H.; Promesberger, J.; et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016, 87, 1287-1295.
5. Egan, R.A. Diagnostic Criteria and Treatment Algorithm for Susac Syndrome. *J. NeuroOphthalmol*. 2019, 39, 60-67.
6. Sauma, J.; Rivera, D.; Wu, A.; Donate-Lopez, J.; Gallego-Pinazo, R.; Chilov, M.; Wu, M.; Wu, L. Susac's syndrome: An update. *Br. J. Ophthalmol*. 2020, 104, 1190-1195.
7. Tomiyasu T, Hirano Y, Suzuki N, Esaki Y, Yasuda Y, Uemura A, et al. Structural and functional analyses of retinal ischemia in eyes with retinal vein occlusion : relationship with macular edema or microaneurysm formation. *Ophthalmic Res*. 2019; 61: 218-25.
8. Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I et al (2015) Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Neurology* 85: 610-61.
9. Vishnevskia-Dai, V.; Chapman, J.; Sheinfeld, R.; Sharon, T.; Huna-Baron, R.; Manor, R.S.; Shoenfeld, Y.; Zloto, O. Susac syndrome: Clinical characteristics, clinical classification, and long-term prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95, e5223.
10. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra JF, et al. Long-term outcome in Susac syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86(2): 93-102.
11. Beça, S.; EleraFitzcarrald, C.; Saiz, A.; Llufríu, S.; Cid, M.C.; Sanchez-Dalmau, B.; Adan, A.; Espinosa, G. Susac Syndrome: Description of a Single-Centre Case Series. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 6549.
12. Rennebohm R, Susac JO, Egan RA, Daroff RB. Susac's syndrome—update. *J Neurol Sci*. 2010; 299(1-2): 86-91.

Implementando la inteligencia artificial en práctica clínica diaria

Implementing Artificial Intelligence in Everyday Clinical Practice

ABREU GONZÁLEZ R¹

En el umbral de una nueva era en medicina, la integración de la inteligencia artificial (IA) en diferentes especialidades está marcado un antes y un después en la manera de abordar el diagnóstico y tratamiento. La oftalmología, en particular, ha sido una de las áreas más beneficiadas por esta revolución tecnológica, donde la IA se ha convertido en una herramienta indispensable para el avance hacia una medicina más precisa y eficaz.

La inteligencia artificial ha revolucionado la oftalmología principalmente a través del análisis automatizado de imágenes. Herramientas como los algoritmos de aprendizaje profundo permiten la evaluación de imágenes de la retina, identificando patrones que pasan desapercibidos para el ojo humano. Esta capacidad se traduce en una mejora significativa en la detección precoz de enfermedades como la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad o el glaucoma. Los sistemas basados en IA no sólo aumentan la precisión diagnóstica, sino que también permiten un seguimiento más riguroso y personalizado de la evolución del paciente.

Más allá de mejorar los diagnósticos, la IA en oftalmología también optimiza la eficiencia del tiempo clínico. Al automatizar tareas repetitivas y administrativas, los oftalmólogos pueden dedicar más tiempo a la relación directa con sus pacientes y a la toma de decisiones en casos complejos. Esto resulta en una mejora en la calidad de la atención y en una mayor satisfacción tanto para el paciente como para el profesional.

Sin embargo, la adopción de la IA en la práctica clínica oftalmológica no está exenta

de desafíos. La necesidad de contar con una infraestructura tecnológica avanzada y constantemente actualizada puede ser un obstáculo significativo, especialmente en regiones con recursos limitados. Para implementar efectivamente la IA no sólo se requiere inversiones iniciales en hardware y software, sino también mantener y actualizar constantemente.

Otro reto importante es la capacitación del personal. Integrar la inteligencia artificial en la práctica diaria requiere que los oftalmólogos y el personal técnico estén adecuadamente formados para utilizar estas tecnologías de manera efectiva. Esto implica un esfuerzo continuo en educación y formación profesional, que debe ser considerado como una inversión a largo plazo en la calidad del servicio médico.

Desde el punto de vista ético y legal, el uso de la IA también plantea importantes preguntas. La privacidad y seguridad de los datos del paciente son una preocupación constante, especialmente cuando se manejan grandes volúmenes de información sensible. Los sistemas de IA deben diseñarse y utilizarse de manera que garanticen la protección de los datos personales, cumpliendo con las regulaciones nacionales e internacionales sobre privacidad. Además, la responsabilidad legal relacionada con los diagnósticos asistidos por IA todavía está en un área a desarrollar, lo que requiere un marco legal claro para proteger tanto a pacientes como a profesionales.

