

# Archivos Argentinos de Oftalmología

N ° 8 - Mayo, 2017



El artista Arnoldo Moglione (1891-1979).  
Las ilustraciones en la oftalmología de Buenos Aires

- El ambiente enriquecido como estrategia de protección de la retina frente al daño isquémico
- Efecto fototóxico del uso tópico de fluoroquinolonas previo al Cross-linking corneal en un modelo murino
- Evolución y resultados del switch terapéutico entre Bevacizumab y Aflibercept en pacientes con Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE)
- Una lesión corneal en un ojo induce inflamación en la mucosa conjuntival del otro ojo mediante un mecanismo neurogénico que involucra sustancia P
- Evaluación, seguridad y eficacia del dispositivo de drenaje coroideo Star Flo™ para disminuir la presión ocular versus trabeculectomía con 5 Fluorouracilo Intraoperatorio
- Comparación de espesor corneal central, obtenido con Pentacam, microscopía especular, OCT de cámara anterior y paquimetría ultrasónica
- Spider Eyes. Termocoagulador vascular
- Sífilis ocular, a propósito de un caso
- Melanosis primaria adquirida: correlación de la microscopía confocal con la histopatología
- Cráter foveal
- Marea roja
- Papilopatía diabética en la infancia: un desafío diagnóstico



**Para el Tratamiento  
del Glaucoma**

**Sin BAK**  
**Sin cadena  
de frío**

# **LOUTEN** **EMULSION**

Latanoprost 0,005%

**PODER EN UNA SOLA GOTTA,  
SIN BAK Y SIN CADENA DE FRIO**

## **TECNOLOGIA EN NANOPARTICULAS**

- Mejor **tolerabilidad y confort.**
- Facilita la **adherencia al tratamiento.**
- Evita los **inconvenientes** de la cadena de frío.



Cómodo envase multidosis.

Gotero de fácil administración.

Sin necesidad de agitar el producto.

Excelente uniformidad de dosis  
durante toda la vida útil.

Rp./

*Louten  
Emulsión*

**Poen**

Trayectoria y  
Visión de Futuro

# VEA A LA PERSONA DETRÁS DEL OJO



## GANE VISION

con un tratamiento  
efectivo. <sup>1,7,9,9</sup>

## GANE CONTROL

dirigido a múltiples  
mediadores inflamatorios,  
reduce ERC. <sup>1,8,10,11,12,13</sup>

## GANE TIEMPO

disfrute de meses  
y no semanas entre  
inyecciones. <sup>1,14,15</sup>

## ES TIEMPO DE VER LA DIFERENCIA CON OZURDEX<sup>®</sup>



**REFERENCIAS:** 1. Boyer D, et al. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904–1914. 2. Medeiros M, et al. *Ophthalmologica* 2014; 231(3): 141–6. DOI: 10.1159/000356413. 3. Guigou S, et al. *J Fr Ophthalmol*. 2014; 37(6): 480–85. 4. Escobar-Barranco JJ, et al. *Ophthalmologica* 2015; 233: 176–185. 5. Chhablani J, et al. *Eye* 2016; 30: 426–430. 6. Matonti F, et al. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 454–459. 7. Udaondo P, et al. e-poster (PO213) presented at AAO, 2013, October 23–26, Seattle, WA. 8. Maklós A, et al. *Retina* 2016; 0: 1–8. 9. Gilles M, et al. *Ophthalmology* 2014; 121: 2473–2481. 10. Holekamp N. *Retina Today* 2015. Available at [http://retinatoday.com/pdfs/0415RT\\_Cover\\_Holekamp.pdf](http://retinatoday.com/pdfs/0415RT_Cover_Holekamp.pdf) (last accessed February 2017). 11. Campochiaro P, et al. *American Journal of Ophthalmology* 2016; 168: 13–23. 12. Boyer DS. The pathophysiology of macular edema. Supplement to *Retina Today*, September 2011:4–7. 13. Ranchod T, et al. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4: 101–107. 14. Mitchell P, et al. *Ophthalmology*. 2011;118: 615–25. 15. Brown D, et al. *Ophthalmology* 2013; 120: 2013–2022.

**OZURDEX<sup>™</sup>** - DEXAMETASONA 0,7 mg/dosis - implante biodegradable para inyección oftálmica intravítrea - Industria Irlandesa Venta bajo receta - **COMPOSICIÓN:** Cada implante intravítrea biodegradable contiene: Dexametasona 0,7 mg. **ACCION TERAPEUTICA:** Antiinflamatorio. Código ATC: S01B A01. **INDICACIONES:** OZURDEX<sup>™</sup> (implante biodegradable de dexametasona) contiene un corticosteroide indicado para el tratamiento de pacientes adultos del edema macular luego de oclusión de rama de la vena central de la retina (BRVO) u oclusión de la vena central de la retina (CRVO), el tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta al segmento posterior del ojo y el tratamiento del edema macular diabético. **POSOLOGIA:** Producto para inyección oftálmica intravítrea únicamente. La administración de OZURDEX<sup>™</sup> está recomendada cuando hay evidencia de edema macular o permeabilidad vascular en la mácula. **PRESENTACION:** Aplicador plástico de un solo uso conteniendo un implante biodegradable de 0,7 mg de dexametasona y provisto en un blíster de aluminio. **Conservación:** Mantener a temperatura ambiente controlada (15°C - 30°C). **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE:** 0-800-999-630. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. N° de certificado: 56234. Elaborado por Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport Co. Mayo - Irlanda. Importado y Distribuido por Allergan Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires. Dirección Técnica: Marcelo Carlos Ostrower - Farmacéutico - Última revisión autorizada del prospecto: Marzo 2015.

## SUMARIO

### 1. Editoriales | Págs. 5 y 6

### 2. Artículo de interés

Trabajo original de investigación histórica.  
El artista Arnoldo Moglione (1891-1979).  
Las ilustraciones en la oftalmología de  
Buenos Aires | **Pág. 8**

### 3. Trabajos libres

**N° 1.** El ambiente enriquecido como  
estrategia de protección de la retina frente al  
daño isquémico | **Pág. 20**

**N° 2.** Efecto fototóxico del uso tópico de  
fluoroquinolonas previo al Cross-linking  
corneal en un modelo murino | **Pág. 40**

**N° 3.** Evolución y resultados del switch  
terapéutico entre Bevacizumab y Aflibercept  
en pacientes con Degeneración Macular  
Relacionada a la Edad (DMRE) | **Pág. 50**

**N° 4.** Una lesión corneal en un ojo induce  
inflamación en la mucosa conjuntival del otro  
ojo mediante un mecanismo neurogénico  
que involucra sustancia P | **Pág. 58**

**N° 5.** Evaluación, seguridad y eficacia del  
dispositivo de drenaje coroideo Star Flo™  
(Star Flo Istar Medical) para disminuir la  
presión ocular versus trabeculectomía con 5  
Fluorouracilo Intraoperatorio | **Pág. 64**

**N° 6.** Comparación de espesor corneal  
central, obtenido con Pentacam, microscopía  
especular, OCT de cámara anterior y  
paquimetría ultrasónica | **Pág. 76**

**N° 7.** Spider Eyes. Termocoagulador vascular  
| **Pág. 81**

### 4. Comunicación breve

**N° 1.** Sífilis ocular, a propósito de un caso |  
**Pág. 87**

**N° 2.** Melanosis primaria adquirida:  
correlación de la microscopía confocal con la  
histopatología | **Pág. 90**

### Iconografías

**N° 1.** Cráter foveal | **Pág. 94**

**N° 2.** Marea roja | **Pág. 95**

### Revisión sistemática

**N° 1.** Papilopatía diabética en la infancia:  
un desafío diagnóstico | **Pág. 96**

## Archivos Argentinos de Oftalmología N° 8 Mayo, 2017

**Director:** Dr. Arturo Alezzandrini  
**Editores:** Dr. Julio Fernández Mendy  
(Segmento Anterior) - Dr. Patricio Schlottmann  
(Segmento Posterior) - Dr. Jorge Premoli  
(Oculoplastia, Orbita y Vías Lagrimales)  
**Secretaría de Redacción:** Dra. Paula Serraino

### Consejo Editorial Nacional

Dr. Joaquín Bafalluy  
Dra. María José Cosentino  
Dr. Alejandro Coussio  
Dr. Martín Charles  
Dr. Leonardo D'Alessandro  
Dra. Mariana De Virgilis  
Dr. Nicolás Fernández Meijide  
Dr. Pablo Javier Franco  
Dr. Ramón Galmarini  
Dra. Carolina Gentile  
Dra. Rosana Gerometta  
Dr. Guillermo Iribarren  
Dr. Fabian Lerner  
Dr. José Luna Pinto  
Dr. Fernando Mayorga  
Dr. Alejo Peyret  
Dr. Rafael Tissera  
Dr. Daniel Weil

### Consejo Editorial Internacional

Dr. Fernando Arévalo (EEUU)  
Dr. José Manuel Benitez del Castillo (España)  
Dra. María Berrocal (Puerto Rico, EEUU)  
Dr. Virgilio Centurión (Brasil)  
Dr. Julián García Feijóo (España)  
Dr. Andre Gómez (Brasil)  
Dr. José Manuel Larrosa (España)  
Dr. Mauricio Maia (Brasil)  
Dr. Eugenio Maul (Chile)  
Dr. José María Martínez de la Casa (España)  
Dra. Andrea Molinari (Ecuador)  
Dr. Virgilio Morales Canton (México)  
Dra. Cristina Muccioli (Brasil)  
Dr. Dino Natteri (Perú)  
Dr. Luis Pablo (España)  
Dr. Víctor Pérez (USA)  
Dr. José Antonio Roca (Perú)  
Dr. Francisco Rodríguez (Colombia)  
Dr. Remo Susana (Brasil)  
Dr. José Luis Tobilla Canal (México)  
Dra. Alejandra Valenzuela (Chile)  
Dr. Eduardo Viteri (Ecuador)  
Dr. Lihteh Wu (Costa Rica)

### Comité Ejecutivo SAO (2017-2018)

**Presidente:** Dr. Ramón Galmarini  
**Vicepresidente:** Dr. Arturo Alezzandrini  
**Secretario:** Dr. Eduardo Jorge Premoli  
**Tesorero:** Dr. Julio Fernández Mendy  
**Secretario de Actas:** Dr. Alejo Peyret  
**Vocales:** Dr. Leonardo Fernández Irigaray,  
Dr. Gustavo Galperin  
ISSN: 2362-4736

Las reglas para publicar en Archivos Argentinos de Oftalmología están disponibles en [www.sao.org.ar](http://www.sao.org.ar)  
Esta publicación es propiedad de la Sociedad Argentina de Oftalmología.

Propiedad Intelectual Nro. 5208155

Viamonte 1465 Piso 7°

Tel: (54 11) 4373-8826/27

#### Imprenta:

Help Group SRL [www.hgprint.com.ar](http://www.hgprint.com.ar)

2000 ejemplares

#### Edición y diseño editorial:

Dolores Romera | [dolores.romera@gmail.com](mailto:dolores.romera@gmail.com)

## EDITORIAL

Estimados socios:

Como ya es de público conocimiento, la primera revista de Oftalmología de Sudamérica, la *Revista Argentina de Oftalmología Práctica*, fue creada en 1883 por el Prof. Dr. Pedro Lagleyze. Posteriormente, en 1925, el Prof. Dr. Raúl Argañaraz fundó la revista *Archivos de Oftalmología de Buenos Aires*, que se transformó con el correr del tiempo en una de las revistas referentes de Latinoamérica para la publicación de trabajos científicos, e incluso estuvo indexada en Medicus y Medline entre los años 1965 y 1971.

En 2014, tras una década atravesada por situaciones adversas a nivel nacional que llevaron a la tradicional revista *Archivos de Oftalmología de Buenos Aires* al olvido, las autoridades de la Sociedad Argentina de Oftalmología decidieron relanzar la revista oficial de nuestra Sociedad creando *Archivos Argentinos de Oftalmología*. Hasta diciembre de 2016 se realizaron siete exitosas ediciones y, en esta oportunidad, es a nosotros a quienes nos toca asumir la dirección de la revista a partir del octavo número.

Como vicepresidente de la Sociedad Argentina de Oftalmología, tendré el honor de dirigir la revista entre los años 2017 y 2018, de acuerdo a lo establecido en nuestros estatutos. Me acompañarán como editores los Dres. Julio Fernández Mendy, Jorge Eduardo Prémoli, Patricio Schlottmann y Paula Serraino como secretaria de redacción. A su vez, hemos renovado el Consejo Editor Nacional e Internacional, a fin de darle a la publicación mayor jerarquía y amplitud dentro de las subespecialidades de la Oftalmología.

Como expresó el Dr. Ramón Galmarini en su última editorial, esperamos junto con él y todo nuestro equipo cumplir con los objetivos principales de esta revista. Nuestra intención es lograr que nuestros Archivos continúen siendo el fuero de discusión científica más importante del país y, a su vez, garantizar la total libertad de opinión y expresión.

Por último, y a sabiendas de que este número se entregará durante el Congreso Conjunto de Oftalmología, no quiero dejar de expresar mi inmensa alegría por el cumplimiento del primer objetivo planteado al inicio de la gestión en 2015 en donde nos propusimos renovar la SAO y unir a la Oftalmología Argentina. A mi entender, el presente Congreso es la prueba más concluyente de que lo hemos logrado.

Un cordial saludo,



**Dr. Arturo Alezzandrini**

*Director de Archivos Argentinos de Oftalmología*

## EDITORIAL

Estimados socios:

Comienza un nuevo período en la Sociedad Argentina de Oftalmología, una nueva Comisión Directiva dirigirá los destinos de nuestra querida SAO durante el Bienio 2017-2018 y tengo el enorme orgullo y la gran responsabilidad de presidirla. Esta Comisión Directiva está conformada por un grupo de amigos con trayectoria académica y dirigencial, independencia intelectual y compromiso con la oftalmología argentina, los Dres. Arturo Alezzandrini, Eduardo Jorge Premoli, Julio Fernández Mendy, Alejo Peyret, Gustavo Galperin, Leonardo Fernández Irigaray, Marta Zelter y Eduardo Soraide Duran, a los que les agradezco su participación, trabajo y fundamentalmente su confianza.

Esta Comisión Directiva formó un “equipo” que se trazó objetivos, algunos fáciles y otros no tanto, pero todos con la idea de RENOVACIÓN y modernización de esta Sociedad y de UNIÓN de la Oftalmología Argentina. Comenzamos en el período anterior bajo la presidencia del Dr. Alejandro Coussio y continuamos ahora con la EDUCACIÓN MÉDICA como destino final de proyectos y realidades.

Sin ninguna duda esta Revista *Archivos Argentinos de Oftalmología* es uno de los medios principales para la realización de nuestros objetivos educativos y de crecimiento societario además de un patrimonio insustituible de la SAO.

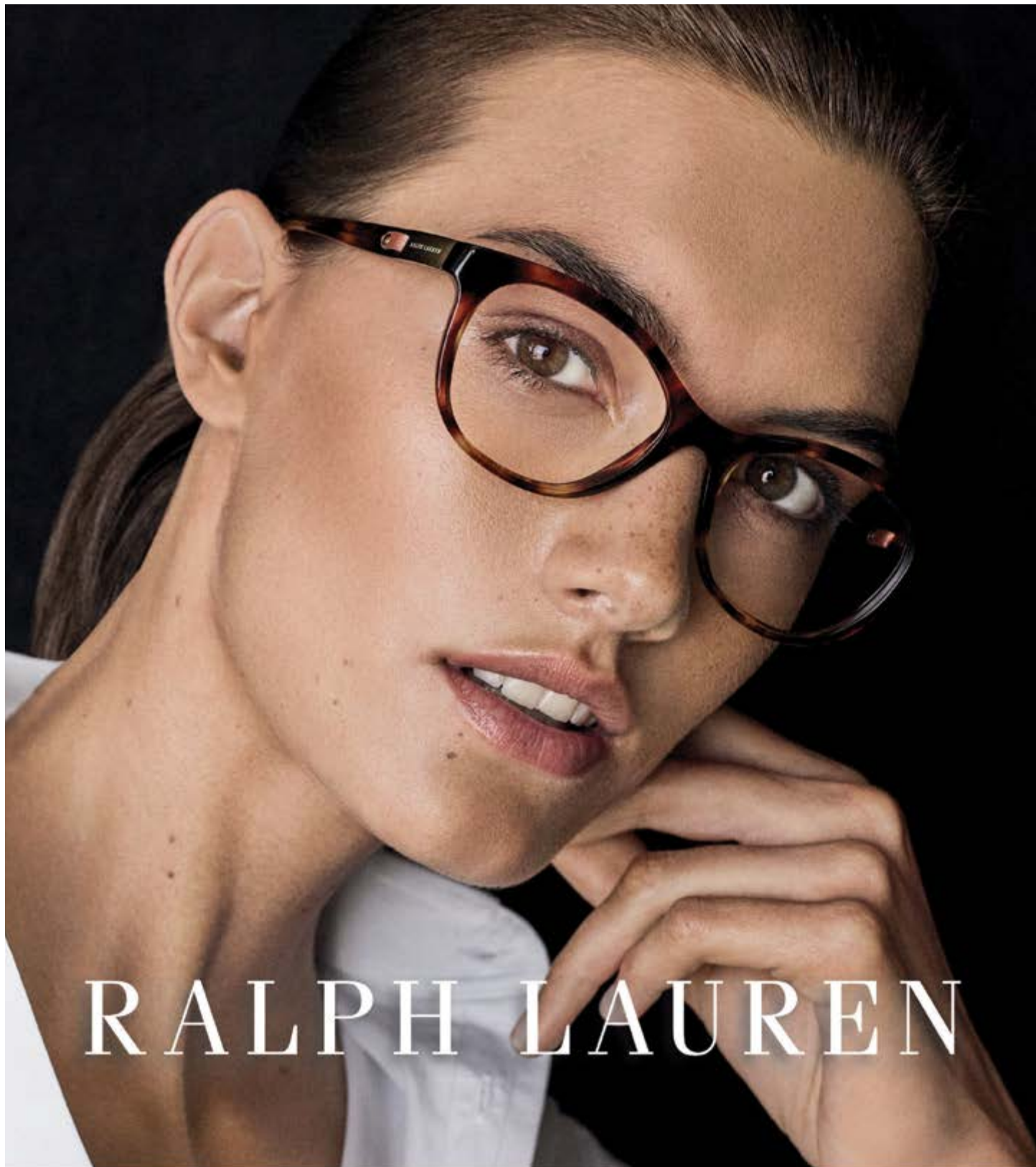
La formación de los jóvenes, la actualización de todos los oftalmólogos del país, la accesibilidad a la educación médica continua, la ampliación de los canales de comunicación y el incentivo a la participación académica y científica de los miembros de esta sociedad forman parte del desafío educativo. Algunas de las acciones que lleva adelante la SAO para cumplir con estos objetivos son: Carrera de Médico Especialista UBA-SAO, Carrera de Médico Especialista a distancia, Cursos de Actualización, Cursos One Day de los viernes, Ateneos Interhospitalarios y sesiones científicas de los terceros miércoles, SAO FEDERAL, SAO JOVEN, programa ONE de la Academia Americana, la comunicación vía Streaming, página Web, y por supuesto el Congreso Anual de Perfeccionamiento que este año, y para beneplácito de todos, se llama Congreso Conjunto al realizarlo con el Consejo Argentino de Oftalmología. Espero sinceramente que este Congreso Conjunto 2017 sea el primero de muchos y permita la unión institucional de toda la oftalmología argentina lo que sin duda redundará en crecimiento y bienestar de toda nuestra comunidad.

Por último, quiero invitar y convocar a todos los oftalmólogos argentinos a ser parte de esta gran Sociedad, que se renovó y modernizó para que sus socios estén orgullosos de pertenecer, la antiquísima y reconocida Sociedad Argentina de Oftalmología.



**Dr. Ramón Galmarini**

*Presidente de la SAO (Bienio 2017-2018)*



RALPH LAUREN

PFÖRTNER  
CONTACTOLOGÍA - ÓPTICA

M O D A   A U D A Z   Y   E L E G A N T E

Casa Central: Av. Pueyrredón 1706 - C1119ACN Bs. As. - Tel.: (54-11) 4827-8600 - Fax: (54-11) 4827-8615  
info@pfortner.com - www.pfortner.com y Centros de Atención Cornealent. Consulte a su oftalmólogo.

Trabajo original de investigación histórica

# El artista Arnol­do Moglione (1891-1979). Las ilustraciones en la oftalmología de Buenos Aires

---

**Autor:**

Dr. Ricardo D. Wainsztein  
Médico oftalmólogo

---

Instituto de la Visión - Marcelo T. de Alvear 2261 (1122) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
ricwains@gmail.com

*El autor no tiene intereses comerciales*

---



## Resumen

### Objetivo

Investigar la vida y obra de Arnol­do Moglione (1891-1979), artista plástico que desempeñó una labor importante como ilustrador médico en oftalmología.

### Método

Se consultaron fuentes bibliográficas que comprendieron enciclopedias, diccionarios, libros y revistas oftalmológicas nacionales y extranjeras, y bases de datos. Se contó con la colaboración de museos de oftalmología y bibliotecas del extran-

jero. Pudimos localizar a los familiares del artista, quienes brindaron información importante para profundizar y completar la investigación.

### Conclusión

La tecnología de imágenes ha facilitado enormemente la documentación gráfica de los casos clínicos en oftalmología. No obstante, creemos pertinente resaltar la tarea desempeñada —antaño y hogaño— por los ilustradores médicos, especialmente en Oftalmología.

Palabras clave: Moglione, historia de la oftalmología, ilustrador, artista, medalla, pintura, Lagleyze, Von Hippel, acuarela.



Figura 1: Medalla de la Sociedad Argentina de Oftalmología

### Abstract

#### Objective

To research the life and career in the arts of Arnoldo Moglione (1891-1979), who had a prominent role as a medical illustrator in Ophthalmology.

#### Method

We searched many bibliographic sources, that included encyclopedias, dictionaries, ophthalmological books and journals —national and foreign— and databases. We received the help of museums of Ophthalmology and overseas libraries. We found relatives of the artist, who provided important information to deepen and complete the research.

#### Conclusion

Image technology has greatly simplified the graphical documentation of clinical cases in Ophthalmology. However, we believe it is important to highlight the relevant role played by medical illustrators, both in the past and today, specially in Ophthalmology.

Keywords: Moglione, history of ophthalmology, illustrator, artist, medal, painting, Lagleyze, Von Hippel, watercolor

### Introducción

El 9 de setiembre de 2011, en el Alvear Palace Hotel se llevó a cabo la *Jornada 90 años de la Sociedad Argentina de Oftalmología*. Durante su transcurso, expusimos de una manera resumida la historia de la SAO. Su versión completa fue publicada en junio de 2016 <sup>1</sup>.

Dicha investigación histórica incluyó la revisión de numerosas publicaciones. También solicitamos la colaboración del recordado y valioso *Museum Oculorum Primum*, acreditado por la UNESCO, y fundado por el Dr. Humberto Argentino Pérez. Entre otras medallas, se nos permitió fotografiar una otorgada por la SAO al mismo Dr. Pérez. La medalla no tiene fecha, ni cita el motivo de su emisión (figura 1). La bella figura alegórica en su anverso nos llamó la atención. Se trata de una pieza acuñada por el establecimiento más importante que hubo en nuestro medio en dicho rubro, Casa Piana, fundada en 1884 por los grabadores italianos Juan Gottuzzo y Domingo Terrarossa, a la cual se incorporaría luego José Francisco Piana. Casa Piana cerró sus puertas a fines de la década de 1990, con gran repercusión en los medios periodísticos. Al tiempo, rescatamos del olvido el *Boletín de la Sociedad Argentina de Oftalmología*, conservado en la Biblioteca Nacional, que se editó entre los años 1945 y 1950. Las tapas de cada número reproducían la misma figura de la mujer al pie de un

# BOLETIN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE OFTALMOLOGIA



Año I

Octubre de 1947

Núm. 7

Figura 2: Tapa del Boletín de la Sociedad Argentina de Oftalmología (1947-1950).

árbol, pero habiéndole vestido con gruesos trazos la mitad inferior de su cuerpo. La ilustración estaba firmada por "A. Moglione" (figura 2).

A posteriori, nos hallamos frente al diploma que le era conferido a los miembros titulares o adherentes de la SAO firmado por los Dres. Jorge Malbrán (presidente de la SAO, bienio 1951-1952) y José María Roveda (secretario) (figura 3). Nos sorprendió el clásico diseño, que incluía a esa figura en todo detalle, junto a otros ornamentos. El lema en la copa del árbol reza: "Luz es vida". El sol, representado por un ojo, ilumina la escena. A cada lado del nombre de la SAO, se aprecia una mujer sosteniendo una lámpara de aceite encendida, que simboliza la luz que ilumina a los justos, a los sabios, y

representa los valores positivos. En la parte inferior del diploma, se ubica un "búho de Atenea" o "búho de Minerva" -la diosa de la sabiduría- como símbolo de la erudición y perspicacia, posado sobre un libro abierto que muestra un ojo en una de sus páginas. El diploma fue impreso en la ya desaparecida gran casa Editorial Jacobo Peuser. Nuevamente, el dibujo llevaba la firma de su autor. A partir de allí, comenzó nuestra investigación para conocer la vida y obra del artista: el Sr. Arnoldo Moglione.

## Primeros indicios

Los primeros datos los obtuvimos de la escueta referencia del *Diccionario de Artistas Plásticos*

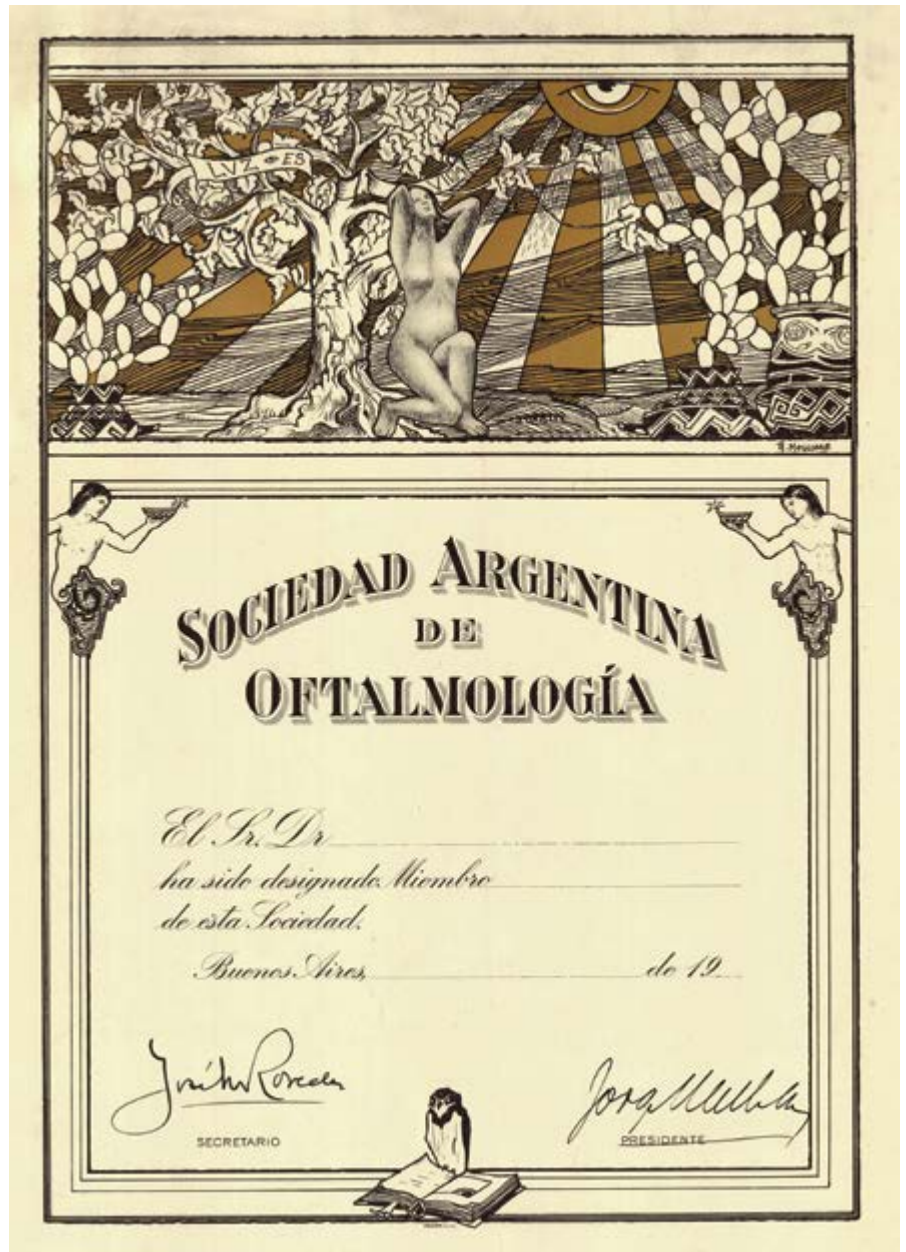


Figura 3: Diploma de Miembro de la SAO (ca. 1951-1952)

de Argentina <sup>2</sup>. Nos sorprendió la siguiente frase: “Desempeña un cargo artístico en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires”. La *Enciclopedia del Arte en América* era aún más sucinta, y omitía esta oración <sup>3</sup>.

### Menciones laudatorias

A medida que íbamos consultando las fuentes bibliográficas, nos encontrábamos con menciones encomiásticas referidas al Sr. Moglione. En 1930 los Dres P. Tesone y L. Samengo, de la Cátedra de Otorrinolaringología del Profesor Dr. Eliseo V. Segura, del Hospital de Clínicas de la UBA, afirmaban: “...hemos diseñado muy aproximadamente

estas reproducciones fielmente tomadas del natural gracias al elocuente pincel del Sr. A. Moglione, bibliotecario del Servicio de Oftalmología del Prof. Argañaraz, a quien tanto aplaudimos y agradecemos su tan útil contribución” <sup>4</sup>. En 1931, el Dr. Benito Just Tiscornia, en su tesis de doctorado, expresaba: “...la preciosa colaboración de...A. Moglione, que ha sido el intérprete fiel de las manifestaciones de la enfermedad de Hansen” y “La fotografía del fondo de ojo que yo personalmente saqué y la visión coloreada que hizo nuestro dibujante Moglione, pone de relieve la lesión” <sup>5</sup>. En el prólogo de la segunda edición (1932) de su clásico *Manual Práctico de Oftalmología*, el Dr. Argañaraz manifestaba: “las figuras en colores agregadas al



Figura 4: Arnaldo Moglione (ca. 1923).

texto serán, sin duda, de un valioso auxilio para el estudiante; casi todas son originales, y fueron tomadas directamente por el señor Moglione, del servicio de la cátedra”<sup>6</sup>.

En el Congreso Mundial de Oftalmología de 1933 en Madrid, el Dr. Justo Lijó Pavía relataba en su trabajo sobre las *cromoretinografías*: “por mi parte, hace siete años que pedí al pintor de la cátedra del Profesor Argañaraz, Sr. Moglione, que reprodujera el fondo de ojo de un desprendimiento de retina espontáneamente reaplicado; cuando me dió su trabajo, observé, como ustedes, este anillo circumpapilar verde, *anillo que ninguno de los oculistas, incluso el que habla, había visto*. Hoy, habituado a la idea de las modificaciones del color oftalmoscópico, las aprecio correctamente, y la placa autocromática las confirma...”<sup>7</sup>.

Estos elogios estimularon aún más nuestro interés en el artista.

## Una búsqueda prolongada

Periódicamente, a lo largo de cinco años, obteníamos datos aislados sobre la obra del artista. Hasta que hallamos un trabajo académico realizado por el fotógrafo y Prof. José Maximiliano Oro —de la ciudad de Córdoba— sobre la colección fotográfica de la obra de Moglione. Gracias a los buenos oficios de la Prof. Lic. Andrea Chame, de la Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad de Buenos Aires, pudimos contactar al Sr. Oro, nieto de Arnaldo Moglione, que junto con su madre (artista y profesora) nos brindaron los complementos biográficos y de su obra, sus fotografías, y un original de sus trabajos oftalmológicos.

## Reseña biográfica

Dibujante, pintor, ceramista, escenógrafo, actor e ilustrador médico.

Arnaldo Moglione nació en Montevideo el 26 de diciembre de 1891 (los libros dicen 1892), hijo de Miguel Moglione y Virginia Rebay<sup>8</sup>. Llegó a la Argentina en 1899, optando por la ciudadanía en 1932 (los libros dicen 1923). En 1929 contrajo matrimonio con la Sra. María Concepción Ruda, con quien tuvo una hija, la Sra. María Cristina Virginia Moglione, madre del Sr. Oro. Vivieron en la Ciudad de Buenos Aires, y luego se mudaron a Mar del Plata en 1962, y a Córdoba en 1977.

Moglione ingresó a la Academia Nacional de Bellas Artes en 1909. De 1918 a 1923 realizó diversos viajes por América del Sur. En la década de 1920 fue escenógrafo en el Teatro Colón, trabajando con el maestro Armando Coli, quien había llegado de Italia en 1908 a Buenos Aires, contratado para realizar la escenografía de la ópera *Aída*, que inauguró el Teatro el 25 de mayo de 1908.

Su amplia vocación por las artes también la puso de manifiesto como actor teatral, participando en obras junto a artistas como Roberto Casseaux, Pierina Dealessi, Olinda Bozán y Enrique Serrano<sup>9</sup>. Desde 1925 hasta 1945 trabajó en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires (UBA), en la cátedra de oftalmología como pintor, archivero y bibliotecario (figura 4). Como hemos visto en el caso del trabajo sobre angiomas en otorrinolaringología, realizaba tareas para otras cátedras que lo solicitaban, por ejemplo, para el Dr. Juan Layera (otorrinolaringólogo) o el Dr. Oscar Ivanisovich, reconocido cirujano. Además de ilustrador

médico, Moglione pintaba prótesis oculares, según nos comentó su hija.

Sería imposible enumerar a todos los médicos oftalmólogos que ilustraron sus trabajos con las obras de Moglione, pero mencionaremos a los Dres. Raúl Argañaraz, Ernesto Bernasconi Cramer, José Sená, Dra. Paulina Satanowsky de Neumann, Boris Malamud, Günther Von Grolman y Baudilio Courtis. También lo hizo para el profesor extraordinario de la Cátedra de Oftalmología de la UBA, el Dr. Héctor Rebay (figura 5), que era su primo hermano. El profesor Rebay falleció a los 50 años, el 26 de febrero de 1941, mientras vacacionaba en Córdoba. Los obituarios expresaron el gran afecto que le tenían sus colegas <sup>10</sup>.

Arnoldo Moglione expuso sus obras en el Salón Nacional de Bellas Artes en 1945, 1948 y 1951. En Buenos Aires, lo hizo en el Banco Municipal (1939), el Club del Progreso (1940) y en el Círculo de Bellas Artes (1941).

Ya desde Mar del Plata, sus obras participaron de muestras en la Escuela Municipal de Bellas Artes (1969, 1970), Salón de Arte de Ayacucho (1963,1964), Galería Kaperotxipi de Mar del Plata (1964-1969; 1971-1973), en los Hoteles Hermitage y Tourbillon, Colegio de Escribanos (1972) y Galería Rubinstein (1965-1973). En Mendoza lo hizo en la Galería Genesy (1970-1971). A menudo, su producción artística recibió comentarios elogiosos por parte de la crítica especializada en medios locales y nacionales <sup>11</sup>.

Recibió diferentes galardones: 2º premio VIII Salón de Primavera —Necochea— (1962); Primera men-



Figura 5: Prof. Dr. Héctor Rebay (1941).



Figura 6: A. Moglione trabajando en su atelier (ca. 1970).

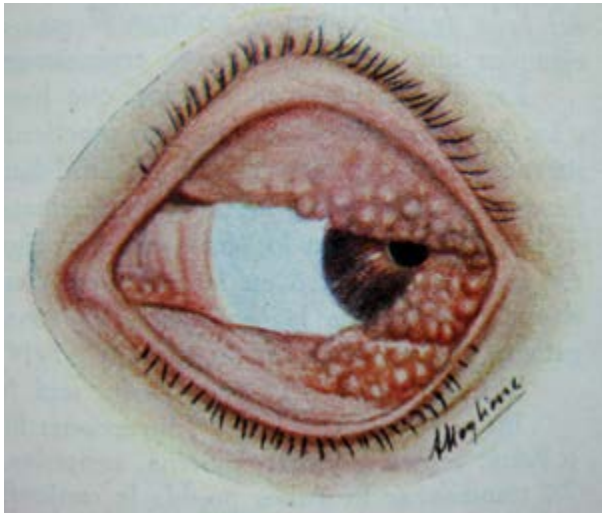


Figura 7 a) Conjuntivitis infecciosa de Parinaud <sup>6</sup>



Figura 7 b) Queratitis punctata leprosa <sup>5</sup>

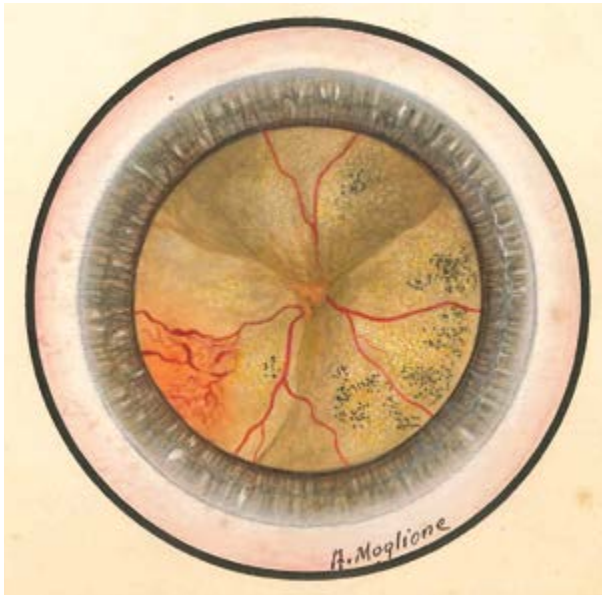


Figura 7 c) Desprendimiento total de retina (Original. Archivo flia. Moglione)



Figura 7 d) Retinitis exudativa externa <sup>15,17</sup>

ción Pintura regional, Centro Cultural de Ayacucho (1963); Primer premio, Galería Rubinstein —Mar del Plata— (1966); Medalla de Oro del Primer Salón Tout Petit —Tandil— (1969); 2º premio Salón Tout Petit Tandil (1970).

Arnoldo Moglione falleció en Córdoba el 30 de junio de 1979 (figura 6).

### Sus ilustraciones oftalmológicas

Los ejemplos que elegimos de una vasta producción de trabajos, tanto de patologías del segmento

anterior como del fondo de ojo, exhiben la conjunción de una capacidad de observación, percepción de tonalidades y detalles, y la destreza para reproducirlos con el pincel (figuras 7a, b, c, d).

En sus viajes, Arnoldo Moglione se apasionó por la cultura y arte precolombinos. Esto nos ayudó a comprender su estilo en los diseños de la medalla y el diploma de la SAO, y del Ex libris (figura 8a) que creó para los libros de la “Biblioteca Dr. Pedro Lagleyze” de la propia Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas de la UBA, fundada con los libros de Lagleyze, donados por su viuda, cuando

el Dr. Enrique B. Demaría era el profesor titular de la cátedra <sup>12</sup>. Podemos apreciar esos patrones precolombinos en las vasijas, y que de ellas crecen cactus hacia el cielo. Un indígena sostiene un cántaro decorado con un ojo. Se ha afirmado que el cactus, al igual que el maíz, era considerado por los aborígenes como “un símbolo de la verticalidad del eje que une el cielo y la tierra, y por lo tanto se identifica asimismo con el hombre, en cuanto éste es un signo de esta mediación y surge como resultado de la *coniunctio oppositorum* de dos energías cósmicas que porta en sí mismo” (la lluvia y el fuego) <sup>13</sup>. En la figura 8b podemos apreciar el Ex libris que realizó para el Dr. Eugenio González Guerrero. Esta ilustración lleva el lema latino que, por otra parte, adoptó en 1915 la Universidad de Tucumán a instancias de su fundador, el Dr. Juan B. Terán: “Pedes in terra, ad sidera visus” (“Con los pies en la Tierra, la mirada hacia las estrellas”).

### Comentarios

Si bien se han hallado ilustraciones de connotaciones médicas que datan de hace 2000 años, su generalización cobró mayor impulso a partir del siglo



Figura 8 a) Ex libris Biblioteca Dr. Pedro Lagleyze.  
Figura 8 b) Ex libris Dr. Eugenio González Guerrero (archivos  
flia. Moglione).

XVIII. Podemos recordar el texto clásico del bruselese Andreas Vesalio, *De humani corporis fabrica* (1543). Los ilustradores médicos siguen teniendo hoy en día una importancia capital en la medicina, utilizando toda la tecnología multimedia. En 1862 el Dr. Henry Noyes (Nueva York) tomó las primeras fotos del fondo de ojo de un conejo, y en



Figura 9: Enfermedad de Lagleyze-Von Hippel (acuarela original de P. Lagleyze, 1883).

1864/65 el Dr. A. M. Rosebrugh (Toronto), las de la retina de un gato: se dice que de ellas no quedan copias. En 1885 el Dr. Lucien Howe (Buffalo, Nueva York) tomó la primera fotografía de una retina humana <sup>14</sup>. Los instrumentos se fueron perfeccionando para eliminar uno de los escollos más molestos: los reflejos en la pupila. Además se debe recordar la intensidad de la luz requerida y los tiempos de exposición, que se fueron acortando. En 1925 el Dr. Johan Wilhelm Nordenson (de Estocolmo), trabajando con la casa de óptica Carl Zeiss, produjo el retinógrafo Zeiss-Nordenson que se popularizó en todo el mundo, y facilitó la fotografía del fondo de ojo. Tres años antes, Gullstrand comentaba que Nordenson experimentaba utilizando el sol como fuente de luz para tomar fotografías del fondo de ojo <sup>15</sup>. Hasta ese entonces, para documentar sus casos clínicos —tanto de las patologías del segmento anterior como del posterior— los oftalmólogos se valían del talento de artistas plásticos que pintaban las ilustraciones. Los dibujantes tenían ese don especial de “fotografiar” el caso en su mente con todos los detalles y gamas de colores, para luego plasmarlos en una imagen fidedigna. El artista probablemente debía realizar un boceto rápido, que luego completaría con los trazos sutiles y los exquisitos matices de cada lesión. Los oftalmólogos argentinos siempre recordamos que fue el Dr. Lagleyze el primero en el mundo en describir la angiomasia cerebrotretinal en 1883 en el primer número de su *Revista Argentina de Oftalmología Práctica* (1883-1884), y la nombramos como “Enfermedad de Lagleyze-Von Hi-

ppel-Lindau”. Si bien la acuarela que de ese caso pintó el propio Lagleyze fue reproducida en un par de ocasiones en blanco y negro en la literatura oftalmológica local e internacional, nos aventuramos a afirmar que la figura que adjuntamos a nuestro presente trabajo, podría ser la primera reedición a todo color de la misma, en el lapso de los 134 años posteriores a su primera publicación (figura 9) <sup>16</sup>. En el aludido trabajo de 1933, Lijó Pavía se refería a otra de esas tantas coloridas acuarelas que Lagleyze creó para graficar las lesiones del fondo de ojo en la pionera *Revista* <sup>7</sup>. Además, mencionaremos a Arturo Billinghamurst, cuyos dibujos también ilustraron la *Revista* de Lagleyze. Billinghamurst figuraba en 1884 como “administrador” de la publicación, sin el título de “Doctor”, porque se graduó en 1885. Fue secretario de la asistencia pública, y el primer director del Hospital Pirovano de la Ciudad de Buenos Aires. En la publicación “Retinitis exudativa externa (Enfermedad de Coats)” <sup>17</sup> el Dr. Rebay manifestaba: “La lámina que adjuntamos es copia fiel del natural, realizada por nuestro experto dibujante el Sr. A. Moglione observando al enfermo a través del *Gran Oftalmoscopio del Prof. Gullstrand*”. Este instrumento de la casa Zeiss podía ser monocular o binocular, estándar o provisto de diferentes accesorios (figura 10) <sup>18</sup>. La columna de iluminación era rebatible, de horizontal a vertical, para rotar la posición de la hendidura. El modelo completamente equipado (“full”), poseía una pantalla retroiluminada opcional para el dibujante, hacia la cual se proyectaba la imagen mediante un prisma.

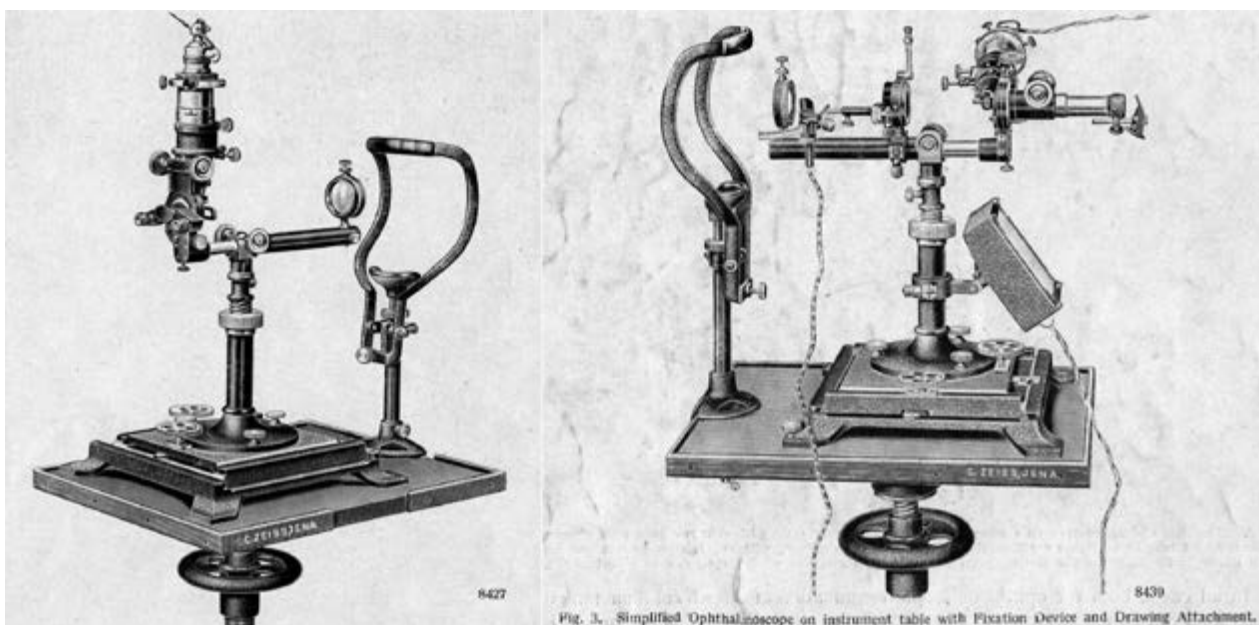


Figura 10: Gran Oftalmoscopio de Gullstrand (Reproduced with permission of the American Academy of Ophthalmology Museum of Vision. All rights reserved) <sup>16</sup>

Respecto de ese trabajo de Rebay, los *Archivos de Oftalmología Hispano-Americanos* (cuya continuación son los actuales *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*) elogiaban la pintura de Moglione: “Con un caso interesante, acompañado de una *bella lámina en colores*, finaliza este instructivo trabajo” (figura 7d)<sup>19, 15</sup>.

Como dato anecdótico, para definir la ubicación de las lesiones retinales en la citada lámina, el Dr. Rebay no utilizaba las horas de un cuadrante de reloj como lo hacemos hoy en día, sino que las situaba cardinalmente como en un mapa: “en la zona nordeste y sudeste...se ven verdaderas sufusiones hemorrágicas...” “En la zona noroeste se notan hemorragias en racimo...”.

Como contemporáneo, destacamos a nuestro colega, el Dr. Jorge Ludueña, que durante años creó finas pinturas —sin firmarlas— tanto en la Cátedra de Anatomía de la UBA, como para numerosos oftalmólogos.

## Conclusión

El progreso de la tecnología óptica y digital nos ha acostumbrado a percibir como natural la facilidad de realizar las iconografías de los casos clínicos, con aparatos *ad hoc*, cámaras de aficionado, o valiéndonos de nuestros ubicuos teléfonos celulares. No obstante, debemos recordar la gran tarea desarrollada por los dibujantes en épocas pretéritas, asistiendo a los oftalmólogos mediante sus dotes artísticas. En este sentido, nuestro objetivo ha sido poner de relieve la obra de Arnoldo Moglione, cuya labor como ilustrador médico en Oftalmología en nuestro medio es digna de ser evocada.

## Referencias

1. Wainsztein RD. Un aporte a la historia de las asociaciones oftalmológicas de Argentina y de la formación de posgrado *Arch Arg Oftalmol* N°6 p 6-19 Buenos Aires. 2016.
2. Merlino A. *Diccionario de artistas plásticos de la Argentina*. Siglos XVIII- XIX- XX. Edición del autor. p 247. Buenos Aires. 1954.
3. Gesualdo V. *Enciclopedia del arte en América. Biografías 1*. Bibliográfica Omeba. Buenos Aires. 1969.
4. Tesone P, Samengo L. Grandes y múltiples angiomas cavernosos y faringolaringeos. En *Revista de Especialidades, crónica de sesiones*. Asociación Médica Argentina (AMA) Tomo 5 N°5, p 410-419 (numeración superior de las páginas). Agosto de 1930. Buenos Aires.
5. Just Tiscornia B. *Lepra ocular: observaciones*. Tesis de doctorado de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires, 1931. Imprenta Mercatali. Buenos Aires. p 3. También

publicada en la *Revista Médica Latino-Americana*. Año XVII, N° 194. Noviembre de 1931.

6. Argañaraz R. *Manual Práctico de Oftalmología*. Prólogo de la segunda edición. p. XXI. El Ateneo, Buenos Aires, 1942.

7. Lijo Pavia J. Fondo de ojo: alteraciones y lesiones de color verde. Su significación patológica. En *XIV Concilium Ophthalmologicum 1933. Comunicaciones y discusiones sobre la tuberculosis del iris y cuerpo ciliar. Comunicaciones libres*. Tomo 1-2-3. p. 260-265. Hispania Blass. Madrid, abril de 1934.

8. <https://familysearch.org/search/record/results?count=20&query=%2Bgivenname%3Aarnoldo-%20%2Bsurname%3Amoglione-> (accedido el 22 de enero de 2017).

9. *La Escena: Revista Teatral*. Año IV, N° 145. p 1. 7 de abril de 1921 Buenos Aires.

10. Noticiario. Profesor Héctor Rebay. *Arch Oftalmol de Bs. As.* Tomo 16, N°1, enero de 1941, p.49-51. Buenos Aires.

11. Tres artistas en la Galería Rubinstein. *La Prensa*. 1ª Sección, página 6. Lunes 8 de marzo de 1971. Buenos Aires.

12. Satanowsky de Neumann P. Homenaje al Profesor Enrique B. Demaría. *Arch Oftalmol de Bs. As.* Vol 35. 268-270. 1970.

13. González F. El simbolismo precolombino: cosmovisión de las culturas arcaicas. 1ª Ed. Buenos Aires, Kier. 2003.

14. Leung EH, Rosen R. Fundus Imaging in Wide-Field: A Brief Historical Journey. En *Atlas of Wide-Field Retinal Angiography and Imaging*: Kozak I, Arevalo JF. Eds. Cap. 1, p. 7. Springer. Switzerland, 2016.

15. Gullstrand A. Diaphragm lamps in Ophthalmology. *Am J Ophthalmol* Vol 5 (6): 492-497. 1922.

16. Lagleyze P. Explicación de la Lámina I. *Revista Argentina de Oftalmología Práctica*. Año 1, N° 1. p-2-3. Imprenta de la Universidad, de J. N. Klingelfuss. Buenos Aires, julio de 1883.

17. Rebay H: Retinitis Exudativa Externa (Enfermedad de Coats). *Arch Oftalmol de Bs. As.* Vol 2, julio de 1927 p. 57-581. Buenos Aires,

18. “Large Simplified Gullstrand Ophthalmoscope”. Leaflet MED: 110/II. Carl Zeiss-Jena. ca 1930. (folleto). Reproduced with permission of the American Academy of Ophthalmology Museum of Vision. All rights reserved (Accession N° 1988.062.00023).

19. “Prensa Oftalmológica. Archivos de Oftalmología de Bs. As. julio de 1927”. En *Archivos de Oftalmología Hispano-Americanos*. Tomo XXVIII, N° 328, p. 227-228. Madrid, abril de 1928.

## Agradecimientos

Prof. María Cristina Virginia Moglione

Prof. José Maximiliano Oro

Prof. Lic. Andrea Chame. Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Lic. Jorge Martins. Encargado, Biblioteca del Consejo Argentino de Oftalmología

Biblioteca Central, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Argentina

Prof. Christopher Leffler M.D. Virginia Commonwealth University. Richmond, Virginia, EE. UU.

Museum Oculorum Primum. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Museum of Vision. American Academy of Ophthalmology. San Francisco, EE. UU.

Sr. Javier de Jorge García-Reyes. Director Coordinador.

Biblioteca de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Biblioteca Pública de la Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Provincia de Bs. As., Argentina.

Biblioteca Nacional Mariano Moreno. Ministerio de Cultura, Presidencia de la Nación. Buenos Aires, Argentina.



# ASOCIATE A LA SAO

CON 96 AÑOS DE HISTORIA, LA **SOCIEDAD ARGENTINA DE OFTALMOLOGÍA** LE BRINDA A SUS SOCIOS PRESTIGIO ACADÉMICO, ACTUALIZACIÓN CONTINUA Y MUCHOS BENEFICIOS EN DISTINTAS ÁREAS DE LA PROFESIÓN.