A pesar de estos desafíos, los beneficios de la integración de la IA en la oftalmología superan ampliamente las dificultades.

¹ Doctor en Medicina.

Centro de Oftalmología Abreu.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de La Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

La posibilidad de realizar diagnósticos más precisos y tempranos, la optimización de los tiempos clínicos y la mejora en la calidad de la atención son solo algunos de los aspectos que justifican la adopción de esta tecnología. Además, la IA puede desempeñar un papel crucial en la investigación oftalmológica, facilitando el análisis de grandes conjuntos de datos para descubrir nuevas tendencias y tratamientos potenciales.

En conclusión, la inteligencia artificial está definiendo el futuro de la oftalmología,

ofreciendo herramientas importantes para mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades oculares. Mientras que los desafíos son considerables, la dirección hacia la que se mueve la oftalmología con la ayuda de la IA claramente apunta hacia una mejora en la atención al paciente y una mayor eficiencia en la práctica médica. Es necesario que la comunidad oftalmológica continúe adaptándose a estas nuevas tecnologías, garantizando que maximicen sus beneficios mientras se minimizan los riesgos asociados.

FE DE ERRATAS

En los archivos número 34 de la revista SCO publicados en 2023 procedemos a comunicar las siguientes fes de erratas quedando correctamente publicados como siguen a continuación los siguientes casos clínicos:

Caso Clínicos archivos n.º 34 (2023)

TRATAMIENTO CON TERAPIA FOTODINAMICA DE DOBLE FLUENCIA DEL HEMANGIOMA COROIDEO CIRCUNSCRITO

Sara Rodríguez Marrero, Nisamar Betancor Caro, Hugo E. Tapia Quijada, Sandra Gómez Perera, Carla Arteaga Henríquez, María S. Alva Teza

Por qué somos número 1



LUMENIS

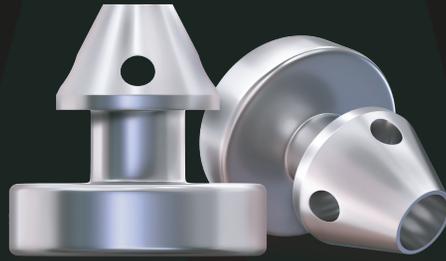
- Conocer en profundidad todas las temáticas relacionadas con la actividad realizada.
- Innovar y aportar nuevos conceptos.
- Compromiso y constancia sin ceder ante las circunstancias o las adversidades.
- Mucho tiempo de dedicación.

l'acuité
Para tus Ojos

Teléfono 910 697 453 | Email info@lacuite.com
Más información en www.lacuite.com



iStent
inject® w



EFICAZ PREDECIBLE PROBADO

INTERVENCIÓN TEMPRANA CON ISTENT INJECT® W RETRASANDO LA PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA¹⁻⁸

81%

DE LOS PACIENTES POR
DEBAJO DE 15MMHG
A 5 AÑOS²

97%

DE 778 PACIENTES
INTERVENIDOS CON UN
PROCEDIMIENTO AISLADO
CON ISTENT INJECT NO
NECESITARON NINGUNA
INTERVENCIÓN
SECUNDARIA
(META ANÁLISIS)⁶

40+

MÁS DE 40 PUBLICACIONES
DEMUSTRAN QUE LA
TECNOLOGÍA ISTENT
PROTEGE CONTRA LA
PÉRDIDA DEL CAMPO
VISUAL[†]

† Datos de archivo.
1. Berdahl, J., Voskanyan, L., Myers, J. S., Katz, L. J., & Samuelson, T. W. (2020). iStent inject trabecular micro-bypass stents with topical prostaglandin as stand-alone treatment for open-angle glaucoma: 4-year outcomes. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 48(6), 767-774. 2. Hengeler, Fritz H., Gerd U. Auffarth, and Ina Conrad-Hengeler. "iStent inject Trabecular Micro-Bypass with or Without Cataract Surgery Yields Sustained 5-Year Glaucoma Control." *Advances in Therapy* (2022): 1-15. 3. Ferguson, Tanner J., et al. "iStent trabecular micro-bypass stent implantation with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma: 6-year outcomes." *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ) 14 (2020): 1859. 4. Ziaei, Hadi, and Leon Au. "Manchester iStent study: long-term 7-year outcomes." *Eye* 35.8 (2021): 2277-2282. 5. Salimi, Ali, Harrison Watt, and Paul Harasymowicz. "Long-term outcomes of two first-generation trabecular micro-bypass stents (iStent) with phacoemulsification in primary open-angle glaucoma: eight-year results." *Eye and Vision* 8.1 (2021): 1-12. *Consistent cohort. 6. Healey, Paul R., et al. "Standalone iStent trabecular micro-bypass glaucoma surgery: A systematic review and meta-analysis." *Journal of Glaucoma* 30.7 (2021): 606-620. 7. Samuelson TW, on behalf of the iStent inject Pivotal Trial Study Team. Three-Year Effectiveness and Safety of 2nd-Generation Trabecular Micro-Bypass (iStent inject). Paper at the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology (AAO). Virtual Meeting: November 13-15 2020. 8. Samuelson, Thomas W., et al. "Prospective, randomized, controlled pivotal trial of an ab interno implanted trabecular micro-bypass in primary open-angle glaucoma and cataract: two-year results." *Ophthalmology* 126.6 (2019): 811-821.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SOBRE iStent inject® W