**CONOCÉ TODO LO  
QUE OFRECEMOS:**



## BENEFICIOS Y DESCUENTOS

- Seguro de mala praxis de SMG Seguros
- Asesoramiento Médico Legal
- Beneficios en Banco de primer nivel
- Recertificación del CRAMA
- Premios y Becas
- Programa ONE de la Academia Americana de Oftalmología
- SAO Joven / SAO Federal



## ACTUALIZACIÓN CONTINUA

- Cursos de Actualización presenciales y de modalidad streaming
- Congreso Anual de Perfeccionamiento con precio diferencial
- Sesiones Científicas, Ateneos Inter-hospitalarios y Mesas Redondas
- Programa ONE de la Academia Americana de Oftalmología
- Cursos SAO Joven y SAO Federal
- Cursos "ONE DAY"



## EDUCACIÓN

- Carrera de Médico Especialista UBA-SAO
- *Proximamente* Curso de Especialista a Distancia con reconocida Universidad
- Exámenes ICO
- Certificado de Especialista por examen junto con el Ministerio de Salud



## PUBLICACIONES PROPIAS

- Revista "Archivos Argentinos de Oftalmología"
- Revista "SAO-Oftalmo News"
- Nueva página web



VOS Y LA SAO JUNTOS. **ASOCIATE**

Viamonte 1465 7º piso C1055ABA  
CABA, Buenos Aires, Argentina  
e-mail: [info@sao.org.ar](mailto:info@sao.org.ar)  
Tel.: (54-11) 4373-8826/7  
Fax: (54 11) 4373-8828

[www.sao.org.ar](http://www.sao.org.ar)

**LUMENIS**  
COHERENT



**SLT**  
**Yag Laser**



**Keeler**



**Diodo Laser**



**VOLK**



**OPHTHALMIC  
ULTRASOUND**



**UKR-800**  
**AUTO REF-KERATOMETER**



**UDL-800**  
**DIGITAL LENSMETER**



**unique  
optics**  
technology & innovation

**UCT-100**  
**CORNEAL TOPOGRAPHER**



Araoz 1198 – (1414) – Buenos Aires | Argentina  
(+54.11) 4772.3587 Lin. Rot.  
[www.alteye.com.ar](http://www.alteye.com.ar) | [info@alteye.com.ar](mailto:info@alteye.com.ar)

# El ambiente enriquecido como estrategia de protección de la retina frente al daño isquémico

---

**Autor:**

Dr. Damián Dorfman  
damiandorfman@gmail.com

**Coautores:**

Dra. María F. González Fleitas, Dr. Marcos L. Aranda, Dr. Hernán H. Dieguez, Dra. Agustina Iaquinandí, Dr. Pablo H. Sande, Dra. María I. Keller Sarmiento, Dra. Mónica S. Chianelli, Dra. Ruth E. Rosenstein

---

Lugar de trabajo: Laboratorio de Neuroquímica Retiniana y Oftalmología Experimental, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina. UBA.

Primer Premio Poen 2016 - El presente artículo ha sido reducido en su extensión y adaptado para esta edición.

---



## Introducción

### Características generales del ojo

El ojo es un órgano sensorial especializado en el procesamiento de la información visual. La córnea y el cristalino concentran la luz y enfocan la imagen sobre la retina, una estructura que en el desarrollo embrionario deriva del diencefalo y constituye la primera estación de relevo del procesamiento de la información fótica. Esta información se transmite por fibras nerviosas que se originan en la retina y constituyen el nervio óptico (NO).

La retina codifica el mundo visual, transformando los estímulos luminosos en impulsos nerviosos que

son enviados al cerebro. En la corteza cerebral, las señales son codificadas y configuran la percepción visual: una sensación subjetiva de la forma, el color, la profundidad y el movimiento de los objetos. El principal neurotransmisor excitatorio de la retina, el glutamato, es el transmisor responsable de la vía directa de la información visual. El glutamato es liberado desde los FR a células bipolares y horizontales y desde las células bipolares a las CGRs y amácrinas. En oscuridad, el glutamato es liberado en forma tónica por los FR a la brecha sináptica y su liberación se interrumpe por la exposición a luz. La retina de mamíferos contiene tres tipos de células gliales, que se clasifican en células macrogliales (células de Müller y astrocitos) y células

microgliales. Entre las células macrogliales retinianas se encuentran los astrocitos, localizados en la porción más interna de la retina (capa de fibras, CCG y parte de la CPI) y las células de Müller, que se disponen a lo largo de toda la retina según el eje vertical.

Los astrocitos participan en la regulación de las uniones estrechas de las células endoteliales de los capilares y vénulas que conforman la barrera hemato-encefálica y la barrera hemato-retiniana interna. Las células de Müller constituyen las principales células gliales de la retina de vertebrados y constituyen una vía de conexión anatómica y funcional entre distintas células y compartimentos, como vasos sanguíneos y el cuerpo vítreo. Entre las numerosas funciones de las células de Müller, se destacan:

- 1) su participación en el metabolismo de la glucosa y en el aporte de nutrientes a las neuronas y remoción de productos metabólicos;
- 2) la regulación del flujo sanguíneo y la participación en la formación y mantenimiento de la barrera hemato-retiniana interna;
- 3) la participación en procesos de comunicación neuronal, particularmente a través de la captación rápida del exceso de neurotransmisores y la liberación de precursores de neurotransmisores;
- 4) el control de la homeostasis de iones y agua y la regulación del pH extracelular;
- 5) la liberación de diversos factores que regulan la función retiniana; y
- 6) la participación en procesos de reparación y reactividad frente al daño retiniano.

Frente a una alteración en la homeostasis retiniana, las células gliales sufren un proceso de hipertrofia celular, denominado gliosis. Las células de Müller en la retina adulta no expresan la proteína glial fibrilar ácida (GFAP), o la expresan en niveles muy bajos. Una característica típica de la gliosis retiniana es la expresión de GFAP en los procesos de este tipo celular. Por lo tanto, esta característica constituye un reconocido indicador de alteración retiniana. Las células microgliales son células pequeñas, con un núcleo denso, escaso citoplasma y prolongaciones finas con pequeñas espinas. Expresan la proteína de unión al calcio (Iba-1) cuyos niveles aumentan en estados activados. Forman parte del sistema de defensa innato del. En estado de reposo, residen en ambas capas plexiformes. La barrera hemato-retiniana interna (BHI) está constituida por uniones oclusivas, que constituyen el componente más apical de las uniones endo-

teliales y regulan el paso de sustancias por el espacio paracelular. Las uniones oclusivas limitan el dominio apical de la superficie baso-lateral, manteniendo la polaridad celular.

### Isquemia retiniana

El daño isquémico es un componente central de diversas enfermedades retinianas. Entre las patologías retinianas isquémicas más frecuentes, se encuentran la retinopatía diabética (RD) y el glaucoma, ambas enfermedades asociadas a un riesgo considerable de ceguera irreversible. No se dispone actualmente de recursos eficaces para la prevención o terapéutica del daño isquémico retiniano debido a diversos obstáculos que han limitado el desarrollo de agentes neuroprotectores. Uno de ellos es el tiempo; un determinado tratamiento debería ser administrado en una ventana temporal estrecha respecto al acontecimiento isquémico, lo que resulta frecuentemente impracticable en la clínica. En segundo lugar, las alternativas examinadas hasta ahora han demostrado una protección incompleta, con riesgo de efectos inespecíficos y/o adversos.

La retina es uno de los tejidos con mayor consumo de oxígeno. La retinopatía isquémica se desencadena como resultado de la falla en la perfusión. Como consecuencia, el flujo sanguíneo es insuficiente para satisfacer los requerimientos metabólicos retinianos. A nivel celular, el daño isquémico consiste en una cascada de retroalimentación de diversos mecanismos de daño celular, como despolarización, aumento del influjo de calcio, estrés oxidativo y aumento de la neurotransmisión glutamatérgica, entre otros. Además, la reperfusión con sangre oxigenada después de la isquemia tiene el potencial de agravar el daño isquémico, un efecto conocido como lesión por reperfusión.

### Ambiente enriquecido

Durante los siglos XIX y XX se plantearon diversos interrogantes acerca de la interacción del cerebro y el ambiente. El rol del ambiente sobre el fenotipo comenzó a estudiarse en forma sistemática, a partir de la década de 1960. Los trabajos pioneros de Rosenzweig y colaboradores, demostraron que la experiencia modifica la actividad de la enzima acetilcolinesterasa y, consecuentemente, la neuroquímica cerebral y el peso y espesor corticales en animales adultos. Para ello utilizaron el paradigma del ambiente enriquecido (AE) en modelos experimentales de neuroplasticidad. El término AE se

definió como una combinación compleja de estimulación social e inanimada. El AE consiste en la exposición de grupos de animales a un ambiente amplio, que alberga una variedad de objetos que se cambian con frecuencia (Figura 1). De esta forma, se logra estimular la curiosidad y la conducta exploratoria, que junto con el agregado de ruedas, permiten la realización de ejercicio físico voluntario. En este sentido, el AE brinda condiciones óptimas para una mayor actividad exploratoria, visual, cognitiva, social y física. Se han demostrado efectos del AE tanto a nivel molecular como celular y conductual en diversas especies como ratones, ratas, gatos y monos. Se ha descrito un aumento del espesor cortical, del tamaño del soma neuronal, de la arborización y longitud dendrítica y del tamaño y número de sinapsis. A nivel celular, aumenta la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo, y el número y recambio de dendritas. A nivel neuroquímico, el AE aumenta los niveles de BDNF en retina, CS y corteza visual de animales adultos.

Estructuras consideradas clásicamente menos “plásticas” que la corteza visual, como la retina, y originalmente consideradas independientes de la experiencia para su desarrollo también son sensibles al AE. En este sentido, se ha demostrado que el AE acelera el desarrollo del sistema visual en general y de la corteza visual en particular. Sin em-

bargo, se dispone de escasa información acerca del efecto neuroprotector en retinas de animales adultos.

### Retinopatía diabética

La RD es la principal causa de ceguera irreversible en adultos y sólo en EEUU provoca más de 8.000 casos por año de nueva ceguera. Aunque no se dispone de estadísticas actualizadas, se estima que existen 1.800.000 personas con diabetes en nuestro país. El déficit visual es causado por un deterioro vascular retiniano que puede provocar edema y extravasación sanguínea, que en muchos casos se ubican en la mácula, la zona de máxima agudeza visual. La isquemia, una de las consecuencias centrales de la disfunción, a través de la inducción de factores de crecimiento (particularmente VEGF) estimula la formación de neovasos frágiles y de fácil sangrado (RD proliferativa). En etapas más tardías, los neovasos (algunos fenestrados) crecen sobre la retina hacia el humor vítreo. Cuando el vítreo se desprende de la retina, lo que ocurre frecuentemente en los diabéticos, éste tracciona los neovasos, que pueden sangrar dentro y detrás del vítreo, provocando una hemorragia que puede obstaculizar parcial o totalmente la visión. En el estadio final, la tracción puede aumentar, separando la retina de la pared ocular (desprendimiento de retina). También pueden crecer neovasos sobre el iris y el seno cameralar, ocasionando un aumento muy marcado de la PIO (glaucoma neovascular). El aumento en la permeabilidad vascular es el resultado de alteraciones microvasculares tempranas, con pérdida de pericitos, engrosamiento de la lámina basal y formación de microaneurismas. Todas estas alteraciones han sido directamente asociadas con la hiperglucemia crónica. Aunque el control estricto de la glucemia permite detener el avance del déficit visual en un porcentaje considerable, la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas podría contribuir significativamente a disminuir la incidencia de esta disfunción o a mejorar el cuadro. Las posibilidades de identificar los mecanismos etiopatogénicos, en un modelo animal accesible, resulta imprescindible. Uno de los signos característicos del daño vascular causado por la RD es la disrupción de la barrera hemato-retiniana interna y el aumento de la permeabilidad vascular. Múltiples evidencias experimentales indican que el VEGF juega un rol central en el aumento de la permeabilidad vascular. El VEGF es un factor de crecimiento angiogénico y es también reconocido como un inductor del au-



Figura 1: Jaulas de ambiente estándar (A) y ambiente enriquecido (B).

mento de la permeabilidad vascular. En los últimos años se ha invertido considerable esfuerzo en el desarrollo de terapias anti-VEGF. En este sentido, existe un interés creciente en tratamientos con anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que inhiben específicamente los efectos del VEGF. De hecho, diversos estudios clínicos se encuentran actualmente en curso; sin embargo, se han obtenido resultados dispares según las características particulares de los pacientes. La complejidad de las vías involucradas en las alteraciones vasculares sugiere que es necesaria la aplicación de estrategias complementarias para un tratamiento eficaz frente a las alteraciones vasculares diabéticas.

### El glutamato retiniano

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio retiniano. Una vez liberado de las vesículas presinápticas, el neurotransmisor difunde por la brecha sináptica hasta alcanzar los receptores postsinápticos. La estimulación de los receptores de glutamato tipo NMDA es responsable del incremento en las concentraciones de calcio intracelular y en condiciones de hiperestimulación, de una cascada de eventos que puede desencadenar muerte celular.

El glutamato liberado al espacio sináptico actúa sobre receptores postsinápticos y es captado en forma rápida, mayoritariamente por células de Müller y astrocitos y en una proporción menor por neuronas presinápticas, en tanto que otra porción pequeña difunde fuera del espacio sináptico, con posible función periférica. Los procesos gliales que rodean las sinapsis retinianas expresan transportadores de glutamato que captan al neurotransmisor y lo transportan al citoplasma celular, donde es amidado en una reacción catalizada por la enzima glutamina sintetasa (GS), que a nivel retiniano, se expresa exclusivamente en las células de Müller. El resultado de esta reacción es la conversión de un producto potencialmente tóxico como el glutamato en glutamina, un producto no tóxico. El *clearance* apropiado de glutamato es crucial para una transmisión sináptica normal, así como para evitar el posible daño por sobre-estimulación post-sináptica. Tanto por métodos inmunohistoquímicos como autorradiográficos, se ha demostrado que la recaptación de glutamato tiene lugar en las células de Müller, en astrocitos y en células del epitelio pigmentario y en muy baja proporción en neuronas retinianas.

La excitotoxicidad glutamatérgica provoca la entrada excesiva de calcio con la consecuente

activación de caspasas mitocondriales, que junto a otros mecanismos pueden provocar muerte celular. Diversas líneas experimentales sugieren la participación del glutamato en diversos procesos de daño retiniano. En este sentido, se ha demostrado que el daño funcional y morfológico inducido por la sobre-estimulación glutamatérgica es similar al observado luego de una isquemia retiniana deletérea.

## Materiales y métodos

### 1. Animales

Se utilizaron ratas *Wistar* macho adultas ( $300 \pm 50$  g). Los animales se mantuvieron bajo condiciones controladas de temperatura ( $21 \pm 2^\circ\text{C}$ ) y humedad, bajo un fotoperíodo de 12 h de luz ( $\sim 150$  lux en las jaulas) y 12 h de oscuridad, con encendido de las luces a las 08.00 h, y agua y alimento *ad libitum*. En todos los casos, los animales se anestesiaron con hidrocloreuro de ketamina (150 mg/kg) e hidrocloreuro de xilacina (2 mg/kg) administradas intraperitonealmente. En algunos casos, se aplicó anestesia local (hidrocloreuro de proparacaína 0.5%) en la córnea.

Los animales se sacrificaron por decapitación entre las 10.00 y 12.00 h.

En todos los procedimientos se respetaron estrictamente las Guías para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la *Association for Research in Vision and Ophthalmology* (ARVO). Los protocolos experimentales fueron aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Medicina, UBA.

**1.1. Ambiente estándar.** Se utilizaron jaulas estándar de laboratorio (33,5 cm x 45 cm x 21,5 cm) en las que se albergaron 2 ó 5 animales según el diseño experimental. Los cambios de viruta y el aseo de las jaulas se realizaron en forma análoga a los de las jaulas de AE.

**1.2. Ambiente enriquecido.** Se utilizaron jaulas de tamaño grande (46,5 cm x 78 cm x 95 cm) que albergaron 6 animales e incluyeron diversos objetos (pelotas de diversas texturas y colores, cadenas, domos, sogas, espejos, frascos y cascabeles), así como túneles, niveles, rampas, y ruedas para ejercicio físico voluntario (Figura 1), que fueron repositionados diariamente y completamente reemplazados semanalmente, con particular cuidado

de no reiterar su disponibilidad y distribución en toda la duración de los experimentos. Los animales dispusieron de agua y comida *ad libitum*, aunque tanto las tolvas con alimento como las botellas de agua fueron reposicionadas siguiendo el mismo protocolo que con el resto de los objetos. El aseo de la jaula se realizó de la misma forma y en el mismo momento que para el AS. Se ajustó cuidadosamente la luz del bioterio de manera que la iluminancia dentro de las jaulas fuera similar a la de las jaulas del AS.

**1.3. Inducción de isquemia retiniana.** Los animales se anestesiaron y se aplicó anestesia local en la córnea. Una vez comprobada la falta de respuesta frente a un estímulo corneal, se canuló la cámara anterior de cada ojo con una aguja 30G conectada a un reservorio presurizado conteniendo solución *Ringer* lactato. Mediante la modificación de la presión del reservorio, se modificó la PIO. Al momento de la canulación, se elevó la presión en el reservorio a 20 - 30 mm Hg para evitar la pérdida de volumen de la cámara anterior. Finalmente, se elevó la PIO a 120 mm Hg durante 40 minutos. De esta manera, se logra una isquemia retiniana completa caracterizada por el bloqueo total del flujo sanguíneo (observado mediante examinación del fondo de ojo) y pérdida de la respuesta electroretinográfica. Luego de completado el período de isquemia retiniana, se retiró la aguja de la cámara anterior y se comprobó la inmediata reperusión y recuperación del flujo sanguíneo. En el caso del tratamiento simulado, se realizó el mismo proce-

dimiento pero sin el aumento de la PIO. Durante todo el procedimiento se mantuvo la temperatura corporal mediante el uso de mantas térmicas. Se excluyeron de los experimentos aquellos animales que durante el procedimiento sufrieron daño en el cristalino (desarrollo de cataratas).

**1.4. Inducción de diabetes experimental.** Se inyectó en forma intraperitoneal una única dosis de STZ (Sigma-Aldrich, EE.UU) de 60 mg/kg (en buffer citrato 0,1 M, pH 4,5). En animales control se inyectó el mismo volumen de vehículo. Al día 3 post-inyección de STZ se determinó la glucemia (Contour TS, Bayer, Argentina) y aquellos animales con valores superiores a 350 mg/dL se consideraron diabéticos. Se determinaron semanalmente los niveles de glucosa en plasma y el peso corporal.

## 2. Estudio funcional de la retina por electroretinografía escotópica

### 2.1. Procesamiento histológico e inmunomarcación

Bajo anestesia profunda, los animales se perfundieron con ~ 250 ml de solución fisiológica seguida de ~ 300 ml de solución fijadora (paraformaldehído al 4% en buffer fosfato (PBS) 0,1 M, pH 7,4). Se disecó cuidadosamente el globo ocular con la porción intraorbital del NO y el cerebro, junto con la porción intracraneal del NO. Las muestras se post fijaron en la misma solución fijadora durante toda la noche. En algunos casos, las muestras se procesaron para la obtención de cortes en parafina, y

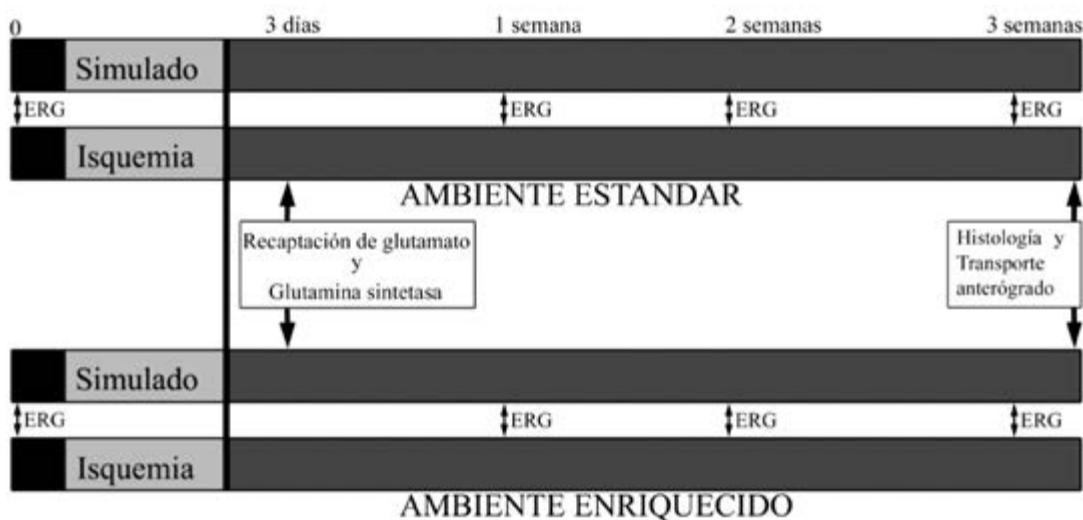


Figura 2: Protocolos experimentales utilizados para evaluar el efecto de la exposición a AE frente al daño isquémico agudo en la retina de ratas adultas.

en otros casos, se procesaron para la obtención de cortes por congelación.

Para la inmunomarcación, las secciones obtenidas se incubaron con anticuerpos primarios durante toda la noche a 4°C. Luego de varios lavados, se agregaron los anticuerpos secundarios por 2 h a temperatura ambiente y se montaron con medio de montaje para fluorescencia (Vectashield; Vector Laboratories, EE.UU). Se utilizó un microscopio de fluorescencia BX50 (Olympus, EE.UU) conectado a una cámara para microscopía 3CCD (Sony, EE.UU). Las imágenes se obtuvieron y procesaron con el software ImagePro Plus (Media Cybernetics, EE.UU). Para la detección de células apoptóticas, se utilizó el kit de detección *in situ* ApoptTag (S7110, Chemicon-Millipore, EE.UU), según las especificaciones del fabricante.

### 3. Inyección de la subunidad b de la toxina colérica

Se inyectaron 4 ml de una solución al 0,1% (en solución fisiológica) de la subunidad b de la toxina colérica (CTB) conjugada con el fluoróforo Alexa

488 ó Alexa 594 (Molecular Probes, EE.UU) en forma intravítrea.

## 4. Evaluación del influjo de glutamato y la actividad de glutamina sintetasa

### 4.1. Western blot

**Análisis de la permeabilidad vascular:** Se analizó la permeabilidad vascular retiniana mediante la perfusión con el colorante azul de Evans. Los animales se anestesiaron como ya se describió y se realizó una inyección intracardiaca de una solución de azul de Evans (2% peso/volumen en solución fisiológica). Luego de 40 min, los animales se sacrificaron y se obtuvieron las retinas en montaje plano como se describió previamente.

## 5. Evaluación de los niveles de TBARs y TNF $\alpha$ a nivel retiniano

**Análisis estadístico:** Para el análisis estadístico de los resultados se utilizaron el test de Student para la comparación entre dos grupos experimentales, o el análisis de varianza a dos vías (ANOVA),

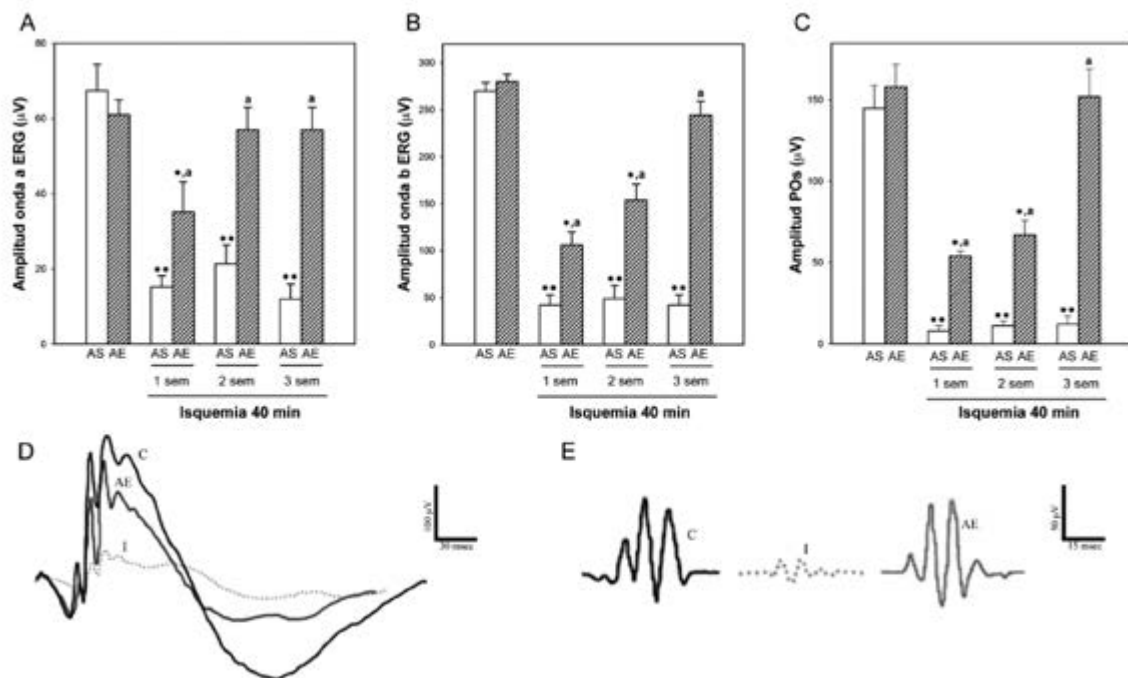


Figura 3: La isquemia indujo una disminución significativa de la amplitud de las ondas a y b del ERG y de los POs, que fue revertida por la exposición a AE. Se muestra la media  $\pm$  error estándar (EE) ( $n = 10$  ojos/grupo). \*\*:  $P < 0,01$ , \*:  $P < 0,05$  vs. ojos no isquémicos en AS (control); a:  $P < 0,01$  vs. ojos isquémicos en AS, test de Tukey.

seguido de los tests de Tukey o de Dunnett, para comparaciones múltiples.

## Resultados

### 1. Efecto de la exposición a AE sobre el daño retiniano inducido por isquemia aguda

Se evaluó el efecto de la exposición a AE *a posteriori* de un evento isquémico retiniano agudo en ratas adultas, según el protocolo experimental que se muestra en la Figura 2. En las condiciones experimentales utilizadas (aumento de la PIO hasta 120 mm de Hg durante 40 min), la isquemia retiniana indujo una marcada disminución de las amplitudes de las ondas a y b del ERG y los POs ya a partir de 1 semana post-isquemia (Figura 3). En animales albergados en AE, se observó una protección funcional parcial 1 y 2 semanas después de la isquemia, en tanto que la protección fue completa luego de 3 semanas de exposición a AE (Figura 3). A nivel morfológico, la isquemia retiniana indujo una marcada disminución del espesor total de la retina, y de cada una de sus capas, con la presencia frecuente de pliegues en la retina externa y disminución del número de células en la CCG. Estas alteraciones fueron significativamente revertidas por la exposición a AE durante 3 semanas post-isquemia (Figura 4). Con el objetivo de caracterizar con

mayor detalle el efecto protector del AE sobre las CGRs, se realizó un estudio inmunohistoquímico específico de este tipo celular (la proteína Brn3a). La isquemia indujo una disminución significativa en el número de células Brn3a(+), que fue revertido por la exposición a AE (Figura 5). Para evaluar la incidencia de apoptosis en la retina, se evaluó la presencia de células TUNEL(+). La isquemia indujo un aumento significativo del número de células TUNEL(+) en la CCG, que no se observó en retinas isquémicas de animales albergados en AE (Figura 6). Se evaluó la reactividad glial a través de la expresión de la proteína GFAP. En retinas control, se observó la presencia de GFAP sólo en los astrocitos de la capa de fibras. Luego de 3 semanas de la isquemia en AS se observó expresión de GFAP en procesos de células de Müller. La exposición a AE revirtió significativamente el aumento en la expresión de GFAP y sólo se observaron algunos procesos de células de Müller GFAP(+) (Figura 7). Con el objeto de estudiar el estado funcional de los axones del nervio óptico, se analizó el transporte anterógrado de la subunidad b de la toxina colérica (CTB) acoplada a un fluoróforo, desde el soma de las CGRs hacia la principal estación de relevo visual en la rata, el colículo superior (CS). En las capas superficiales del CS que recibió aferencias de retinas no isquémicas se observó una marca completa para CTB en la región retinotópica (Figura 8). En el CS que recibió aferencias de retinas

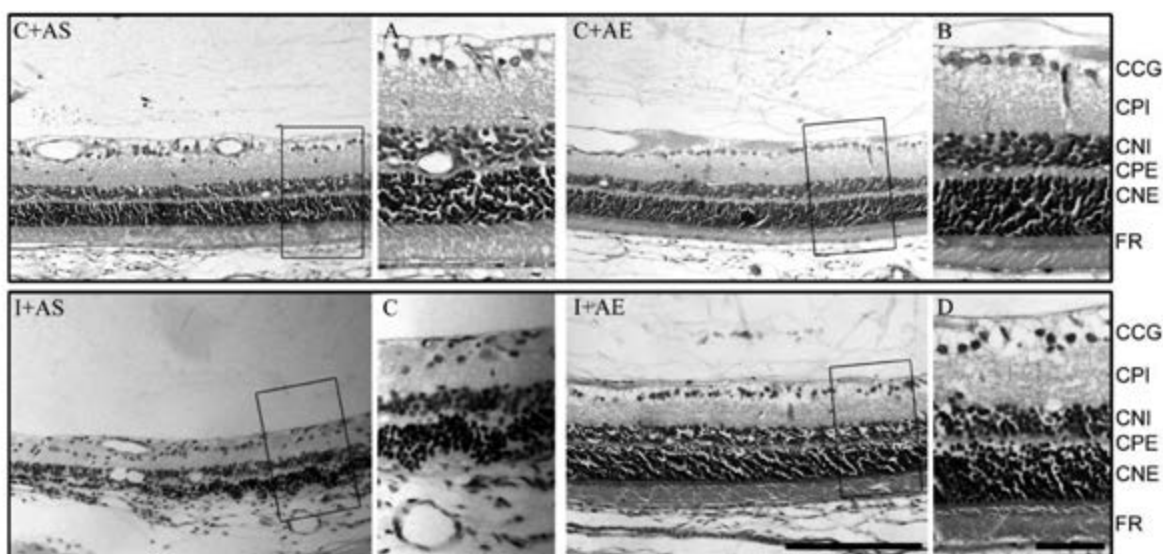


Figura 4: Microfotografías representativas de cortes transversales de retinas luego de 3 semanas de la isquemia. La isquemia en ojos de animales expuestos a AS (I+AS) provocó una marcada alteración morfológica (detalle en C). La exposición a AE (I+AE) evitó estas alteraciones (detalle en D). Barras I+AE = 200  $\mu$ m; A-D = 50  $\mu$ m.

isquémicas de animales expuestos a AS, se observó una disminución de la marca en toda la extensión retino-receptiva del núcleo, principalmente en la región central y lateral, que fue preservada en los CS que recibieron aferencias de retinas isquémicas de animales albergados en AE. Múltiples evidencias experimentales demuestran la participación del glutamato en el daño retiniano inducido por I/R. En retinas de animales mantenidos en AS, la isquemia indujo una disminución significativa del *uptake* de glutamato y la actividad de GS, en tanto que la exposición a AE revirtió significativamente estas alteraciones (Figura 9). Estos resultados podrían sugerir que el daño inducido por I/R involucra un aumento en los niveles sinápticos de glutamato y que la protección inducida por la exposición a AE podría deberse a una reducción de este parámetro. Para evaluar la viabilidad de esta hipótesis, se inyectó una concentración suprafisiológica de glutamato en la cavidad vítrea y se evaluó el efecto de la exposición a AE sobre el daño

excitotóxico a los 7 días post-inyección de glutamato. En animales mantenidos en AS, el glutamato provocó una caída significativa en la amplitud de las ondas a y b del ERG, así como de los POs, que no fue evidente en animales que fueron inyectados con glutamato e inmediatamente después fueron alojados en AE (Figura 10). A nivel histológico, se observó una marcada alteración de la estructura de la retina interna y el análisis morfométrico demostró una disminución significativa en el espesor total de la retina y de la CPI, así como en el número de células en la CCG, que fueron revertidas por la exposición a AE (Figura 11). La inyección de glutamato indujo una disminución significativa del número de células Brn3a(+) y un aumento significativo en la expresión de GFAP en procesos de células de Müller en retinas de animales en AS, en tanto que la exposición a AE evitó la caída en el número de células Brn3a(+) y el aumento en la inmunoreactividad para GFAP en las células de Müller (Figura 12).

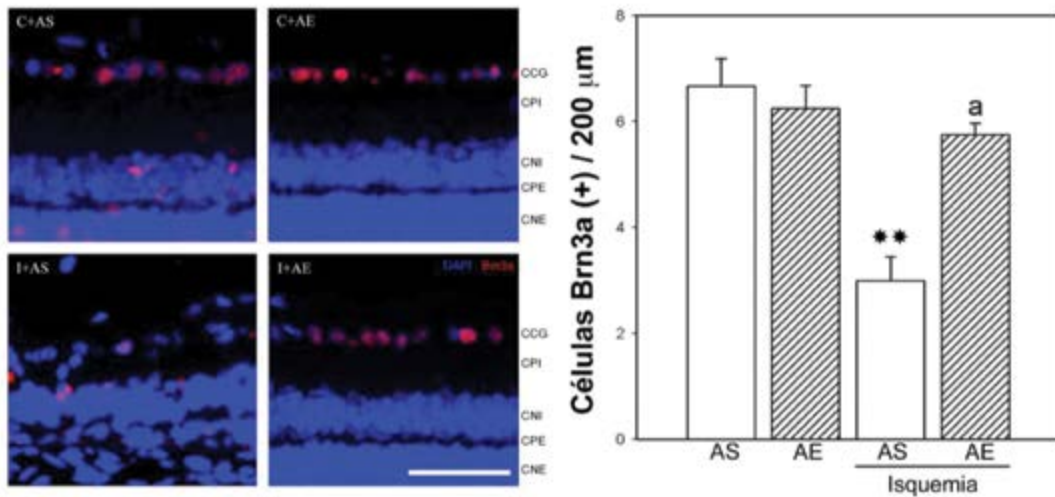


Figura 5: La isquemia indujo una disminución significativa de células Brn3a(+) que fue completamente revertida por la exposición a AE. Se muestra la media ± EE (n = 10 ojos/ grupo). \*\*:  $P < 0,01$  vs. ojos no isquémicos en AS (control); a:  $P < 0,01$  vs. ojos isquémicos en AS, test de Tukey. Barra = 50 μm.

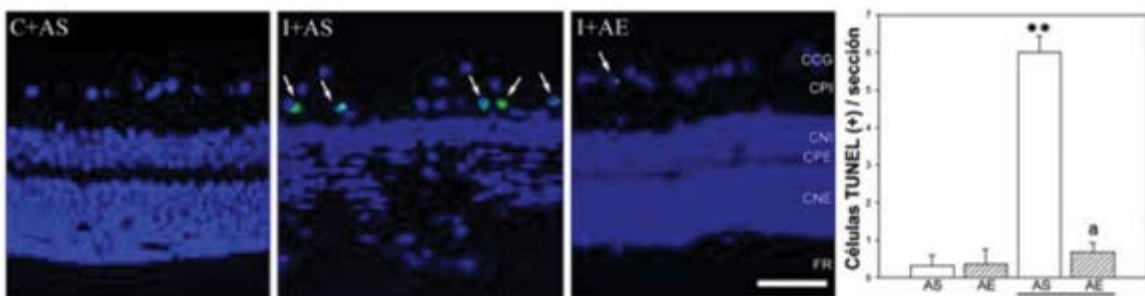


Figura 6: La isquemia indujo un aumento significativo en el número de células TUNEL(+) (flechas) que fue revertido por la exposición a AE. Se muestra la media ± EE (n = 5 ojos/ grupo). \*\*:  $P < 0,01$  vs. ojos no isquémicos en AS (control); a:  $P < 0,01$  vs. ojos isquémicos en AS, test de Tukey. Barra = 50 μm.

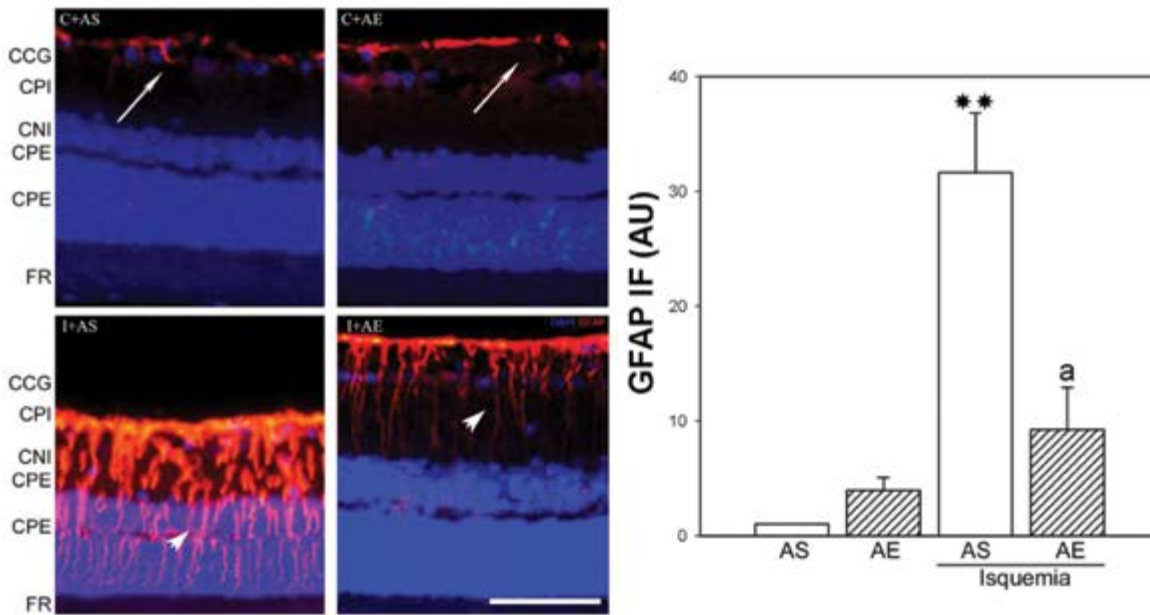


Figura 7: Panel izquierdo: En retinas control (C+AS y C+AE), se observó inmunomarcación para GFAP sólo en astrocitos (flechas). En retinas isquémicas de animales albergados en AS (I+AS), se observó una marca intensa para GFAP en procesos de células de Müller (cabeza de flecha). La exposición a AE redujo la inmunorreactividad para GFAP. Panel derecho: cuantificación de la inmunorreactividad para GFAP. Se muestra la media  $\pm$  EE ( $n = 5$  ojos/grupo). \*\*:  $P < 0,01$  vs. control AS; a:  $P < 0,01$  vs. isquemia AS, test de Tukey. Barra =  $50 \mu\text{m}$ .

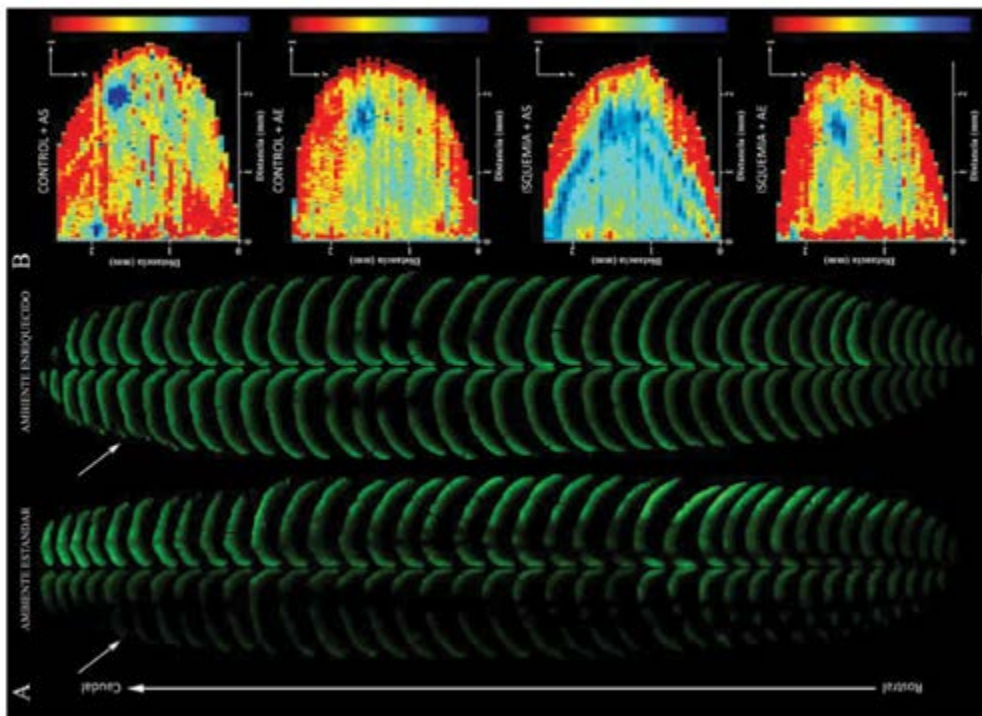


Figura 8: Panel Izquierdo: en el CS que recibió aferencias de la retina isquémica (flecha) de un animal mantenido en AS, se observó una disminución de la marca para CTB, que fue revertida por el AE. Panel derecho: reconstrucción en vista dorsal del mapa retinotópico de marcación para CTB. La escala térmica aplicada indicó zonas de máxima detección de CTB (1: rojo) o ausencia del trazador (0: azul). Barra =  $2 \text{mm}$ .

## 2. Exposición a AE como estrategia terapéutica en un modelo de diabetes experimental

En base a los resultados presentados en el capítulo 1 y considerando que el daño isquémico es un componente central de la RD, se evaluó el efecto de la exposición a AE como estrategia terapéutica frente a las alteraciones funcionales, morfológicas y vasculares características de la RD. Luego de

confirmada la hiperglucemia, los animales diabéticos se albergaron en AS o AE, de acuerdo a los protocolos experimentales mostrados en la Figura 13. En animales inyectados con STZ en AS o AE, se observó una hiperglucemia sostenida y una caída significativa del peso corporal. La exposición a AE no modificó el peso corporal ni la glucemia en ratas control o diabéticas (Figura 14). Luego,

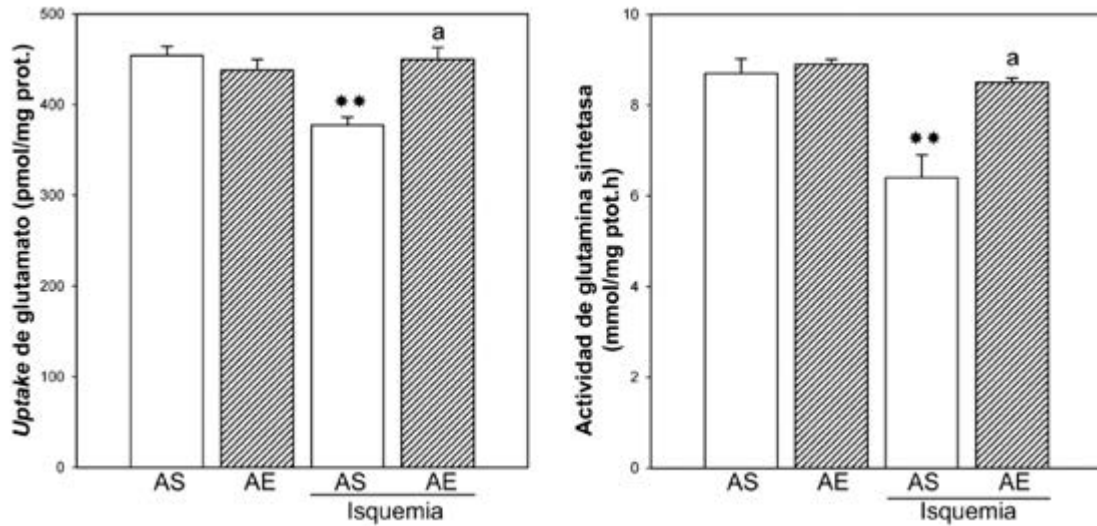


Figura 9: En AS, la isquemia indujo una disminución significativa de ambos parámetros, que fue significativamente revertida por la exposición a AE. Se muestra la media  $\pm$  EE ( $n = 10 - 12$  ojos/grupo). \*\*:  $P < 0,01$  vs. control AS; a:  $P < 0,01$  vs. isquemia AS, test de Tukey.

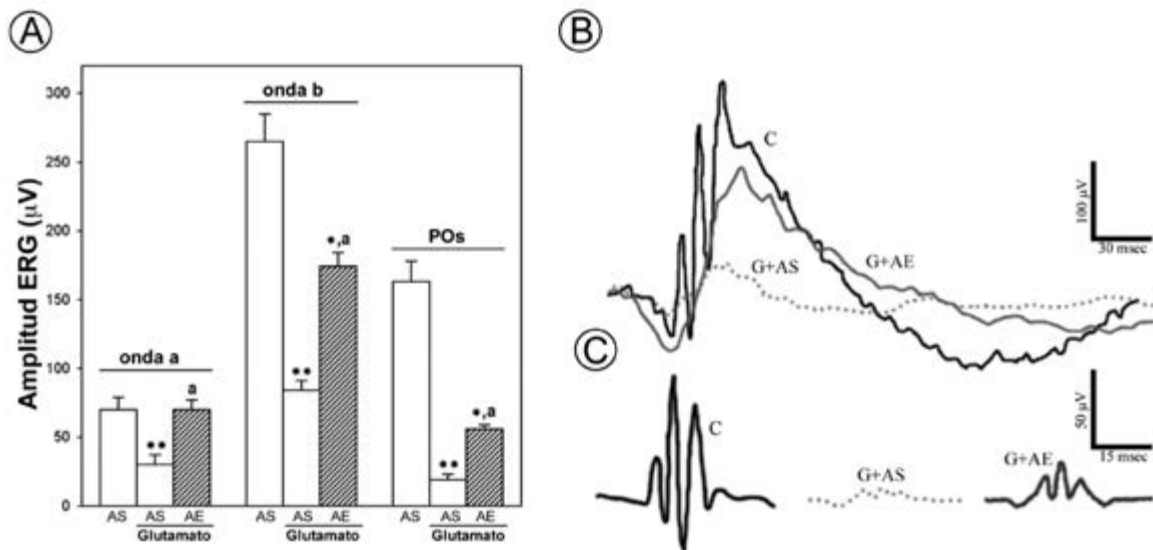


Figura 10: A: La inyección de glutamato indujo una disminución significativa en la amplitud de las ondas a y b del ERG y de los POs, que fue significativamente revertida por la exposición a AE. B y C: trazados representativos de ERG y POs, respectivamente. Se muestra la media  $\pm$  EE ( $n = 10$  ojos/grupo). \*\*:  $P < 0,01$ , \*:  $P < 0,05$  vs. control AS; a:  $P < 0,01$  vs. ojos inyectados con glutamato en AS, test de Tukey.

se evaluó el efecto de la exposición a AE sobre la función retiniana. Para ello, se registraron ERGs antes (tiempo 0) y después de la inyección de STZ, una vez/semana durante 10 semanas. En los ojos de animales diabéticos expuestos a AS, se observó una disminución progresiva en la amplitud de las ondas a y b del ERG y POs, que alcanzó significación luego de 5 semanas post-inyección de STZ (Figura 15). En los ojos de animales diabéticos

expuestos a AE se observó una protección de la función retiniana que fue significativa a partir de la semana 6 para los POs y de la semana 7 para las amplitudes de las ondas a y b del ERG (Figura 15). No se observaron diferencias en el espesor retiniano total y en el número de células Brn3a(+) entre retinas de animales control y retinas de animales diabéticos (datos no mostrados). En la siguiente serie de experimentos, se evaluó la inmunorreac-

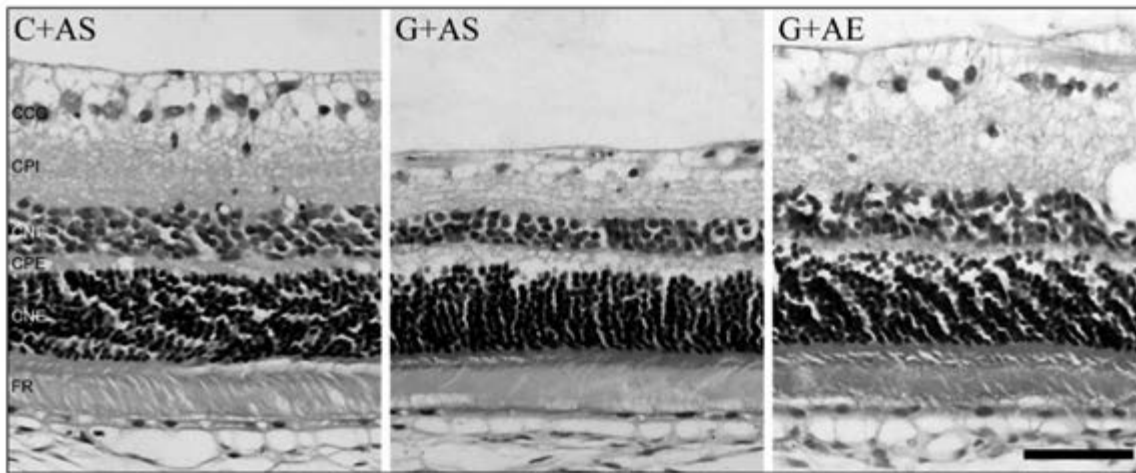


Figura 11: La inyección de glutamato indujo una disminución del espesor retiniano total y del número de células en la CCG (G+AS), que fue revertida por la exposición a AE (G+AE). Barra = 50  $\mu$ m.



Figura 12: El glutamato indujo una disminución significativa del número de células Brn3a(+) y un aumento en la inmunorreactividad para GFAP en procesos de células de Müller. Las alteraciones en ambos parámetros fueron revertidas por la exposición a AE. Barra = 50  $\mu$ m. Se muestra la media  $\pm$  EE (n = 5 ojos/grupo). \*\*: P < 0,01 vs. ojos inyectados con vehículo en AS (control); a: P < 0,01 vs. ojos inyectados con glutamato en AS, test de Tukey.

tividad para sinaptofisina. En retinas de animales control se observó una inmunomarcación intensa en ambas capas plexiformes. En retinas de animales diabéticos mantenidos en AS por 6 semanas, se observó una disminución de la inmunorreactividad para sinaptofisina en ambas capas plexiformes, que no fue evidente en animales diabéticos alojados en AE. (Figura 16, panel A). La diabetes experimental indujo un aumento moderado en la inmunomarcación para GFAP en procesos de células de Müller, que fue prevenido por la exposición

a AE (Figura 16, panel B). Con el objeto de determinar si la gliosis caracterizada por el aumento en los niveles de GFAP se asoció con la formación de nuevas células de Müller, se utilizó el marcador glial vimentina, cuya expresión es constitutiva en este tipo celular. No se detectaron diferencias en el número ni en la morfología de los procesos de células de Müller entre los grupos experimentales (Figura 16, panel C).

A continuación, se evaluó la integridad de la BHI a través de la localización del complejo azul de



Figura 13: Protocolos experimentales utilizados para evaluar el efecto del AE sobre el daño retiniano inducido por diabetes experimental.

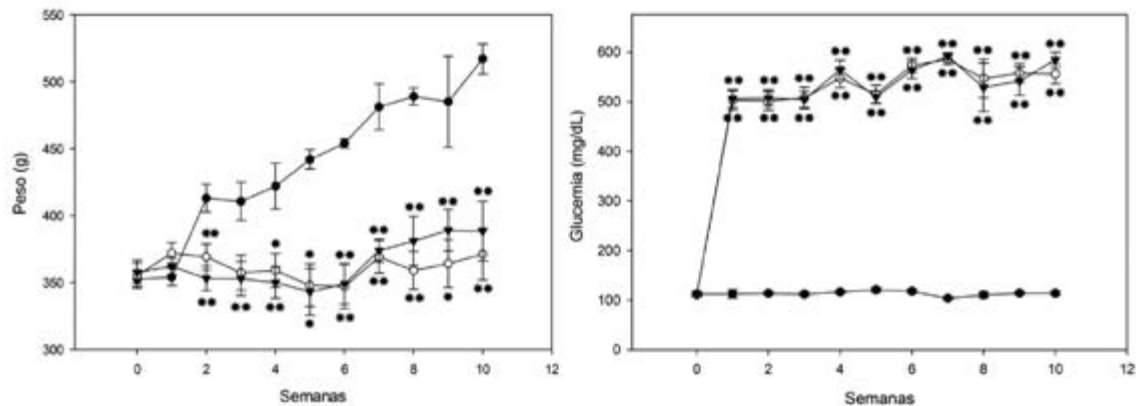


Figura 14: La inyección de STZ provocó una caída significativa del peso corporal y un aumento en la glucemia tanto en animales albergados en AS (círculos blancos) como en AE (triángulos negros) respecto a animales control (círculos negros). Se muestra la media  $\pm$  EE (n= 10 animales/ grupo). \*: P<0,05, \*\*: P<0,01 vs. control (inyección de vehículo), test de Tukey.