INDICACIONES DE USO: El iStent inject W está pensado para reducir la presión intraocular de manera segura y eficaz en pacientes a los que se ha diagnosticado glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario. El iStent inject W permite implantar dos (2) stents en un solo paso a través de una única incisión. El implante está diseñado para abrir, por medio del stent, un conducto a través de la malla trabecular que facilita el flujo saliente y la posterior reducción de la presión intraocular. El dispositivo es seguro y eficaz cuando se implanta de forma conjunta con una cirugía de cataratas en pacientes que requieren una reducción de la presión intraocular o se beneficiarán de la disminución de la medicación para el glaucoma. También puede implantarse en pacientes que siguen teniendo una presión intraocular elevada a pesar del tratamiento farmacológico previo y la cirugía de glaucoma convencional. **CONTRAINDICACIONES:** El sistema iStent inject W está contraindicado en las siguientes circunstancias o condiciones: • En ojos con glaucoma primario de ángulo cerrado o glaucoma secundario de ángulo cerrado, incluido el glaucoma neovascular, pues no debe esperarse que el dispositivo funcione en tales situaciones. • En pacientes con tumor retrolinial, enfermedad ocular tiroidea, síndrome de Sturge-Weber o cualquier otro tipo de trastorno que pueda causar presión venosa episcleral elevada. **ADVERTENCIAS / PRECAUCIONES:** • Solo bajo prescripción médica. • Este dispositivo no se ha estudiado en pacientes con glaucoma uveítico. • No usar el dispositivo si se ha abierto la tapa de Tyvek® o si el envase parece dañado. En tales casos, la esterilidad del dispositivo podría estar comprometida. • Dado que algunos componentes del inyector (como el manguito de inserción y el trocar) están afilados, deberá tenerse cuidado para sujetarlo por el cuerpo. Deseche el dispositivo en un contenedor para productos cortopunzantes. • iStent inject W es MR-Conditional (esto es, seguro para estudios de resonancia magnética bajo ciertas condiciones); véase la información sobre resonancia magnética a continuación. • El médico deberá formarse antes del uso del sistema iStent inject W. • No reutilice el o los stents ni el inyector, pues ello podría provocar infección o inflamación intraocular, así como aparición de potenciales acontecimientos adversos posoperatorios, como se muestra a continuación de "Complicaciones potenciales". • No existen problemas de compatibilidad conocidos con el iStent inject W ni con otros dispositivos intraquirúrgicos (como los viscoelásticos) o medicación para el glaucoma. • El producto y el envase no usados pueden desecharse siguiendo los procedimientos del centro. Los productos sanitarios implantados y los productos contaminados deben desecharse como residuos médicos. • El cirujano debe monitorizar al paciente en el posoperatorio para el correcto mantenimiento de la presión intraocular. Si la presión intraocular no se conserva adecuadamente tras la cirugía, el cirujano deberá considerar un régimen de tratamiento adecuado para reducir la presión intraocular. • Debe informarse a los pacientes de que la colocación de los stents, sin cirugía de cataratas concomitante en pacientes con lentes fáquicas, puede acelerar la formación o la progresión de las cataratas. **ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:** Consulte las Instrucciones de uso para obtener más información sobre acontecimientos adversos. **PRECAUCIÓN:** Consulte la etiqueta de las Instrucciones de uso para ver una lista completa de contraindicaciones, advertencias y acontecimientos adversos. Glaukos®, iStent®, iStent inject® e iStent inject® W son marcas comerciales registradas de Glaukos Corporation.

Todos los derechos reservados. ©2024. PM-ES-0104

CE
2797

TMB®
TRABECULAR MICRO-BYPASS

GLAUKOS®
TRANSFORMING VISION