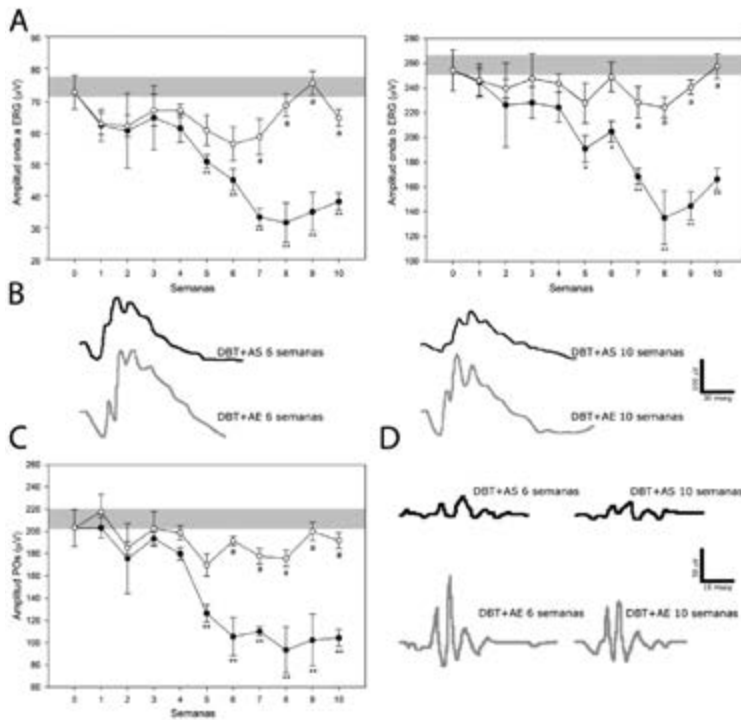


Figura 15: En retinas de animales diabéticos en AS (círculos negros) se observó una caída progresiva de la amplitud de las ondas a y b del ERG. La exposición a AE (círculos blancos) previno significativamente estas alteraciones, con resultados similares a los del grupo control (barra gris). C: Luego de 5 semanas de diabetes en AS se observó una caída significativa en la suma de las amplitudes de los POs. La exposición a AE previno esta alteración. Se representa la media  $\pm$  EE (n= 12 animales/ grupo). \*: P<0,05, \*\*: P<0,01 vs. control; b: P<0,05, a: P<0,01 vs. ojos de animales diabéticos en AS, test de Tukey.

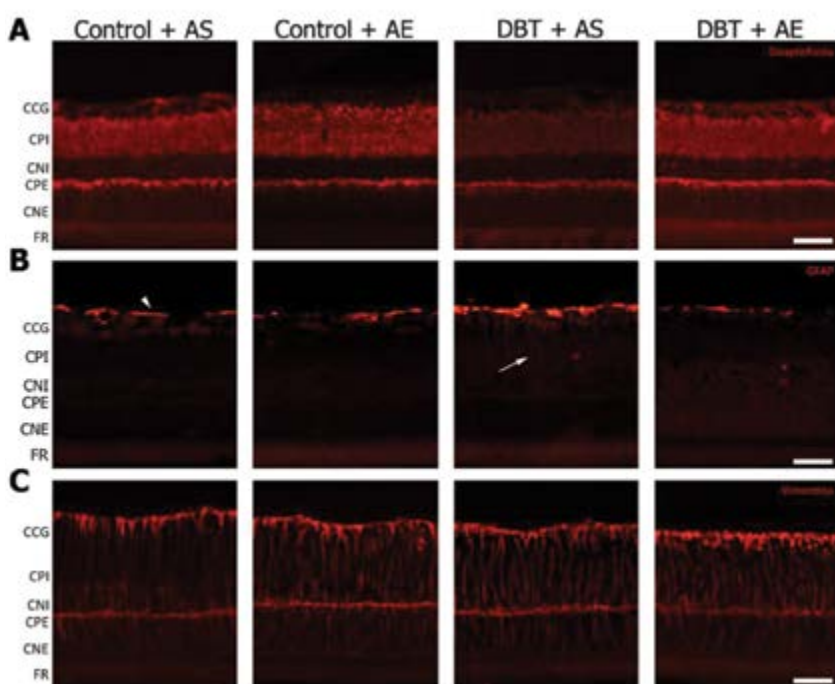


Figura 16: Panel A: En retinas control se observó una marcación intensa para sinaptofisina en ambas capas plexiformes. La diabetes indujo una notable disminución en la inmunorreactividad para sinaptofisina en animales en AS, que no se observó en animales alojados en AE. Panel B: En retinas control, la inmunomarcación para GFAP se observó sólo en astrocitos (cabeza de flecha). En retinas de animales diabéticos mantenidos en AS se observó una marca discreta para GFAP en algunos procesos de células de Müller (flecha). El AE previno el aumento en la inmunorreactividad para GFAP en los procesos de células de Müller. Panel C: No se observaron diferencias en la inmunomarcación para vimentina entre los distintos grupos experimentales. Se muestran imágenes representativas de 5 retinas/grupo. Barra = 50  $\mu$ m.

Evans-albúmina en retinas en montaje plano (Figura 17). En retinas de animales control, el marcador se localizó exclusivamente en el lumen de los vasos, marcando completamente el plexo vascular superficial y profundo, con escaso nivel de marca inespecífica en el intersticio o alrededor de la cabeza del NO (Figura 17). En retinas de animales diabéticos albergados en AS, se observó una marca generalizada en el espacio extravascular y focos de difusión del colorante, principalmente en la región del disco óptico y en los vasos de mayor calibre, así como alteraciones en la morfología

vascular con varicosidades y estrechamientos alternados (Figura 17). El AE redujo marcadamente el aumento en la permeabilidad vascular inducido por diabetes experimental y sólo se encontró un aumento discreto de la marca extra-vascular alrededor de la cabeza del NO (Figura 17). Se examinó la inmunomarcación para GFAP en retinas en montaje plano. En retinas control se observó una marca intensa en astrocitos estrellados organizados en una monocapa a la altura de la membrana limitante interna, en íntimo contacto con el plexo vascular superficial (Figura 18, panel izquierdo). En animales

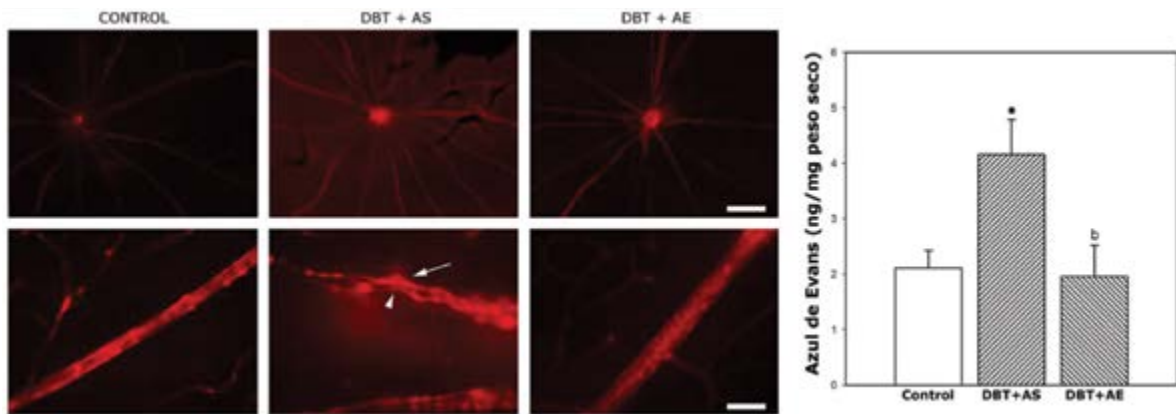


Figura 17: Panel izquierdo: En retinas control se observó una marca intensa del colorante en el lumen vascular (panel superior, detalle en el panel inferior), en tanto que en retinas de animales diabéticos mantenidos en AS, el colorante se localizó en el parénquima retiniano y se observaron puntos de fuga (flecha) y constricciones vasculares (cabeza de flecha). La exposición a AE previno las alteraciones vasculares inducidas por diabetes experimental. Panel derecho: La diabetes indujo un aumento significativo en la extravasación de azul de Evans en retinas de animales albergados en AS, en tanto que la exposición a AE previno significativamente esta alteración. Se muestra la media  $\pm$  EE ( $n=5$  retinas/grupo). \*:  $P < 0.05$  vs. control; b:  $P < 0.05$  vs. diabetes en AS, test de Tukey. Barra panel superior (40X)= 500  $\mu$ m, panel inferior (400X) = 50  $\mu$ m.

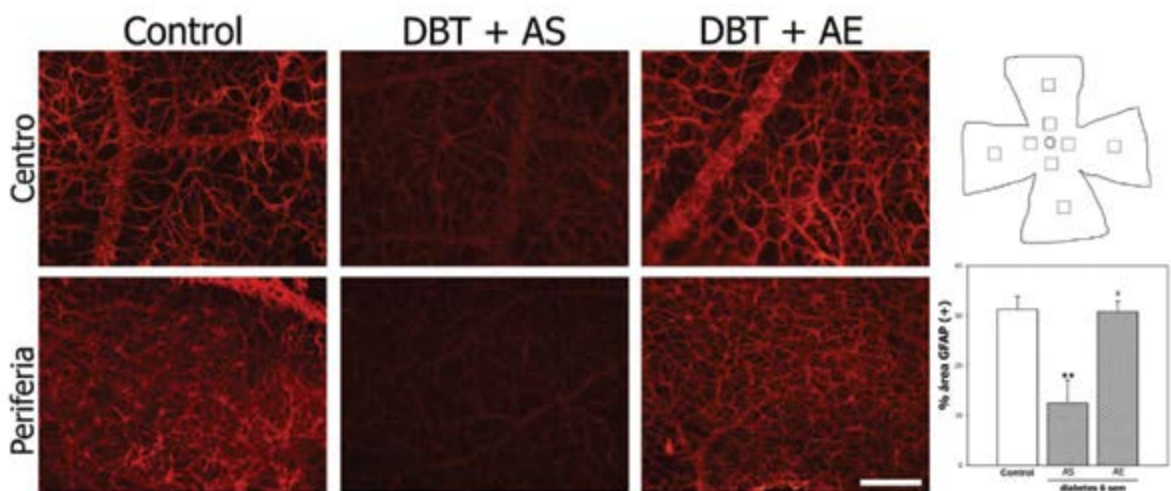


Figura 18: Panel superior derecho: Esquema de una retina en montaje plano donde se representan las regiones analizadas. Panel izquierdo: En retinas de animales control se observó una marca intensa para GFAP tanto en la región central como en la periferia. La diabetes indujo una notable disminución en la inmunomarcación para GFAP en todas las regiones evaluadas. La exposición a AE revirtió estas alteraciones. Panel inferior derecho: Se muestran los resultados del análisis cuantitativo del área ocupada por astrocitos GFAP(+) para los distintos grupos experimentales. Se muestra la media  $\pm$  EE,  $n=5$  retinas/grupo. \*\*:  $P < 0,01$  vs. control; a:  $P < 0,01$  vs. diabetes en AS, test de Tukey. Barra= 100  $\mu$ m.

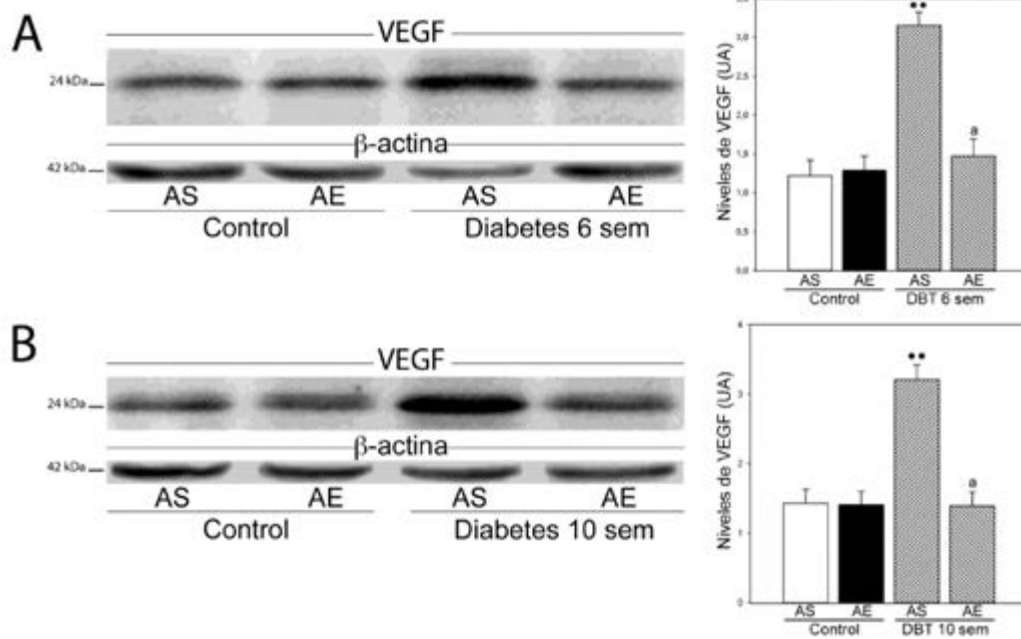


Figura 19: Panel A: Análisis de los niveles de VEGF retinianos por Western blot a las 6 semanas de diabetes. Los niveles de VEGF aumentaron significativamente en retinas de animales diabéticos mantenidos en AS. La exposición a AE previno este aumento. Se observó un patrón similar a las 10 semanas de diabetes (panel B). Se muestra la media  $\pm$  EE (n = 5 retinas/grupo). \*\*: P<0,01 vs. control; a: P<0,01 vs. diabetes en AS, test de Tukey.

albergados en AS, se observó una clara reducción en la inmunorreactividad para GFAP luego de 6 semanas de diabetes en todas las regiones analizadas. En retinas de animales diabéticos albergados en AE, la inmunomarcación para GFAP resultó similar a la observada en retinas control (Figura 18, panel izquierdo).

A continuación, se determinaron los niveles de VEGF por *Western blot* a las 6 y 10 semanas post-inyección de vehículo o STZ. En retinas de animales diabéticos mantenidos en AS se observó un aumento significativo en los niveles de VEGF en ambos períodos, en comparación con los grupos control. La exposición a AE previno significativamente el aumento en los niveles de VEGF en ambos intervalos (Figura 19). Con el fin de determinar la participación del estrés oxidativo en el daño retiniano inducido por diabetes experimental y en el efecto protector del AE, se evaluó la peroxidación lipídica retiniana. Para ello, se analizaron los niveles de TBARS y TNF $\alpha$  en retinas de animales alojados en AS o AE por 6 semanas post-inyección de STZ. En retinas de animales diabéticos mantenidos en AS, se observó un aumento significativo de ambos parámetros, que no fue observada en animales diabéticos albergados en AE (Figura 20 y 21). A continuación, se analizó el efecto del AE sobre la

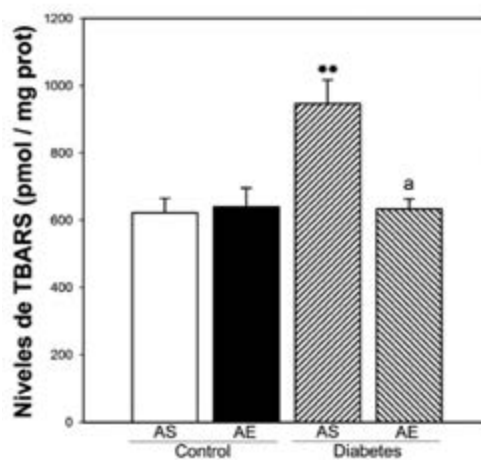


Figura 20: En AS, la diabetes indujo un aumento significativo en la peroxidación lipídica, que fue prevenido por la exposición a AE. Se muestra la media  $\pm$  EE (n = 5 retinas/grupo). \*\*P<0,01 vs. animales control en AS; a: P<0,01 vs. animales diabéticos en AS, test de Tukey.

progresión del daño diabético retiniano. Para ello, animales diabéticos albergados en AS por 7 semanas, se transfirieron a jaulas de AE y se registró semanalmente la actividad electroretinográfica. Análogamente a lo ya descrito en la Figura 15, a las 7 semanas de diabetes, se observó una disfunción visual significativa respecto a animales control, que progresó a lo largo del estudio (Figura 22). Ya a partir de una semana de exposición, el AE evitó la progresión de la caída en la amplitud de las ondas a y b del ERG y POs (Figura 22). Esta protección se mantuvo hasta la semana 10 post-inyección de STZ.

## Discusión

### 1. Efecto de la exposición a AE *a posteriori* de un evento isquémico retiniano agudo

Recientemente, diversos trabajos han demostrado el efecto del AE en la retina durante el desarrollo y/o etapas post-natales tempranas. Si bien se ha demostrado que la exposición a AE revierte los efectos del daño isquémico cerebral en ratas adultas, al inicio de este trabajo no se disponía de evidencias que avalaran la capacidad del AE de inducir protección de la retina de ratas adultas luego de un evento isquémico. Los resultados obtenidos indican que la exposición a AE luego de un episodio isquémico, protegió significativamente a la retina adulta frente a las alteraciones funcionales e histológicas causadas por isquemia aguda, y constituyen la primera demostración experimental de la efectividad del AE a nivel retiniano en ratas adultas.

Comparado con los valores no isquémicos, las amplitudes de las ondas a y b del ERG y de los POs disminuyeron significativamente. El AE, que careció de efecto *per se*, revirtió significativamente el efecto de la isquemia sobre la función retiniana. La protección funcional inducida por el AE resultó dependiente del tiempo de exposición, dado que la recuperación fue parcial luego de 1 y 2 semanas y prácticamente completa a las 3 semanas de exposición a AE. A nivel estructural, luego de 3 semanas post-isquemia se observaron alteraciones marcadas en la retina externa, con pérdida de células y pliegues de los segmentos externos de los FR, así como una disminución significativa en el espesor de la capa de segmentos externos, la CNE y la CPE, y alteraciones en la retina interna, como una disminución significativa en el número de células en la CCG. En contraste con nuestros

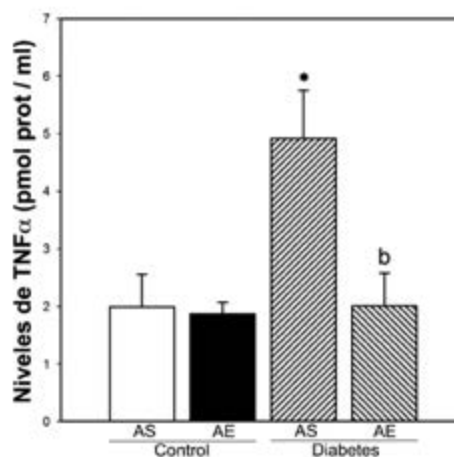


Figura 21: La diabetes indujo un aumento significativo en los niveles de TNF $\alpha$  en retinas de animales diabéticos mantenidos en AS, pero no en animales alojados en AE. Se muestra la media  $\pm$  EE (n = 5 retinas/grupo). \*P < 0,05 vs. animales control en AS; b: P < 0,05 vs. animales diabéticos en AS, test de Tukey.

resultados, Sakamoto y col. (2006), utilizando un modelo de isquemia similar al de este trabajo, no observaron alteraciones en la retina externa, en tanto que Roth y col. (1998) demostraron una desorganización leve de los FR luego de una isquemia retiniana inducida por la ligadura del NO. Una posible explicación para esta discrepancia es la utilización de distintas cepas de ratas. En este sentido, se ha descrito que el daño isquémico retiniano es altamente dependiente de la cepa de rata. En contraste con lo observado en retinas isquémicas de animales alojados en AS, en retinas isquémicas de animales albergados en AE por 3 semanas luego de la isquemia, se observó una clara preservación de la estructura retiniana, resultados que fueron confirmados recientemente por otros autores. La preservación histológica inducida por la exposición a AE fue confirmada a través del análisis del número de células Brn3a(+), de células apoptóticas y de la inmunorreactividad para GFAP en las células de Müller. En contraste con nuestros resultados, Franklin y col. (2006) demostraron que el AE no protege a las CGRs luego de una axotomía óptica. La diferencia más clara entre este trabajo y nuestros resultados radica en el modelo de neurodegeneración utilizado en cada caso. En ese trabajo de se indujo neurodegeneración por

disrupción completa de los axones de las CGRs, constituye el inductor de muerte de CGRs más agresivo, lo que podría haber minimizado la efectividad del AE en este diseño experimental. También se demostró que la pérdida de CGRs inducida por 45 min de isquemia es máxima entre 7 y 14 días después de la isquemia. En este trabajo, el análisis del número de CGRs se realizó a los 21 días luego de la isquemia, por lo tanto, considerando el tiempo transcurrido post-isquemia, es posible postular que los efectos del AE no retrasan meramente la muerte de las CGRs, sino que inducen una protección persistente.

La proteína GFAP es un filamento intermedio que en condiciones normales se expresa en astrocitos pero no en células de Müller. Sin embargo, frente a una considerable variedad de injurias retinianas, incluyendo la isquemia, se induce la expresión de GFAP en este tipo celular. En este sentido, una isquemia de 40 min provocó un marcado aumento en la inmunorreactividad para GFAP en los procesos de las células de Müller, en tanto que el AE

redujo claramente la expresión de esta proteína en este tipo celular.

La principal proyección de las CGRs en roedores es hacia las capas superficiales del CS. La CTB es un trazador anterógrado que se une específicamente a receptores de superficie de las neuronas y se transporta activamente en forma anterógrada a través de los axones. Esta herramienta ha sido ampliamente utilizada para evaluar la comunicación entre la retina y sus blancos sinápticos. En animales albergados en AS, la isquemia indujo un déficit en el transporte de CTB desde la retina al área retino-receptiva del CS, en tanto que la exposición a AE evitó la “desconexión funcional” entre la retina y su principal *target* sináptico, lo que sugiere que la protección inducida por AE se manifiesta tanto a nivel de los cuerpos de las CGRs, como de sus axones. En conjunto, estos resultados demuestran, por primera vez, que la exposición de ratas adultas a AE *a posteriori* de un evento isquémico deletéreo protege significativamente la función y la estructura retiniana frente al daño isquémico.

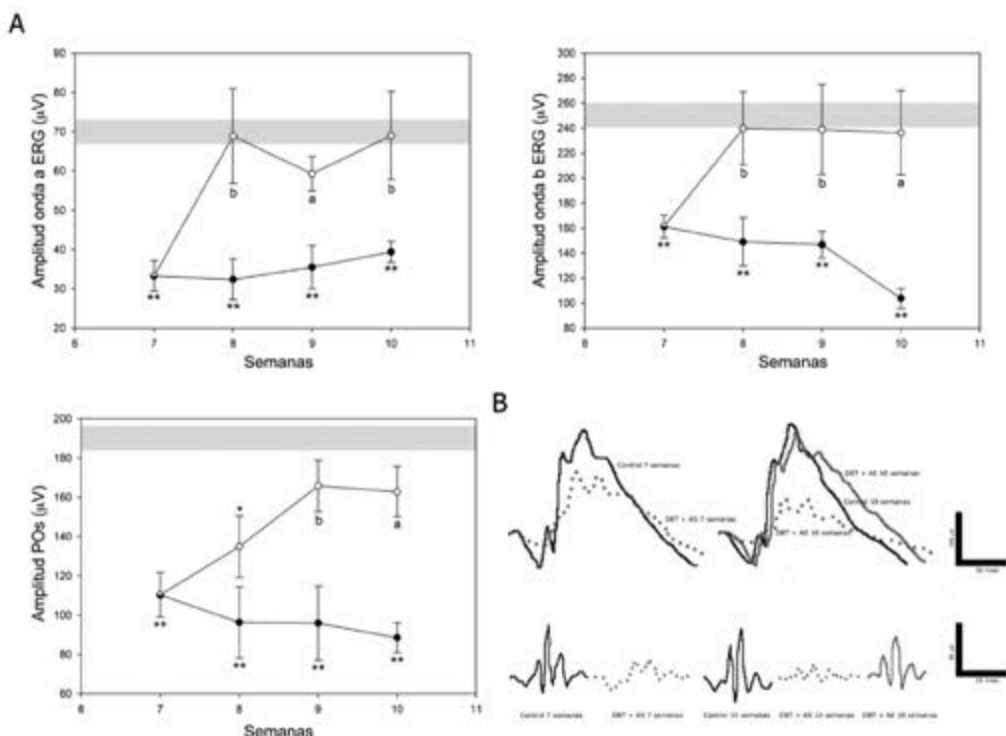


Figura 22: Panel A: Luego de 1 semana, la exposición a AE (círculos blancos) revirtió significativamente las alteraciones en las amplitudes de las ondas a y b del ERG inducidas por diabetes en animales alojados en AS por 7 semanas (círculos negros). En el caso de los POs, el AE revirtió las alteraciones inducidas por diabetes a partir de 2 semanas de exposición. Los registros de animales control se muestran en las barras grises. Se muestra la media  $\pm$  EE, n= 10 animales/ grupo. \*: P<0,05, \*\*: P<0,01 vs. control; b: P<0,05, a: P<0,01 vs. diabetes en AS, test de Tukey.

Un conjunto considerable de evidencias avala la participación del glutamato en el daño isquémico. Sobre la base de la asociación entre la excitotoxicidad y el daño isquémico retiniano, se planteó la hipótesis de que el efecto protector del AE podría involucrar un proceso dependiente de glutamato. Para evaluar la viabilidad de esta hipótesis, en retinas isquémicas de animales albergados en AS o AE por 3 días luego de la isquemia, se determinó la actividad de GS y el influjo de glutamato, dos procesos clave en la regulación de las concentraciones sinápticas de este neurotransmisor. La isquemia retiniana aguda provocó una disminución significativa en la recaptación de glutamato. El *uptake* de glutamato retiniano y la actividad de GS disminuyeron significativamente en ojos isquémicos de animales albergados en AS, en tanto que el AE evitó la disminución de estos parámetros. Cabe señalar que el AE *per se* no modificó los niveles sinápticos de glutamato, lo que es compatible con el hecho de que el AE no afectó *per se* ni la función ni la histología retinianas. Estos resultados avalan la hipótesis de que el daño isquémico podría ser mediado por un aumento en las concentraciones sinápticas de glutamato retiniano y que la recuperación inducida por AE podría involucrar la normalización de la neurotransmisión glutamatergica. Existen al menos 2 condiciones necesarias (aunque no suficientes) para confirmar esta hipótesis: 1) que el daño retiniano inducido por altos niveles de glutamato sea semejante al provocado por I/R, y 2) que el AE proteja la función y la histología retinianas frente a la excitotoxicidad inducida por glutamato. Los resultados obtenidos en este trabajo indican que ambas condiciones se cumplieron, al menos parcialmente. Concentraciones suprafisiológicas de glutamato indujeron un daño funcional e histológico similar al provocado por la isquemia y el AE protegió a la retina de los efectos deletéreos inducidos por una alta concentración de glutamato.

## 2. Efecto de la exposición a AE sobre el daño retiniano inducido por diabetes experimental

Se han descrito efectos beneficiosos del AE sobre el daño hipocampal en enfermedades crónicas como la diabetes y la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, hasta el inicio de este trabajo, los efectos del AE en la retinopatía diabética (RD) no habían sido previamente explorados. La isquemia retiniana es un componente central de la disfunción retiniana inducida por diabetes. La inyección de STZ provocó un aumento significativo y persis-

tente de la glucemia y una pérdida progresiva del peso corporal, en tanto que la exposición de animales diabéticos a AE no afectó el peso corporal, la glucemia, ni la incidencia de cataratas en comparación con animales diabéticos alojados en AS. La hiperglucemia crónica inducida por la inyección de STZ provoca una disfunción visual progresiva, que se evidencia ya en estadios tempranos de diabetes experimental. Un número considerable de trabajos han descrito alteraciones iniciales en la respuesta electroretinográfica. Sin embargo, existe controversia respecto a cuáles son las manifestaciones más tempranas del daño funcional retiniano inducido por diabetes. Aunque algunos autores han identificado cambios en la amplitud de la onda b del ERG como el primer índice de alteración visual en ratas inyectadas con STZ, existe mayor consenso en que el indicador funcional inicial corresponde a cambios en la amplitud y/o la latencia de los POs, tanto en animales como en pacientes diabéticos. Los resultados obtenidos en este trabajo demostraron diferencias significativas en la amplitud de las ondas a y b del ERG y de los POs a partir de las 5 semanas de diabetes. En nuestras condiciones experimentales, al menos a las 10 semanas de diabetes experimental, no se observaron diferencias en la morfología de la retina y en el número de CGRs entre los grupos de animales diabéticos y no diabéticos. A pesar de la preservación del número de CGRs, en retinas de animales con 6 semanas de diabetes alojados en AS, se observó una disminución en la inmunorreactividad para sinaptofisina en la CPI y CPE. En este sentido, diversos autores han demostrado que en etapas tempranas de diabetes, los niveles de sinaptofisina disminuyen en la retina. La exposición a AE previno la disminución en la inmunorreactividad para sinaptofisina inducida por diabetes experimental, lo que podría indicar una preservación de las conexiones sinápticas entre neuronas de la retina interna. La glía retiniana ha sido involucrada en las primeras etapas de la RD. Noxas de distinta naturaleza, incluyendo la diabetes experimental inducen la activación de las células de Müller y la expresión de GFAP en estas células. Consistentemente, en animales albergados en AS, la diabetes experimental provocó un aumento moderado en la inmunorreactividad para GFAP en este tipo celular. Se demostró que la diabetes induce tempranamente tanto la hipertrofia como la proliferación de las células de Müller. Sin embargo, en nuestras condiciones experimentales, es decir a las 6 semanas de diabetes inducida por STZ, no se observa-

ron diferencias en cuanto al número de células de Müller entre retinas de animales control y diabéticos. Un componente clave de la RD es el aumento en la permeabilidad vascular. La perfusión con azul de Evans es una técnica ampliamente utilizada para evaluar la integridad de la BHI. El colorante se une irreversiblemente a la albúmina, de manera que es posible determinar la localización del complejo azul de Evans-albúmina en la porción intra- y extra-vascular. En retinas de animales control, el colorante se observó exclusivamente restringido al compartimento vascular. En cambio, en retinas de animales albergados en AS con 6 semanas de diabetes se observaron alteraciones en la morfología vascular como constricciones vasculares, y un marcado aumento en la permeabilidad vascular, con focos de fuga del colorante y marca difusa en todo el compartimento extra-vascular, características de la microangiopatía diabética. En animales diabéticos alojados en AE, estas alteraciones no fueron evidentes. Se ha descrito que la diabetes induce alteración astrocitaria y disminución del número y complejidad de los procesos de este tipo celular. En concordancia con trabajos previos de nuestro grupo y de otros autores, la diabetes experimental indujo una disminución en la inmunoreactividad para GFAP en astrocitos de retinas de ratas diabéticas alojadas en AS, que no se observó en los animales diabéticos albergados en AE. Considerando que una reducción en la expresión de GFAP en astrocitos de la retina y un aumento en los niveles de GFAP en las células de Müller inducidos por diabetes se han asociado a una disminución de la capacidad para mantener la integridad de la barrera hemato-retiniana (BHR), en ratas diabéticas mantenidas en AS y en la preservación de la integridad de la BHI inducida por la exposición a AE. El aumento en la permeabilidad vascular provoca y exacerba la isquemia retiniana, la formación de edemas y una reacción glial con daño neuronal. En el año 1994 se publicó el primer estudio que demostró un aumento en los niveles de VEGF en muestras de cuerpo vítreo de pacientes con RD proliferativa. A partir de entonces, una cantidad considerable de estudios ha identificado al aumento en los niveles de VEGF como un factor clave en las alteraciones vasculares retinianas características de la diabetes. Estudios en modelos animales han demostrado que la inyección repetida de altas concentraciones de VEGF induce cambios vasculares y un aumento en la permeabilidad vascular análogos a los observados en los primeros estadios de la RD. Existen diversos estudios clínicos que utilizan terapias anti-VEGF para el tratamiento

de la RD. Si bien los resultados son alentadores, estas terapias son recomendadas conjuntamente con un tratamiento con láser, según las características del paciente. En concordancia con estos antecedentes, en este trabajo se demostró un aumento en los niveles retinianos de VEGF, tanto a las 6 como a las 10 semanas post-inyección de STZ en animales mantenidos en AS. Dado que la exposición a AE redujo significativamente los niveles de esta proteína tanto a las 6 como a las 10 semanas de diabetes experimental, es posible postular al VEGF como blanco del efecto protector del AE a nivel retiniano. El estrés oxidativo y el proceso inflamatorio desempeñan un rol central en la patogénesis de la RD. En este sentido, en retinas de animales diabéticos mantenidos en AS, se observó un aumento significativo en los niveles de TNF $\alpha$  y en la peroxidación lipídica, en tanto que la exposición a AE previno el aumento de ambos parámetros. En concordancia con estos resultados, recientemente se ha demostrado que la exposición a AE atenúa el aumento en los niveles de TNF $\alpha$  en el hipocampo en un modelo experimental de neuroinflamación inducido por influenza en ratones y luego de la inyección de lipopolisacárido bacteriano (LPS). Análogamente a los resultados obtenidos en este trabajo, se ha demostrado que el AE reduce el estrés oxidativo e induce el sistema de defensa anti-oxidante en un modelo de enfermedad de Alzheimer en ratones y más recientemente, por la oclusión transitoria de la arteria cerebral media en ratas. También se demostró que el AE incrementa la actividad de la enzima superóxido dismutasa y disminuye la producción de MDA en hipocampo de ratones jóvenes.

#### Bibliografía

- Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res* 916:172-91, 2001.
- Angelucci A, Clascá F, Sur M. Anterograde axonal tracing with the subunit B of cholera toxin: a highly sensitive immunohistochemical protocol for revealing fine axonal morphology in adult and neonatal brains. *J Neurosci Methods* 65:101-12, 1996.
- Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histological techniques, 3rd ed. (Eds). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990; pp, 740.
- Barber AJ, Antonetti DA. Mapping the blood vessels with paracellular permeability in the retinas of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:5410-6, 2003.
- Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3561-3568, 2000.
- Barnett NL, Pow DV, Bull ND. Differential perturbation of neuronal and glial glutamate transport systems in retinal ischaemia. *Neurochem Int* 39:291-299, 2001.

- Bartoletti A, Medini P, Berardi N, Maffei L. Environmental enrichment prevents effects of dark-rearing in the rat visual cortex. *Nat Neurosci* 7:215-6, 2004.
- Beauquis J, Roig P, De Nicola AF, Saravia F. Short-term environmental enrichment enhances adult neurogenesis, vascular network and dendritic complexity in the hippocampus of type 1 diabetic mice. *PLoS One* 5:e13993, 2010.
- Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, Osborne NN, Reichenbach A, Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 25:397-424, 2006.
- Chen CT, Alyahya K, Gionfriddo JR, Dubielzig RR, Madl JE. Loss of glutamine synthetase immunoreactivity from the retina in canine primary glaucoma. *Vet Ophthalmol* 11:150-7, Fernandez DC, Chianelli MS, Rosenstein RE. Involvement of glutamate in retinal protection against ischemia/reperfusion damage induced by post-conditioning. *J Neurochem* 111:488-98, 2009a.
- Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 47:S253-62, 2002.
- Gerhardinger C, Brown LF, Roy S, Mizutani M, Zucker CL, Lorenzi M. Expression of vascular endothelial growth factor in the human retina and in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 152(6):1453-62, 1998
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, Sanon A. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res* 78:723-36, 2004.
- Juen S, Kieselbach GF. Electrophysiological changes in juvenile diabetics without retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108:372-375, 1990.
- Jung CK, Herms J. Structural dynamics of dendritic spines are influenced by an environmental enrichment: an in vivo imaging study. *Cereb Cortex* 24:377-84, 2014
- Kanwar M, Chan PS, Kern TS, Kowluru RA. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3805-11, 2007.
- Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol* 2:879-89, 2008.
- Kern TS. Interrelationships between the Retinal Neuroglia and Vasculature in Diabetes. *Diabetes Metab J* 38:163-70, 2014.
- Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 586:4401-8, 2008.
- Landi S, Cenni MC, Maffei L, Berardi N. Environmental enrichment effects on development of retinal ganglion cell dendritic stratification require retinal BDNF. *PLoS One* 2:e346, 2007a.
- Lay CC, Davis MF, Chen-Bee CH, Frostig RD. Mild sensory stimulation reestablishes cortical function during the acute phase of ischemia. *J Neurosci* 31:11495-504, 2011.
- Li Q, Zemel E, Miller B, Perlman I. Early retinal damage in experimental diabetes: electroretinographical and morphological observations. *Exp Eye Res* 74:615-25, 2002.
- Li RW, Ngo C, Nguyen J, Levi DM. Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. *PLoS Biol* 9:e1001135, 2011.
- Markham JA, Greenough WT. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biol* 1:351-63, 2004.
- Morello CM. Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. *Am J Health Syst Pharm* 64:S3-7, 2007.
- Mukaida Y, Machida S, Masuda T, Tazawa Y. Correlation of retinal function with retinal histopathology following ischemia-reperfusion in rat eyes. *Curr Eye Res* 28:381-9, 2004.
- Napper GA, Pianta MJ, Kalloniatis M. Reduced glutamate uptake by retinal glial cells under ischemic/hypoxic conditions. *Vis Neurosci* 16:149-158, 1999.
- Osborne NN, Block F, Sontag KH. Reduction in ocular blood flow results in glial fibrillary acidic protein (GFAP) expression in rat Muller cells. *Vis Neurosci* 7:637- 639, 1991.
- Ozawa Y, Kurihara T, Sasaki M, Ban N, Yuki K, Kubota S, Tsubota K. Neural degeneration in the retina of the streptozotocin-induced type 1 diabetes model. *Exp Diabetes Res* 2011:108328, 2011.
- Piazza FV, Pinto GV, Trott G, Marcuzzo S, Gomez R, Fernandes Mda C. Enriched environment prevents memory deficits in type 1 diabetic rats. *Behav Brain Res* 217:16-20, 2011.
- Prager TC, Garcia CA, Mincher CA, Mishra J, Chu HH. The pattern electroretinogram in diabetes. *Am J Ophthalmol* 109:279-84, 1990.
- Rosenbaum DM, Rosenbaum PS, Singh M, Gupta G, Gupta H, Li B, Roth S. Functional and morphologic comparison of two methods to produce transient retinal ischemia in the rat. *J Neuroophthalmol* 21:62-68, 2001.
- Rosenzweig MR. Environmental complexity, cerebral change, and behavior. *Am Psychol* 21:321-32, 1966.
- Rungger-Brändle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1971-1980, 2000.
- Sale A, Berardi N, Maffei L. Enrich the environment to empower the brain. *Trends Neurosci* 32:233-9, 2009.
- Salido EM, Dorfman D, Bordone M, Chianelli MS, Sarmiento MI, Aranda M, Rosenstein RE. Ischemic conditioning protects the rat retina in an experimental model of early type 2 diabetes. *Exp Neurol* 240:1-8, 2013.
- Sarthy V. Focus on molecules: glial fibrillary acidic protein (GFAP). *Exp Eye Res* 84:381-2, 2007.
- Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Kubota S, Yuki K, Noda K, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia* 53:971-9, 2010.
- Shaked I, Ben-Dror I, Vardimon L. Glutamine synthetase enhances the clearance of extracellular glutamate by the neural retina. *J Neurochem* 83:574-580, 2002.
- Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res* 37:3483-93, 1997.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2:266-70, 1999.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* 1:191-8, 2000.
- Veyrac A, Sacquet J, Nguyen V, Marien M, Jourdan F, Didier A. Novelty determines the effects of olfactory enrichment on memory and neurogenesis through noradrenergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 34:786-95, 2009.
- Volkmar FR, Greenough WT. Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science* 176:1445-7, 1972.
- Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res* 17:485-521, 1998.
- Williamson LL, Chao A, Bilbo SD. Environmental enrichment alters glial antigen expression and neuroimmune function in the adult rat hippocampus. *Brain Behav Immun* 26:500-10, 2012.
- Wolter JR. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 51:1123-1139, 1961.
- Wu KH, Madigan MC, Billson FA, Penfold PL. Differential expression of GFAP in early vs. late AMD: a quantitative analysis. *Br J Ophthalmol* 87:1159-1166, 2003.
- Yi CX, Habegger KM, Chowen JA, Stern J, Tschöp MH. A role for astrocytes in the central control of metabolism. *Neuroendocrinology* 93:143-9, 2011.
- Yu DY, Cringle SJ, Su EN, Yu PK, Jerums G, Cooper ME. Pathogenesis and intervention strategies in diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 29:164-6, 2001.
- Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci* 17:463-71, 2000.
- Zheng L, Gong B, Hatala DA, Kern TS. Retinal ischemia and reperfusion causes capillary degeneration: similarities to diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:361-7, 2007.

# Efecto fototóxico del uso tópico de fluoroquinolonas previo al Cross-linking corneal en un modelo murino

---

## **Autores:**

Dr. Matías Osaba

Dr. Víctor E. Reviglio

---

## **Lugar de realización:**

Centro de Investigación y Desarrollo en Inmunología y Enfermedades Infecciosas (CIDIE). Universidad Católica de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Departamento de Patología e Investigación Ocular, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Instituto de la Visión Cerro de las Rosas. Sanatorio Allende (sede Cerro). Córdoba, Córdoba, Argentina.

Contacto: doctorosaba@gmail.com

Mención Especial del Premio Poen 2016

---



## **Resumen**

### **Objetivo**

El Cross-linking corneal con luz UV (UV-CXL) se ha convertido en un tratamiento popular para el queratocono y las ectasias corneales. Las fluoroquinolonas (FQs) que se administran habitualmente de manera tópica previas al UV-CXL se sabe que son fototóxicas para la piel y el cristalino. El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto fototóxico del tratamiento tópico con FQs en córneas murinas previo al UV-CXL, en las cuales el epitelio permaneció intacto.

### **Método**

Córneas murinas fueron tratadas con varios antibióticos con y sin riboflavina previo al UV-CXL. A las 24 horas los animales fueron sacrificados y las córneas fueron analizadas histológicamente en busca de evidencia de inflamación y apoptosis y para expresión de marcadores de apoptosis *BAX* and *caspasas 3* y *9* y expresión de *MMP-9*. Se realizó un análisis de espectrofluorometría.

### **Resultados**

Las córneas tratadas con fluoroquinolonas tópicas con o sin riboflavina previo al UV-CXL mostraron

leve inflamación del estroma corneal, apoptosis tanto por técnica de tinción “terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling” e incrementaron la expresión del gen *BAX* y *caspasas 3* y *9* por análisis densitométrico. Las córneas no tratadas, las córneas tratadas con azitromicina antes del UV-CXL, y las córneas que se les realizó UV-CXL sin antibióticos ni riboflavina mostraron histología normal, sin tinción para apoptosis, y no incrementaron la producción de marcadores de apoptosis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

### Conclusiones

Los efectos fototóxicos de las FQs en la córnea pueden conducir a que los cirujanos consideren otra clase de antibióticos para profilaxis contra las queratitis infecciosas en UV-CXL. Estos efectos, junto con los efectos citotóxicos conocidos de las FQs independientes de la radiación UV, pueden contribuir a algunas complicaciones del UV-CXL. Deben llevarse a cabo estudios de dosaje.

### Palabras clave

Córnea, Cross-linking, fototoxicidad, fluoroquinolona, apoptosis.

### Abstract

#### Purpose

*Corneal crosslinking by UV light (UV-CXL) has become a popular treatment for keratoconus and corneal ectasia. Fluoroquinolones (FQs), commonly administered topically prior to UV-CXL, are known to be phototoxic to the skin and lens. The purpose of this study was to investigate phototoxic effects of topical FQ treatment on murine corneas prior to UV-CXL in which the corneal epithelium was kept intact.*

#### Methods

*Murine corneas were treated with various antibiotics with or without riboflavin prior to UC-CXL. At 24 hours, the animals were sacrificed, and the corneas were analyzed for histologic evidence of inflammation and apoptosis and for expression of apoptosis markers *BAX* and *caspases 3* and *9* and for expression of *MMP-9*. Spectrofluorometric analysis was performed.*

### Results

*Corneas treated with topical fluoroquinolones with or without riboflavin before UV-CXL showed mild corneal stromal inflammation, apoptosis by both terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling staining and increased expression of *B* gene and *caspases 3* and *9* by densitometric analysis. Untreated corneas, corneas treated with azithromycin before UV-CXL, and corneas undergoing UV-CXL without any antibiotic or riboflavin pretreatment showed normal histology, no staining for apoptosis, and no increased production of apoptosis markers by polymerase chain reaction (PCR).*

### Conclusions

*The phototoxic effects of FQs on the cornea may lead surgeons to consider another antibiotic class for prophylaxis against infectious keratitis in UV-CXL. These effects, along with the known cytotoxic effects of FQs independent of UV radiation, may contribute to some of the complications of corneal UV-CXL. Dosage studies may be warranted.*

### Introducción

En muchas partes del mundo, el Cross-linking corneal (UV-CXL) se ha convertido en un tratamiento aceptado para tratar el queratocono. En publicaciones recientes, se ha estudiado su uso para úlceras corneales infecciosas<sup>1</sup> y para queratopatías bullosas pseudofáquicas<sup>2</sup>. A pesar de sus resultados prometedores para el tratamiento de queratocono, las complicaciones incluyen queratitis microbianas<sup>3</sup>, endotelitis<sup>4</sup> y cicatrices corneales<sup>5</sup>.

Las gotas de fluoroquinolonas (FQs) pueden ser administradas inmediatamente antes del Cross-linking corneal como profilaxis contra infecciones corneales<sup>6</sup>. Sin embargo está bien documentado que las fluoroquinolonas son fototóxicas para la piel<sup>7</sup> y el cristalino<sup>8</sup>. Las fluoroquinolonas absorben la radiación UV e inducen tripletes de larga duración que producen radicales libres de oxígeno, superóxido y otras especies reactivas<sup>9</sup> dañando el cristalino y generando catarata *in vivo*<sup>10</sup>. Aparte de los efectos fototóxicos de las FQs, estudios en cultivos de queratocitos corneales humanos sugieren que la levofloxacin<sup>11</sup>, moxifloxacin<sup>11</sup>, ofloxacin<sup>12</sup>, norfloxacin<sup>12</sup> y ciprofloxacina<sup>12</sup> sin radiación UV son tóxicas para los queratocitos. Estudios *in vivo* con ofloxacin en conejos demostraron los mismos hallazgos dando lugar a la hipótesis de

que la ofloxacina, actuando sinérgicamente con algún factor aún no identificado, induce apoptosis en queratocitos, predisponiendo algunas córneas a la perforación<sup>13</sup>. Estudios *in vivo* han mostrado que las fluoroquinolonas más modernas pueden producir adelgazamiento epitelial<sup>14</sup>.

El propósito de este estudio fue investigar la posible fototoxicidad de los tratamientos con FQs tópicos en ojos murinos previos al UV-CXL en los cuales el epitelio corneal se mantuvo intacto para evitar la inflamación y la cicatrización implicada en un epitelio desbridado.

## Materiales y métodos

Todos los animales fueron tratados acorde a las especificaciones de cuidados animales de laboratorio establecidas por la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (Association for Research in Vision and Ophthalmology- ARVO) en su "Declaración para el Uso de Animales en Investigación Oftalmológica y Visual" y por las directrices de la Sociedad Mundial Protectora de Animales (World Society for the Protection of Animals - WSPA). También se respetaron los estatutos de la Universidad Católica de Córdoba (Facultad de Medicina). La anestesia se realizó mediante una inyección intramuscular de 0.5 ml/kg de una combinación de 100mg/ml ketamina y 20 mg/ml xilacina. Hubo siete grupos de ratones tratados (N=16 ratones por grupo) y solamente el ojo derecho de cada ratón fue tratado. El grupo 1 consistió en córneas normales sin tratamiento; el grupo 2 recibió UV-CXL sin riboflavina y sin antibiótico; el grupo 3 recibió moxifloxacina y UV-CXL; el grupo 4 recibió gatifloxacina y UV-CXL; el grupo 5 recibió azitromicina y UV-CXL; el grupo 6 recibió riboflavina y UV-CXL pero no recibió antibiótico; el grupo 7 recibió moxifloxacina, riboflavina y UV-CXL. Las gotas de riboflavina 0.1% fueron suministradas con intervalos de entre 1 a 5 minutos por 15 a 30 minutos, o hasta evidenciar que la riboflavina había alcanzado la cámara anterior del ojo, usando una lámpara de hendidura con filtro azul. En los grupos 3, 4, 5 y 7 el tratamiento con antibióticos consistió en instilar las gotas cada 2 horas, comenzando 12 horas previas al UV-CXL. El tratamiento con luz UV comenzó 15 a 20 minutos después de la última colocación de la gota de antibiótico con una potencia de 1.4-7.3 J/cm<sup>2</sup> (0.7-4 mW/cm<sup>2</sup>) por 20 minutos sin desbridar el epitelio.

Inmediatamente después del procedimiento los ojos tratados fueron irrigados con solución salina. Los animales fueron sacrificados 24 horas luego del comienzo de la investigación. Las córneas fueron removidas en condiciones de esterilidad, embebidas en un compuesto de ornitina carbamoil-transferasa (OCT - Tissue-Tek, Miles Inc., Elkhart, USA) y congelados a -80°C. Para evidenciar la fototoxicidad corneal se utilizaron marcadores *BAX*, *caspasa 3*, *caspasa 9* y *metaloproteinasa de matriz-9* para detectar apoptosis. Se obtuvieron cortes de cada córnea de 8 µm con crióstato y fueron teñidas con hematoxilina - eosina y TUNEL (por sus siglas en inglés "terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling"). Además se realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *gen BAX*, *caspasas 3* y *9* siguiendo las especificaciones del fabricante (BioRad, Life Science, CA, USA). También se realizó zimografía para metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9). Se realizó análisis inmunohistoquímico usando técnica del complejo avidina-biotina-peroxidasa (Oncogene, Cambridge, MA, and Chemicon, Temecula, CA).

## Análisis estadístico

Para cada grupo, el número de córneas teñidas con TUNEL o para marcadores de apoptosis como *BAX*, *caspasa 3*, *caspasa 9* o marcadores inflamatorios como *MMP-9*, fue procesado a simple ciego por el observador y comparado con el grupo 1 usando test exacto de Fisher (Tabla 1). La PCR para marcadores de apoptosis y los zimogramas para *MMP-9* fueron cuantificados usando un escáner de densitometría (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA) y promediado (cada córnea fue analizada por duplicado). Se realizaron un ANOVA unidireccional, Test comparativo múltiple de Dunnett y corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones entre el control y los grupos tratados [SPSS, ver. 10.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, y Microstat-Ecosoft Inc. (Indianapolis, Inc.)](Imagen 2). Se consideró estadísticamente significativo a una  $p < 0.05$ .

## Parámetros del Cross-linking UV

Se utilizó una lámpara de luz ultravioleta CSO VEGA (Scandicci Firenze, Italy) para realizar el Cross-linking corneal. Dicho dispositivo emite luz UV con un pico de 370 nm de longitud de onda, con un espectro de irradiación de entre 358 y 382 nm y tiene un poder de 3 mW/cm<sup>2</sup> con un tamaño

de irradiación de 9 mm a una distancia de 12 cm del tejido corneal.

### Análisis de espectrofluorometría

Se prepararon tres soluciones diferentes de las gotas de antibióticos disponibles comercialmente hasta alcanzar una concentración de 1.25 x 10<sup>-4</sup> %) y se usaron alícuotas de 20 microlitros de estas soluciones para determinar el espectro de emisión a diferentes niveles de excitación (365 nm, 370 nm, y 375 nm respectivamente).

Se realizó un análisis de espectrofluorometría usando un espectrofotómetro Cary Eclipse Fluorescence (Agilent Technologies, Inc. Headquarter, Santa Clara, CA, United States) con una lámpara de Xenón flash. Se utilizó agua Milli-Q (Merck Millipore, Billerica, MA, USA) y todos los reactivos fueron de uso analítico.

### Resultados

Los ojos se examinaron con una lámpara de hendidura portátil previo a ser sacrificados y no mostraron inyección conjuntival, adelgazamiento o reacción de cámara anterior. Tampoco hubo ojos perforados.

Las córneas no tratadas, las córneas pretratadas con azitromicina y las córneas a las que se les realizó UV-CXL sin antibiótico o pretratamiento con riboflavina se observaron claras en el examen con lámpara de hendidura y mostraron histología normal, sin infiltrados inflamatorios, la técnica de tinción de TUNEL fue negativa y no hubo expresión o tinción de marcadores *BAX*, ni *caspasas 3* o

9 por análisis de densitometría. Los resultados de la zimografía para *MMP-9* fueron mínimos. (Tabla 1, Figura 2).

En el examen con lámpara de hendidura portátil, las córneas tratadas con FQ o riboflavina o riboflavina más moxifloxacina previo al UV-CXL mostraron leve *haze* del epitelio. El examen histológico reveló inflamación leve en el estroma superficial. En los grupos de FQs, riboflavina y el de riboflavina con moxifloxacina la tinción para apoptosis con la técnica de TUNEL fue positiva (Figura 1b). La expresión de *BAX*, *caspasas 3* y *9*, y *MMP-9* (Tabla 1, Figura 2) se incrementó en comparación con: el grupo que no recibió tratamiento, el grupo que solo se le practicó UV-CXL y el grupo con azitromicina.

La expresión de *BAX*, *caspasas 3* y *9*, y *MMP-9* fue mayor tanto en el grupo de FQs, en el grupo tratado con riboflavina, y el grupo de riboflavina con moxifloxacina en comparación con los demás grupos: no tratado, azitromicina y UV-CXL (ANOVA,  $p < 0.001$ ) (Figura 2). La expresión más alta de *BAX*, *caspasas 3* y *9*, y *MMP-9* fue en el grupo tratado con riboflavina y moxifloxacina.

Mediante espectrofluorometría se encontró el espectro de absorción (Figura 3) de las fluoroquinolonas moxifloxacina y gatifloxacina, y la azitromicina mostró resultados negativos de absorción. El espectro de emisión (Figura 4) y de excitación (Figura 5) mediante irradiación a diferentes longitudes de ondas se centró entre 483 y 510 nm para cada FQ respectivamente. Uno de los gráficos realizados muestra que el espectro de excitación es coincidente con el espectro a absorbancia. La Figura 5 muestra la excitación de ambas FQ en la longitud de onda usada para el Cross-linking corneal.

Group	UV-light dose	UV-light dose Number of corneas irradiated	Immunostaining results after irradiation						
			TUNEL	Bax	Caspase 3	Caspase 9	MMP-9		
1 Control	None	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	1/16		
2 UV light	1.4-7.3 J/ cm <sup>2</sup>	16/16	1/16	0/16	0/16	0/16	0/16	1/16	n/s
3 UV-CXL + Moxifloxacin	1.4-7.3 J/ cm <sup>2</sup>	16/16	15/16	16/16	16/16	16/16	16/16	16/16	*
4 UV-CXL + Gatifloxacin	1.4-7.3 J/ cm <sup>2</sup>	16/16	14/16	16/16	16/16	16/16	16/16	16/16	*
5 UV-CXL + Azithromycin	1.4-7.3 J/ cm <sup>2</sup>	16/16	0/16	1/16	1/16	1/16	1/16	1/16	n/s
6 UV-CXL + Riboflavin	1.4-7.3 J/ cm <sup>2</sup>	16/16	12/16	16/16	16/16	16/16	16/16	16/16	*
7 UV-CXL+Moxi+Ribo	1.4-7.3 J/ cm <sup>2</sup>	16/16	16/16	16/16	16/16	16/16	16/16	16/16	*

Tabla 1: Comparación de córneas murinas para tinción de apoptosis, marcadores de apoptosis y de inflamación por inmunotinción. Se registra la inmunotinción como una proporción del número de córneas con TUNEL positivo o inmunotinción para *BAX*, *caspasa 3* y *9*, *MMP-9* / número total de córneas examinadas. \* Diferencia estadísticamente significativa cuando se compara el Grupo 1 (Control), el Grupo 2 (luz UV) y el Grupo 5 (UV-CXL + Azitromicina) ( $p < 0,001$  usando análisis del test exacto de Fisher), n/s = no tiene significancia estadística.

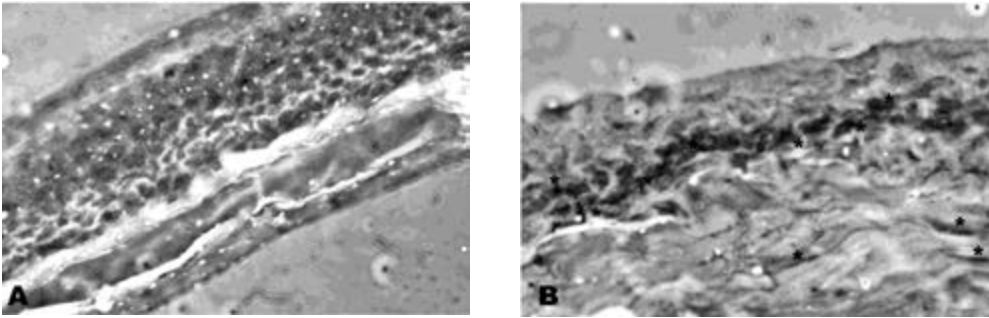


Figura 1: Microfotografías de córneas murinas marcadas con TUNEL (deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling). Figura 1a: Córnea no tratada (Grupo 1) No se observan células apoptóticas. Figura 1 b: Córnea pretratada con moxifloxacina mostrando células apoptóticas (\*) en el epitelio y en el estroma anterior. Magnificación x 800.

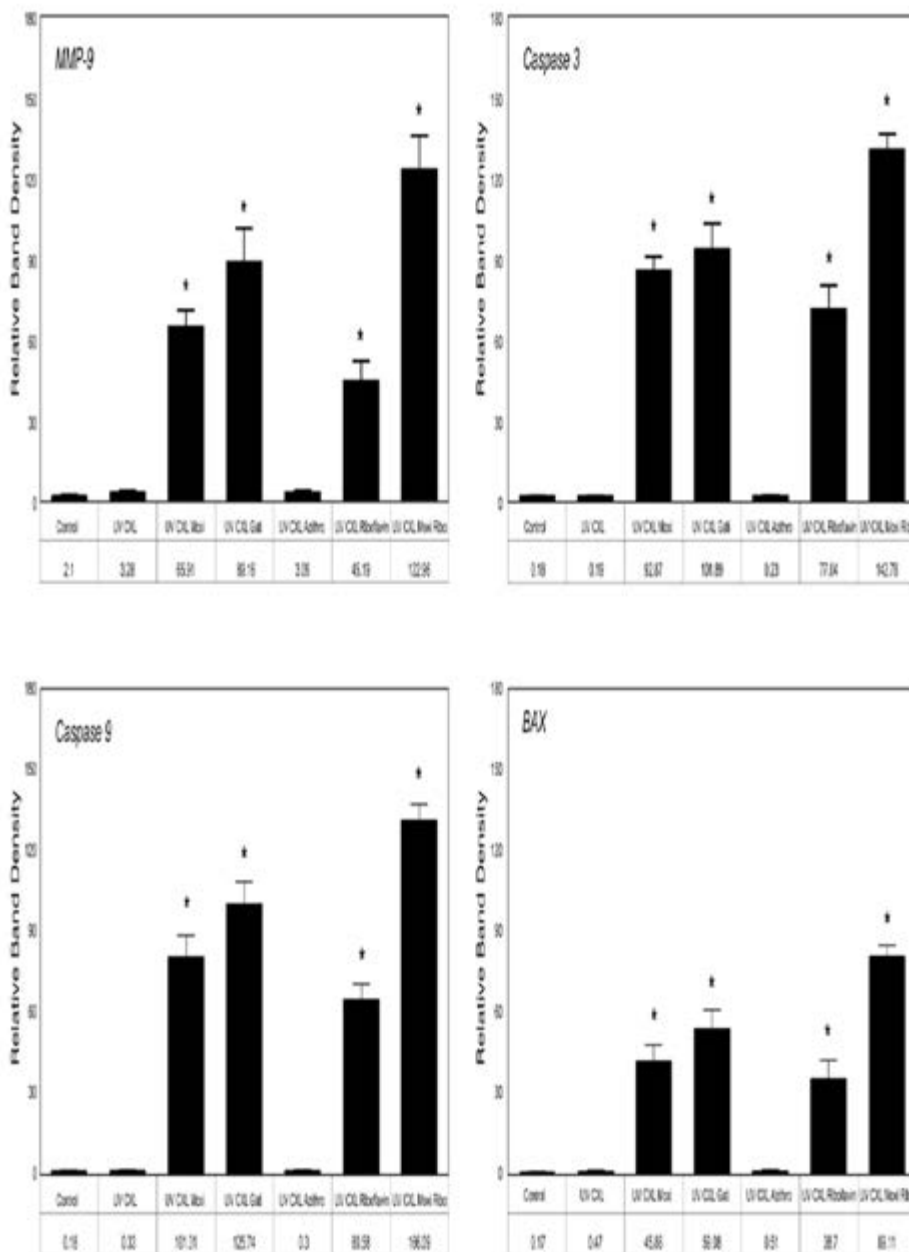


Figura 2: Las córneas fueron sometidas a análisis de densitometría (se muestran las medias con sus desvíos estándar) de marcadores de inflamación como MMP-9 y marcadores de apoptosis como BAX, caspasa 3 y 9. Se muestran los efectos fototóxicos de fluoroquinolonas tópicas con y sin riboflavina en córneas sometidas a Cross-linking (UV-CXL) comparado con las córneas no tratadas, córneas tratadas con azitromicina, y córneas tratadas con UV-CXL sin antibiótico o riboflavina. \* Demuestra que el tratamiento tópico con FQs con o sin riboflavina previo al UV-CXL incrementa la expresión de MMP-9, BAX, caspasa 3 y 9 comparado con el otro grupo (ANOVA,  $p < 0.001$ ). SD= standard deviation, moxi = moxifloxacina, gati = gatifloxacina, aithro = azitromicina, MMP-9 = Metaloproteinas de matriz 9.

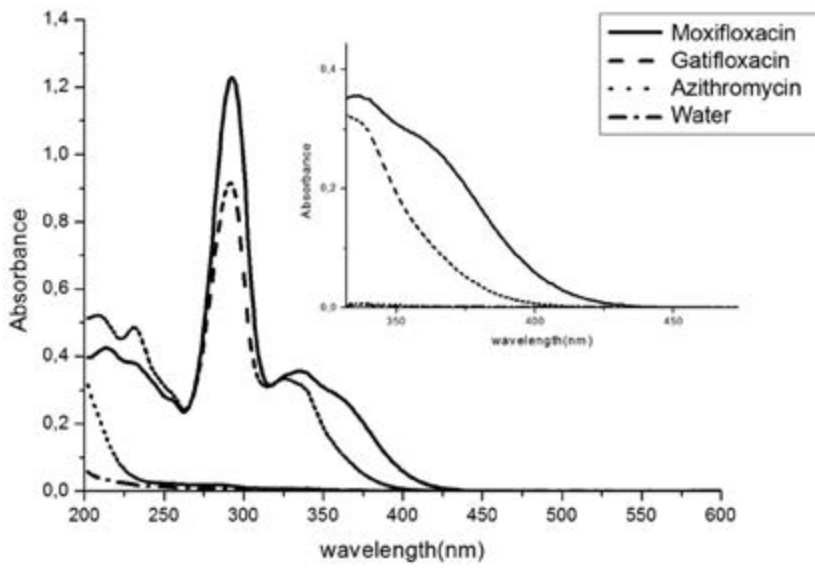


Figura 3: Espectro de absorción de azitromicina, gatifloxacina, moxifloxacina y agua Milli-Q. Se observó que la azitromicina no tuvo absorción, la gatifloxacina tuvo un pico máximo de absorción a 292 nm (absorción 0.916) y la moxifloxacina tuvo un pico máximo de absorción a 293 nm (absorción 1.229). La muestra de agua Milli-Q sirvió como control negativo.

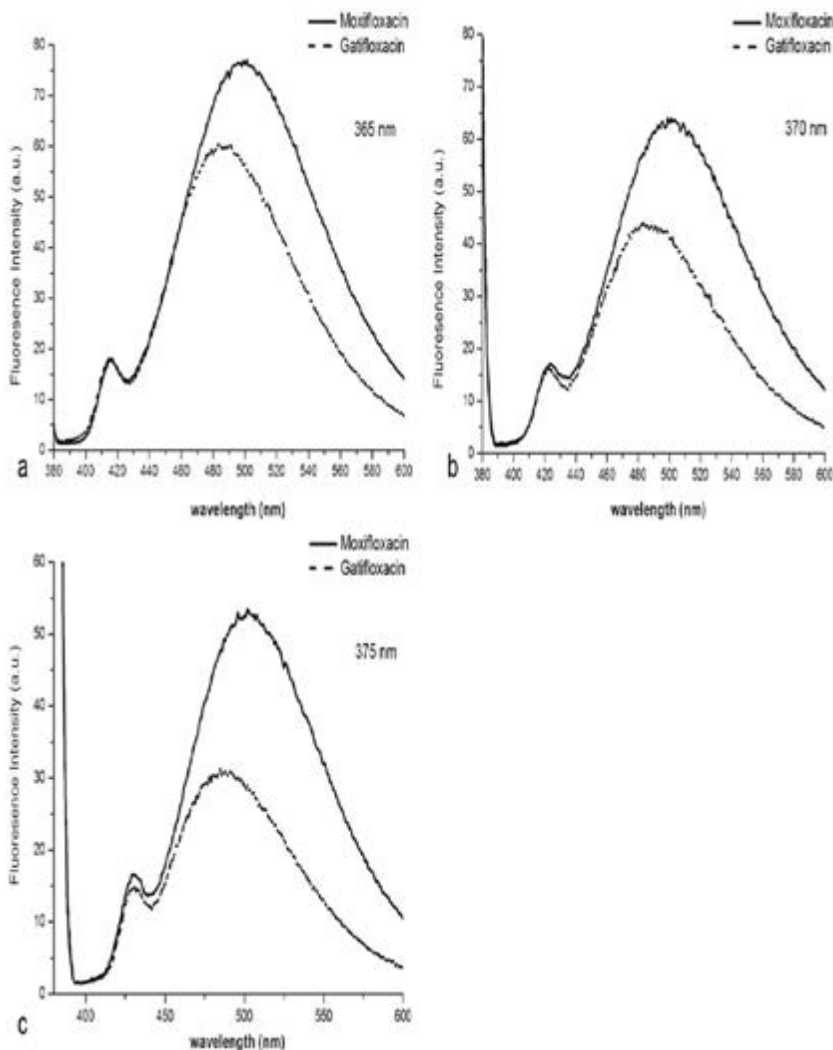


Figura 4: Espectro de emisión de la gatifloxacina y la moxifloxacina a 365, 370 y 375 nm respectivamente, (Figura 4 a, b y c). Como se puede observar en las 3 longitudes de onda, los componentes emiten fluorescencia con un pico máximo a 483 nm de emisión para moxifloxacina, y un pico máximo a 504 nm para gatifloxacina.

## Discusión

En las córneas murinas a las que se realizó UV-CXL, el pretratamiento con gotas de FQ indujo apoptosis estromal, inflamación y producción de *MMP-9* de la misma manera que la riboflavina (por sus cualidades fotosensibles) induce cambios del tipo de apoptosis<sup>15</sup>; el pretratamiento de la riboflavina combinada con moxifloxacin (al igual que en el escenario clínico) induce la expresión más alta de marcadores de apoptosis y degradación tisular (*MMP-9*). Estos hallazgos resultan de la fotosensibilidad de la riboflavina y la fototoxicidad de las fluoroquinolonas. Dado que las FQs sin riboflavina pueden inducir una reacción de fototoxicidad que incluye necrosis, apoptosis y pérdida de células epiteliales del cristalino<sup>8</sup>, es posible que las FQs administradas tópicamente previas al UV-CXL se unan a componentes corneales aún no identificados, llevando a hallazgos corneales patológicos<sup>13</sup> similares a las complicaciones corneales posteriores al UV-CXL.

Aunque las fluoroquinolonas en este estudio tienen picos de absorción a bajas longitudes de ondas<sup>16</sup>, incluso es posible que a longitudes de ondas mayores de las que produce el Cross-linking se produzcan radicales con excitación más alta, llevando a observar picos en el espectro de excitación. Este resultado es observado en la Figura 3. Estas absorciones/excitaciones a mayor longitud de onda pueden eventualmente generar emisión de radicales más bajos, evidenciados en los picos de emisión (Figura 3 y 4). Es muy poco probable que dadas las especificaciones de fábrica de nuestro dispositivo de Cross-linking que la luz UV fuera diferente y causara excitación a niveles de energía mayores a los especificados.

Puede esperarse que la extinción intermolecular suprima la excitación de la droga (riboflavina por antibióticos y viceversa, dependiendo en la concentración de humor acuoso), pero por inferencia de nuestros resultados de la expresión de los marcadores de apoptosis (los cuales fueron los más altos en el grupo pretratado con riboflavina y moxifloxacin) podemos suponer que no hubo supresión substancial de excitación de la riboflavina por moxifloxacin o viceversa. Sin embargo, dado el alcance de este trabajo, no se pretende describir la interacción entre riboflavina y las gotas oftálmicas de antibióticos y el tejido corneal durante el Cross-linking, el cuál puede ser influenciado por el pH<sup>17</sup> del tejido, los niveles de oxígeno<sup>17</sup>, el efecto de la irradiación UV de diferentes longitudes de onda, el poder y las variaciones de distancias

desde la córnea, la cascada de regulación de la cicatrización, y otros factores *in vivo* que todavía deben ser elucidados.

En este experimento el epitelio corneal se mantuvo intacto, el desbridamiento epitelial (que muchos cirujanos realizan en el UV-CXL) causa inflamación y expresión de citoquinas. Conservando el epitelio es seguro afirmar que los hallazgos de inflamación y la expresión de marcadores de apoptosis y *MMP-9* son solamente por la combinación de UV-CXL y FQs. La apoptosis es regulada por *BAX* y las *caspasas 3* y *9* son proteínas iniciadoras y efectoras respectivamente. La *MMP-9* es una metaloproteína que depende de zinc, degrada el colágeno de la matriz extracelular y se encuentra en córneas inflamadas. A las 24 horas, la tinción para apoptosis y expresión de dichas enzimas (los resultados que busca este trabajo de investigación) ya estaban presentes, y entre las 36 y 48 horas o más se comenzaron a observar que las córneas comenzaban a sanar y posiblemente haya detenido algunos de los efectos fototóxicos. Debido a algunas variables biológicas, es posible que algunas córneas puedan sanar luego de dicha injuria, sin embargo, en el mercado existen antibióticos sin efectos fototóxicos. Si se traslada a un escenario clínico, el CXL es efectivo en muchos pacientes, pero existen algunas complicaciones como cicatrización anormal, endotelitis y perforación.

Si una droga fotosensible se une a las proteínas del cristalino, el riesgo de perder transparencia y formar una catarata se incrementa<sup>8</sup>. Las fluoroquinolonas también se han visto implicadas en fototoxicidad inducida por drogas en cultivos de melanocitos<sup>18</sup>. Esto puede tener implicancias sobre los tejidos pigmentados de la piel y algunas estructuras oculares. Uno de los motivos por los cuales las FQs son populares para el tratamiento oftalmológico es que su uso tópico y sistémico penetra estructuras oculares alcanzando concentraciones altas en humor acuoso. Incluso mayores a una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 90, la cual se asocia a la mayoría de los microorganismos causantes de úlceras y endoftalmitis<sup>19</sup>. Con niveles tan altos de penetración y el perfil fototóxico conocido, es posible que las FQs usadas en UV-CXL ejerzan un efecto fototóxico en los queratocitos. En la clínica, los cirujanos suelen prescribir FQs tanto en el pre, como en el post-quirúrgico. Algunos cirujanos suelen indicar la colocación de FQs 24 horas previas al CXL o en algunos casos en el periodo preoperatorio inmediato previo a una cirugía de cataratas. En esta investigación se con-

sideraron 12 horas previo al CXL como un promedio entre ambas prácticas.

Algunas reacciones tóxicas causadas por FQs (tópica, intracamerular o intravítrea) son independientes de la radiación UV como por ejemplo edema estromal corneal, quizás por inhibición de la bomba endotelial corneal<sup>13</sup>, función y morfología celular alterada con contacto intercelular reducido, desorganización celular y muerte de queratocitos<sup>13,20</sup>. Dado que las FQs absorben radiación Ultravioleta e inducen estados reactivos que reacción con oxígeno produciendo especies reactivas, es posible que en el UV-CXL corneal, la luz UV potencie los efectos citotóxicos de las FQs en la córnea. Nuestro estudio demuestra que las FQs pueden causar fototoxicidad debido a que otros estudios y el nuestro muestran que pueden ser excitadas a varias longitudes de onda de luz UV, causando múltiples picos en el espectro de excitación<sup>17</sup>. La fototoxicidad puede ser influenciada por factores locales tales como el pH tisular y los niveles de oxígeno<sup>17</sup>.

La gatifloxacina (Gatif Forte® Poen, Buenos Aires, Argentina) tiene un pico máximo de absorción a

292 nm y la moxifloxacina (Vigamox® Alcon, Fort Worth, TX, USA) tiene un pico máximo de absorción a 293 nm. Cuando se analizó la emisión, las diluciones de ambas drogas fluorescieron cuando la longitud de onda fue de 365, 370 (como en el Cross-linking corneal) y a 375 nm. Este resultado sugiere que si a una concentración de droga tan diluida es capaz de alcanzar esta cantidad de fluorescencia, quizás cuando la droga comercial (sin diluir) es usada y sometida al Cross-linking por 15 a 30 minutos con luz UV-A, se debería incrementar la cantidad de fluorescencia emitida en relación a la concentración. Esto podría explicar posiblemente la activación de procesos celulares de apoptosis observados en este experimento. Se requieren estudios adicionales para esclarecer la interacción *in vivo* de la luz UV sobre fluoroquinolonas y la córnea. Dada la popularidad creciente del UV-CXL y el concomitante uso de la profilaxis con FQs, debe tenerse en cuenta el efecto fototóxico de las FQs. Por tal motivo se deberían usar antibióticos que no posean propiedades fototóxicas como profilaxis para los procedimientos de Cross-linking corneal.

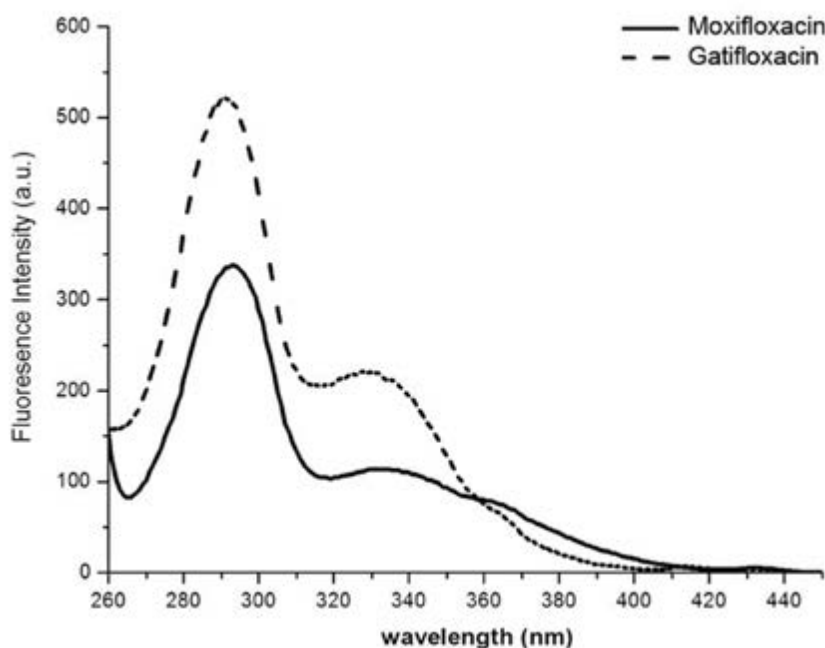


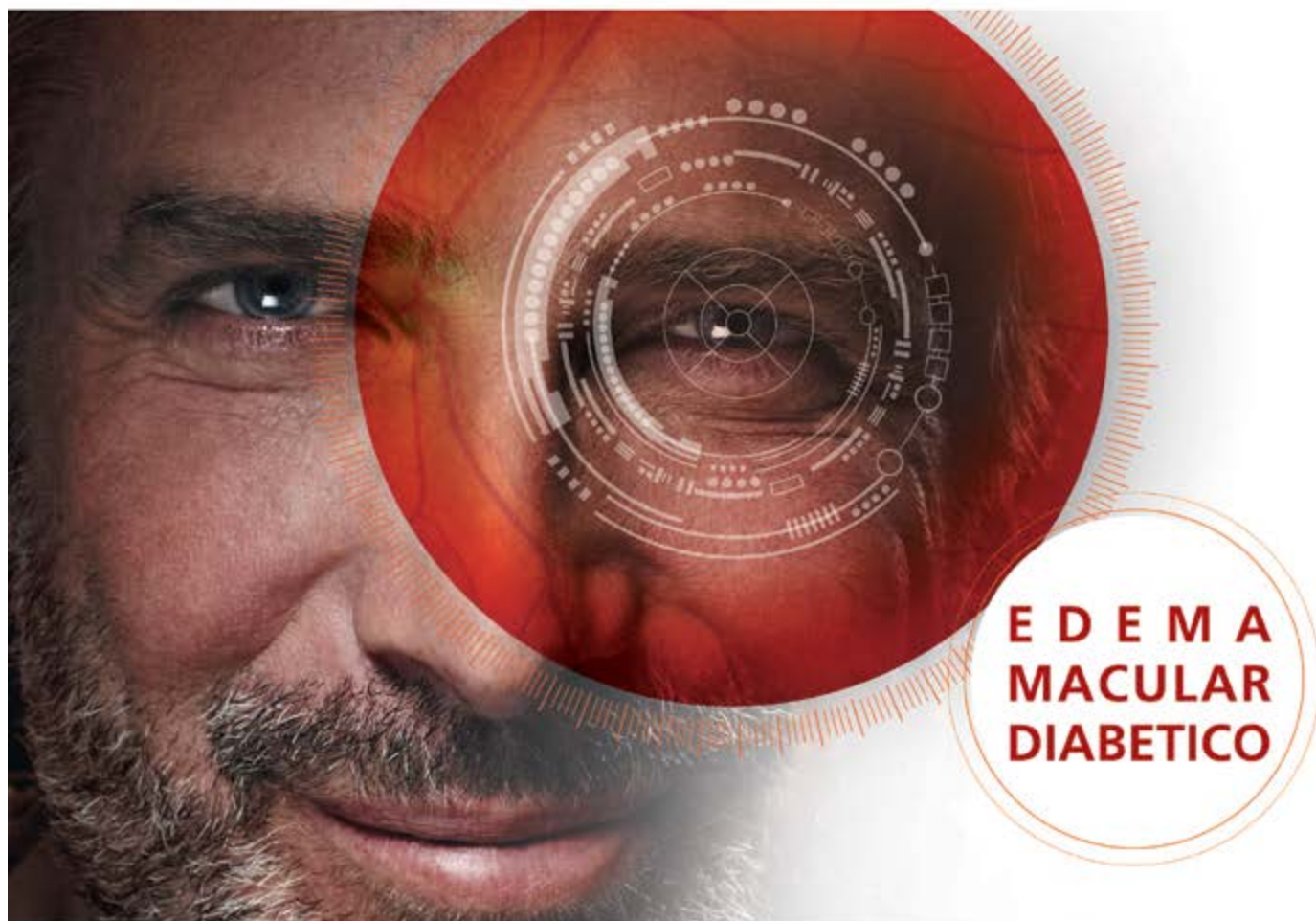
Figura 5: El espectro de excitación de moxifloxacina (483 nm) y gatifloxacina (504 nm), unidades arbitrarias (a.u.). Este espectro de excitación es coincidente con el espectro de absorción, implicando que no ocurrió ningún fenómeno de agregación en el medio y las drogas permanecieron sin cambios durante el experimento y no formaron nuevos complejos.

## Bibliografia

1. Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. Ultra-violet /riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea*. 2008; 27:590-594.
2. Sharma N, Roy S, Maharana PK, Sehra SV, Sinha R, Tandon R, Titiyal JS, Vajpayee RB Outcomes of corneal collagen crosslinking in pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea*. 2014;33:243-246.
3. N Sharma, P Maharana, G Singh, MS, J Titiyal. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: Case report and review of literature *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36:517-520.
4. Gumus K. Acute idiopathic endotheliitis early after corneal cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A. *Cornea*. 2014;33:630-633.
5. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(8):1358-1362.
6. Shetty R, Kaweri L, Nuijts RM, Nagaraja H, Arora V, Kumar RS. Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking. *Biomed Res Int*. 2014;2014:340509.
7. Dawe RS, Ibbotson SH, Sanderson JB, Thomson EM, Ferguson J. A randomized controlled trial (volunteer study) of sitafloxacin, enoxacin, levofloxacin and sparfloxacin phototoxicity. *Br. J. Dermatol*. 2003. 149:1232-1241.
8. Zhao B, Chignell CF, Rammal M, Smith F, Hamilton MG, Andley UP, Roberts JE. Detection and prevention of ocular phototoxicity of ciprofloxacin and other fluoroquinolone antibiotics. *Photochem Photobiol*. 2010; 86:798-805.
9. Martinez LJ. Fluoroquinolone antimicrobials: singlet oxygen, superoxide and phototoxicity. *Photochem. Photobiol*. 1988; 47:765-767.
10. Roberts JE, Kinley JS, Young AR, Jenkins G, Ahterton SJ, Dillon J. In vivo and photophysical studies on photooxidative damage to lens proteins and their protection by radioprotectors. *Photochem. Photobiol*. 1991;53:33-38.
11. Bezwada P, Clark LA, Schneider S. Intrinsic cytotoxic effects of fluoroquinolones on human corneal keratocytes and endothelial cells. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:419-424.
12. Seitz B, Hayashi S, Wee WR, LaBree L, McDonnell PJ. In vitro effects of aminoglycosides and fluoroquinolones on keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(4):656-665.
13. Marino C, Paladino GM, Scuderi AC, Trombetta F, Mugri-dge K, Enea V. In vivo toxicity of netilmicin and ofloxacin on intact and mechanically damaged eyes of rabbit. *Cornea*. 2005;24:710-716.
14. Kovoora TA, Kim AS, McCulley JP, Cavanagh HD, Jester JV, Bugde AC, Petroll WM. Evaluation of the corneal effects of topical ophthalmic fluoroquinolones using in vivo confocal microscopy. *Eye Contact Lens*. 2004;30:90-94.
15. Mazzotta C, Traversi C, Caragiuli S, Rechichi M. Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: in vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. *Eye (Lond)*. 2014;28(10):1179-1183
16. Patel S, Raval M, Shah U. Development and validation of Spectrofluorimetric method for the estimation of Moxifloxacin in pharmaceutical dosage form. *Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 5, Issue 4, 252-254.
17. Xander Van Doorslaer, Kristof Demeestere, Philippe M. Heynderickx, Herman Van Langenhove, Jo Dewulf. UV-A and UV-C induced photolytic and photocatalytic degradation of aqueous ciprofloxacin and moxifloxacin: Reaction kinetics and role of adsorption. *Applied Catalysis B: Environmental*. 2011;101: 540-54.
18. Beberok, A., Wrzeński, D., Otręba, M. et al. Effect of norfloxacin and moxifloxacin on melanin synthesis and antioxidant enzymes activity in normal human melanocytes *Mol Cell Biochem* (2015) 401: 107.
19. Donnenfeld ED, Schrier A, Perry HD, Aulicino T, Gombert ME, Snyder R. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin into the aqueous humor. *Ophthalmology*. 1994; 101: 902-905.
20. Fiscella RG, Nguyen TKP, Cwik MJ et al. Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration. *Ophthalmology* 1999; 106: 2286-2290.

Group UV-light doseNumber of corneas irradiated  
TUNELBaxCaspase 3Caspase 9MMP-91 Control  
None0/160/160/160/160/161/162 UV light1.4-7.3 J/  
cm2 16/161/160/160/160/161/16n/s3 UV-CXL + Moxi-  
floxacin1.4-7.3 J/ cm2 16/1615/1616/1616/1616/16\*  
4 UV-CXL + Gatifloxacin1.4-7.3 J/ cm2 16/1614/1616/161  
6/1616/1616/16\*5 UV-CXL + Azithromycin1.4-7.3 J/ cm2  
16/160/161/161/161/161/16n/s6 UV-CXL + Riboflavin1.4-7.3  
J/ cm2 16/1612/1616/1616/1616/1616/16\*7 UV-CXL+Moxi+Ri-  
bo1.4-7.3 J/ cm2 16/1616/1616/1616/1616/16\* Immunos-  
taining results after irradiation.

  
**LUCENTIS**  
RANIBIZUMAB



**E D E M A  
M A C U L A R  
D I A B E T I C O**

**POTENTE.  
PRECISO.  
PROBADO.**

 **NOVARTIS**

Novartis Argentina S.A  
Para mayor información consultar  
el prospecto del producto o al Dpto.  
Médico de Novartis Argentina S.A.,  
Remallo 1851 - C1429DUC Buenos  
Aires - Argentina Tel. +54 (11)  
4703-7000 / 0800-777-1111

Escanee el código para acceder  
a la información del producto,  
o solicítelo al 0800-777-1111



ARG 6344932/ 11-2016

# Evolución y resultados del switch terapéutico entre Bevacizumab y Aflibercept en pacientes con Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE)

## **Autores:**

Dras. Paula Cecilia Serraino Barberis, María Agustina Tammaro

Oftalmos Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad. Universidad de Buenos Aires - Facultad de Medicina. Buenos Aires-Argentina.

Mención Especial del Premio Poen 2016



## **Resumen**

### **Objetivo**

El propósito del trabajo es evaluar el efecto del Aflibercept en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) que recibieron previamente tratamiento con Bevacizumab.

### **Material y métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en "Oftalmos, Centro Oftalmológico de Alta Complejidad". Dicho análisis incluyó 41 ojos que recibieron al menos 3 inyecciones intravítreas de Bevacizumab (1,25 mg) con período no mayor a

4 semanas entre cada aplicación previo al switch con Aflibercept (2 mg).

De los pacientes seleccionados, 27 presentaban diagnóstico de membrana neovascular coroidea (MNVC), 5 MNVC asociada a desprendimiento del neuroepitelio y los 9 restantes sólo presentaban desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP).

La rotación del anti-VEGF se debió a la persistencia o aumento del espesor macular central observado en la tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis.

Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de tres inyecciones intravítreas de Aflibercept (2 mg) con un intervalo de 4 semanas entre cada una. La evaluación incluyó espesor macular central y altura del epitelio pigmentario mediante tomografía de coherencia óptica Spectralis y la agudeza

visual mejor corregida antes del cambio de la terapia y 4 semanas después de la última aplicación de Aflibercept.

### Resultados

Se observó una disminución significativa del espesor central macular en OCT Spectralis (igual o mayor a 50 micras) en 18 ojos (43,9%). En 17 ojos (41,46%) no se observaron cambios en el espesor luego del switch. En los 6 ojos restantes (14,63%) se apreció un aumento del espesor.

Se constató una mejoría en la agudeza visual mejor corregida (= o > a 4 letras) en 22 pacientes (53,65%), mientras que 15 (36,5%) mantuvieron la misma AV y los 4 restantes (9,75%) perdieron 1 línea de visión.

### Discusión

Recientes publicaciones sugieren que la utilización de Aflibercept en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) sin respuesta satisfactoria al tratamiento con Bevacizumab podrían presentar mejores resultados. A pesar de esto, aún no se han obtenido resultados científicamente significativos. Es importante destacar que ambas drogas poseen diferente mecanismo de acción.

### Conclusión

Si bien el número de pacientes que tuvieron una mejoría con el switch a Aflibercept, no es estadísticamente significativo, la rotación de antiangiogénico es una opción válida ante la falta de respuesta.

Keywords: Degeneración macular relacionada a la edad, Aflibercept, Bevacizumab, switch terapéutico, insuficientemente respondedores.

### Abstract

#### Purpose

*The purpose of the study is to evaluate the effect of Aflibercept in patients with age-related macular degeneration who had received prior treatment with Bevacizumab.*

#### Materials and methods

*An observational retrospective study was conducted in "Oftalmos, Centro Oftalmológico de Alta Complejidad". We reviewed the clinical records of*

*41 eyes that had received at least three (3) intravitreal injections of Bevacizumab (1.25 mg) with a period no longer than 4 weeks between each application prior switch to Aflibercept (2 mg). Of the selected patients, 27 had a diagnosis of choroidal neovascular membrane (CNVM), 5 had CNVM associated with detachment of the neuroepithelium and the remaining 9 eyes only had retinal pigment epithelium detachment (RPED). Rotation of anti-VEGF was due to the persistence or increase in central macular thickness observed in spectral domain optical coherence tomography (OCT).*

*All patients received a loading dose of three intravitreal 2 mg Aflibercept injections at 4-week intervals. Evaluation included central macular thickness and maximum pigment epithelium (PED) height measured by spectral domain OCT and best-corrected visual acuity (BCVA) prior to the switch of therapy and 4 weeks after the last Aflibercept injection.*

### Results

*A significant decrease in central macular thickness in spectral domain OCT (= or > 50 μm) was observed in 18 eyes (43.9%). In 17 eyes (41.46%) no changes in thickness were observed after the switch. In the remaining 6 eyes (14.63%) increased thickness was appreciated.*

*There was an improvement in best-corrected visual acuity (= or > 4 letters) in 22 patients (53.65%) while 15 (36.5%) maintained the same BCVA and the remaining 4 (9.75%) lost one line.*

### Discussion

*Recent publications suggest that the use of Aflibercept in patients with AMD that do not have satisfactory response to treatment with Bevacizumab, could present better results. Despite this, they have not yet obtained scientifically significant results. However, it is important to emphasize that both drugs have different mechanisms of action.*

### Conclusion

*Although the number of patients who had improved with the switch to Aflibercept, is not statistically significant, the rotation of antiangiogenic is a valid option in the absence of response.*

Keywords: Age-related macular degeneration, Aflibercept, Bevacizumab, Therapeutic switch, insufficiently responding.

## Introducción

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) neovascular o húmeda es una de las principales causas de pérdida de visión entre individuos de 50 o más años de edad en países desarrollados. Puede ser clasificada en dos tipos: seca (atrófica) y húmeda (exudativa) AMD <sup>1 y 2</sup>. La DMRE húmeda avanzada se caracteriza por neovascularización coroidea (MNVC), esta filtración de nuevos vasos sanguíneos puede causar edema, inflamación y alteraciones en la arquitectura retiniana causando eventualmente visión borrosa y distorsionada. Si no se trata, el área de neovascularización se expande rápidamente y se desarrolla una cicatriz fibrosa a nivel macular.

Estudios recientes demostraron que dentro de los 3 años del inicio de la neovascularización, cerca del 75% de los pacientes sin tratar presentarán una agudeza visual de 20/200 o peor <sup>3</sup>.

Se han identificado varios factores de riesgo para la DMRE tales como edad avanzada, predisposición genética, antecedentes de cirugía de cataratas, antecedentes de tabaquismo, diabetes, etnia. En los últimos años se ha establecido un papel fundamental de los factores de crecimiento en particular el VEGF en la patogénesis de la DMRE húmeda <sup>4 y 5</sup>.

El VEGF-A y el factor de crecimiento placentario (PIGF) son miembros de la familia VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitóticos, quimiotácticos y de permeabilidad vascular para las células endoteliales.

De esta forma se induce el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos desde las capas más internas de la retina; estos neovasos son inmaduros y pierden lípidos, líquido y sangre lo que causa edema y alteraciones de la arquitectura retiniana (MNVC).

Dado que el VEGF es un inductor de vital importancia para la MNVC en DMRE húmeda, las terapias anti-VEGF se han convertido en la piedra basal del manejo de esta patología. Las terapias anti-VEGF actualmente en uso incluyen: Ranibizumab, Bevacizumab (off label) y Aflibercept <sup>6 y 7</sup>.

El Ranibizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF está indicado para el tratamiento de la DMRE húmeda y patologías retinianas.

Bevacizumab (un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF) está aprobado para varias indicaciones oncológicas principalmente para el tratamiento intravenoso de metástasis de cáncer colorrectal <sup>8 y 9</sup>. Aunque el Bevacizumab intravítreo aún sea utilizado off-label para el tra-

tamiento de la DMRE húmeda, su eficacia y seguridad lo hace de uso común en la práctica clínica diaria <sup>10</sup>.

Aflibercept es una proteína de fusión soluble que actúa como señuelo para todas las isoformas de VEGF-A y PIGF con mayor afinidad que los receptores VEGF naturales. A diferencia de Bevacizumab, que forma complejos inmunes multiméricos que son rápidamente eliminados de la circulación y pueden depositarse en los tejidos, el Aflibercept forma un complejo inerte muy estable, 1:1 con la molécula VEGF sostenida entre los dos extremos de la proteína Aflibercept. Este aumento en la afinidad de unión sugiere que el Aflibercept pueda tener una duración más prolongada y una mayor potencia en el ojo, permitiendo un administración menos frecuente y reduciendo la carga que representan las inyecciones y el monitoreo mensual.

La introducción de los anti-VEGF intravítreos (anti-vascular endothelial growth factor) para el tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad en la última década ha tenido un gran impacto en los pacientes con degeneración macular exudativa <sup>11 y 12</sup>. Sin embargo, los resultados a largo tiempo en el uso de los Anti-VEGF en el tratamiento de DMRE es limitada por el reducido número de pacientes en el follow-up.

El estudio que se presenta tuvo como objetivo evaluar los ojos anatómicamente “insuficientemente respondedores” a la terapia anti-VEGF previa con Bevacizumab y los resultados obtenidos ante el switch con Aflibercept.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en “Oftalmos, Centro Oftalmológico de Alta Complejidad”. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) que habían sido rotados a tratamiento intravítreo con Aflibercept luego de haber demostrado una respuesta insuficiente al tratamiento con Bevacizumab durante el año 2014. Durante el estudio se incluyeron 41 pacientes en tratamiento por DMRE de tipo exudativa. Para definir los pacientes insuficientemente respondedores al tratamiento se utilizaros dos criterios. El primer criterio requería que el ojo afectado debía haber recibido al menos 3 inyecciones intravítreas (1,25 mg) de Bevacizumab (*Avastin*<sup>®</sup>, Roche, Genentech, USA) con período no mayor a 4 semanas entre cada aplicación previo al switch con Afli-

bercept, 2 mg (Eylea®, Bayer, Regeneron, USA). Además, los ojos seleccionados debían ser insuficientemente respondedores, definido por demostrar la persistencia o aumento del espesor macular central observado en la tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis utilizando Heidelberg Spectralis® system (Heidelberg Engineering, Heidelberg Germany).

Se excluyeron todos los pacientes que no habían recibido al menos una dosis de carga de tres inyecciones intravítreas de Aflibercept (2 mg) con un intervalo de 4 semanas entre cada una. Se confeccionaron tres grupos según la patología diagnosticada mediante OCT Spectralis de 41 ojos. El primer grupo de 27 pacientes presentaban diagnóstico de membrana neovascular coroidea, el segundo con un total de 5 pacientes diagnóstico de membrana neovascular coroidea asociada a desprendimiento del neuroepitelio, y el último grupo de pacientes presentaba diagnóstico de desprendimiento del epitelio pigmentario. Para evaluar los resultados del switch se utilizó la medición del espesor macular y altura del epitelio pigmentario (DEP) mediante OCT Spectralis y se constató la mejor agudeza visual corregida antes del cambio de terapia y 4 semanas después de la última aplicación de Aflibercept.

Se utilizó el programa follow-up del OCT Spectralis, para así escanear siempre el mismo área en cada visita y poder medir cualquier cambio mínimo. Todos los parámetros anatómicos fueron analizados por dos observadores independientes que poseían los mismos criterios para las mediciones. La evidencia de persistencia de líquido sub o intrarretinal en cualquiera de los cortes fue considerado como respuesta insuficiente. Los cortes realizados con OCT fueron comparados mediante el programa de follow-up de Heidelberg Spectralis® system (AutoRescan), permitiendo así tener una comparación precisa.

El primer resultado fue el cambio en el espesor de la retina central medido con OCT 4 semanas después de la tercera inyección de Aflibercept, en comparación con el momento del switch terapéutico. Además se evaluó el cambio en la altura máxima de un desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) —si estaba presente—, así como el cambio en la agudeza visual mejor corregida (MAVC) utilizando la escala de Snellen. Se midió el cambio en la altura máxima de la DEP a través de una regla en micras dada por el software de OCT. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante dos criterios, uno objetivo y otro subjetivo. Objetivamente,

se midió el espesor macular central a través de OCT Spectralis teniendo en cuenta una disminución significativa igual o mayor de 50 micras. En cuanto a la evaluación subjetiva, se consideró como mejoría clínica post-switch una ganancia de 4 o más letras en la agudeza visual mejor corregida.

## Resultados

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante dos criterios, uno objetivo y otro subjetivo. De un total de 41 ojos en 18 (43,9%) hubo una disminución significativa y en 17 ojos no se observaron cambios. En los 6 ojos restantes (14,63%) se apreció un aumento del espesor (Gráfico 1).

Gráfico 1



Con respecto a la evaluación subjetiva, se constató una mejoría en la agudeza visual mejor corregida en 22 pacientes (53,65%), mientras que 15 (36,5%) mantuvieron la misma AV y los 4 restantes (9,75%) perdieron 1 línea de visión. (Gráfico 2, Tabla 1).

Gráfico 2

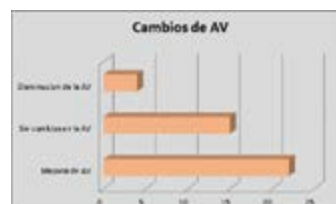


Tabla 1

		Grupo I (MNVC)	Grupo II (MNVC + DEP)	Grupo III (DEP)
Número de pacientes		27	5	9
Sexo (femenino / masculino)		8:1	4:1	5:1
Edad (años)		76.3±5.5	78.1±2.3	71.7:2.8
Agudeza visual mejor corregida (logMAR)	Baseline	0.61±0.32 (0.30-1)	0.65±0.33 (0.30 - 1)	0.59±0.33 (0.30 - 0.90)
	Pre switch	0.59±0.30 (0.30-1)	0.61±0.28 (0.30 - 0.90)	0.64±0.35 (0.30 - 1)
	Post switch	0.49±0.25 (0.20-0.80)	0.58±0.23 (0.30 - 0.80)	0.51±0.31 (0.20 - 0.80)
Espesor macular central (micrones)	Baseline	489±157	465±135	428±135
	Pre switch	419±160	438±144	403±135
	Post switch	379±150	319±89	298±77

\*Baseline: previo al tratamiento

## Discusión

Recientes publicaciones sugieren que la utilización de Aflibercept en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) sin respuesta satisfactoria al tratamiento con Bevacizumab podrían presentar mejores resultados <sup>12</sup>. A pesar de esto, aún no se han obtenido resultados científicamente significativos. Es importante destacar que ambas drogas poseen diferente mecanismo de acción.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF completo con dos sitios de unión al VEGF- A; eficaz contra todas las isoformas del VEGF A.

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante formada por porciones de los dominios extracelulares de VEGF -1 y VEGF - 2 humanos fusionados con la Fc de la Ig G1 humana formulada como solución isosmótica. Es una glicoproteína dimérica con un peso molecular de 97 kDa y un adicional del 15% de la masa molecular total correspondiente a la parte de la glicosilación (peso total de 115 kDa). Tiene afinidad para todas las formas de VEGF A y PlGF.

Por lo mencionado anteriormente el Aflibercept tiene varias ventajas teóricas sobre otros bloqueadores de VEGF: tiene una afinidad de unión mucho más alta para VEGF; en contraste con el Bevacizumab, que sólo se unen a VEGF-A, también se une a otros miembros de la familia VEGF, incluyendo VEGF-B y el factor de crecimiento placentario. Varios artículos recientemente publicados en revistas de alto rango han informado de los resultados del uso Aflibercept en pacientes con DMRE hú-

meda clasificados como respondedores pobres al Bevacizumab <sup>13 - 16</sup>.

A pesar de no haber estado relacionados, todos los estudios fueron similares en diseño y presentaban una revisión retrospectiva de los pacientes con DMRE húmeda. Todos los pacientes habían recibido numerosas inyecciones de Bevacizumab, y presentaban edema persistente o recurrente a nivel macular por lo que todos fueron cambiados a tratamiento con Aflibercept.

En nuestro estudio, 4 semanas luego de la última aplicación intravítrea de Aflibercept, 18 ojos mostraron disminución en el espesor macular central, 17 ojos no mostraron cambios y 6 mostraron aumento.

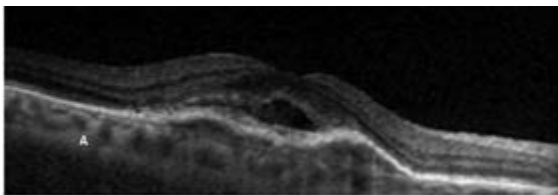
Se utilizó el programa follow up del OCT Spectralis, para así escanear siempre el mismo área en cada visita y poder medir cualquier cambio mínimo. Nuestros datos son similares a los de otros estudios que evalúan Aflibercept en los casos de DMRE neovascular que muestran la respuesta anatómica insuficiente a la terapia anti-VEGF anterior. Hay consistencia en lo que respecta a una mejora anatómica. Sin embargo, no todos los estudios muestran una ganancia significativa en la agudeza visual. La mayoría de los estudios con poca o ninguna ganancia en la visión explican sus resultados justificándose en que se trata de una enfermedad crónica.

No está claro por qué todos los estudios encuentran una reducción en el edema macular tras el switch a Aflibercept. En teoría, todos los VEGF deberían regirse por la terapia intensiva anti-VEGF.

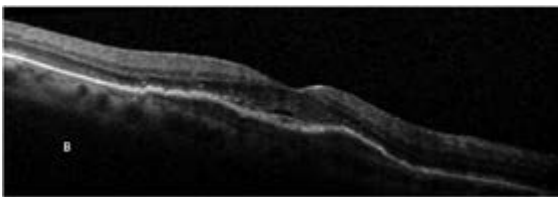
Parece poco probable una mejor penetración de la retina, especialmente cuando se realiza la comparación con la molécula de ranibizumab mucho más pequeña. La unión adicional del factor de crecimiento placentario (PIGF) del Aflibercept, su mayor afinidad de unión a VEGF en comparación con otros inhibidores de VEGF, o el desarrollo de auto-anticuerpos a la terapia previa anti-VEGF, podría servir como posibles explicaciones <sup>17-21</sup>.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen pequeña cohorte y grupo heterogéneo de pacientes con diferentes tratamientos previos. Los pacientes no tienen una retinofluoresceinografía o una angiografía con verde de indocianina previo a iniciar el tratamiento con Aflibercept. Esto puede haber ayudado a identificar áreas de tejido neovascular activa de cicatrices y habría ayudado a identificar el tipo de neovascularización que responde mejor cuando se realiza el switch hacia Aflibercept.

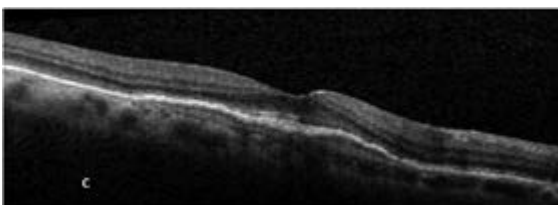
**Figura 1:** Cortes maculares sucesivos realizados con OCT de dominio Spectral de ojo derecho de paciente femenina de 70 años de edad previamente tratada con 4 aplicaciones intravítreas de Bevacizumab. Ante la persistencia de fluido subfoveal, se realizó switch hacia Aflibercept.



A. Tomografía de coherencia óptica sin tratamiento previo, muestra DEP subfoveal con componente seroso. Agudeza visual inicial: 20/60.

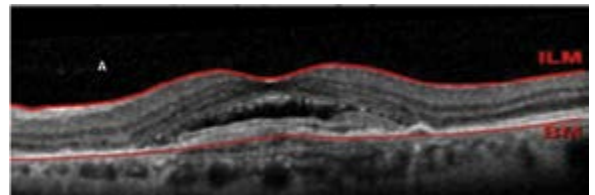


B. Tomografía de coherencia óptica 30 días luego de la cuarta aplicación intravítrea de Bevacizumab, muestra disminución en la altura del DEP y componente seroso.

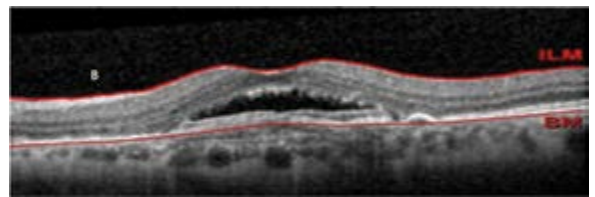


C. Tomografía de coherencia óptica 28 días luego de la cuarta aplicación intravítrea de Aflibercept, muestra completa resolución del componente seroso. Agudeza visual final: 20/40

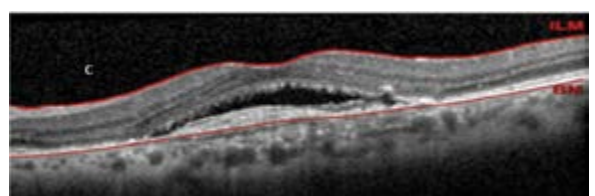
**Figura 2:** Cortes maculares sucesivos realizados con OCT de dominio Spectral de ojo izquierdo de paciente masculino de 65 años de edad previamente tratado con 9 aplicaciones intravítreas de Bevacizumab. Ante la persistencia de fluido subfoveal se realice el switch hacia Aflibercept.



A. Tomografía de coherencia óptica sin tratamiento previo, muestra DEP subfoveal con componente fibrovascular y seroso. Agudeza visual inicial 20/100.



B. Tomografía de coherencia óptica, 33 días luego de la novena inyección intravítrea de Bevacizumab, muestra que no se produjo disminución de la altura del DEP y persistencia de fluido sub-retinal.



C. Tomografía de coherencia óptica, 29 días luego de la quinta inyección intravítrea de Aflibercept, muestra mínima disminución. Agudeza visual final: 20/100

## Conclusión

Si bien el número de pacientes que tuvieron una mejoría con el switch a Aflibercept, no es estadísticamente significativo, la rotación de antiangiogénico es una opción válida ante la falta de respuesta. Tanto Bevacizumab y Aflibercept tuvieron una eficacia similar a la agudeza visual mejor corregida en el tratamiento de la degeneración macular neovascular relacionada con la edad. Aflibercept parece ser una valiosa herramienta para el manejo de pacientes con respuestas pobres a otros tratamientos con anti-VEGFs. Estos pacientes podrían tener una mejor respuesta anatómica, y los intervalos de inyección podrían extenderse.

Los trabajos recientemente publicados también se encuentran limitados por su naturaleza retrospectiva y pequeño número de pacientes individuales, pero los resultados observados después del switch mostraron mejora anatómica y la necesidad de un menor número de inyecciones. Esto se debe a que el Aflibercept se une con mayor afinidad y rapidez que Bevacizumab a los agentes de crecimiento endotelial; es el bloqueante más potente de VEGF y solamente el Aflibercept bloquea la activación del receptor VEGF mediado por PlGF y la migración de células endoteliales.

Por último, debemos mencionar que en la actualidad ya se encuentra en FASE III el estudio FOVISTA de Ophthotech, cuyo target es el factor de crecimiento derivado plaquetario (anti-PDGF). Este mismo, en combinación con Ranibizumab, busca interrumpir la formación de nuevos vasos sanguíneos anormales en la DMRE húmeda. La droga en estudio impide la unión del PDGF a su receptor natural en los pericitos. El estudio compara la eficacia y seguridad de Fovista® 1.5 mg en combinación con otras drogas anti-VEGF con los resultados obtenidos con un monoterapia en pacientes recientemente diagnosticados con DMRE húmeda.

El ensayo incluyó a pacientes en aproximadamente 69 centros en América del Norte, América del Sur, Europa e Israel.

Fovista® está diseñado para unirse al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y en combinación con otros fármacos anti-VEGF interrumpir la formación de nuevos vasos sanguíneos anormales en la DMRE húmeda. Impide la unión de PDGF a su receptor natural en pericitos, causando así que los pericitos sean despojados de los vasos sanguíneos anormales recién formados. Dejadas sin protección, las células endoteliales son altamente vulnerables a los efectos de los fármacos

anti-VEGF. Debido a la capacidad de Fovista® para inducir que los pericitos sean extraídos de los vasos sanguíneos recién formados, la administración de Fovista® en combinación con fármacos anti-VEGF podría inhibir el nuevo crecimiento anormal de los vasos sanguíneos asociada con la DMRE húmeda de manera más eficaz que los fármacos anti-VEGF por sí solos y también podría mejorar la regresión neovascular.

Los estudios de farmacología indican que Fovista® se une a PDGF-BB, bloqueando la interacción de este factor de crecimiento con el receptor de superficie PDGF-β del pericito. Esto da a la muerte de los pericitos interrumpiendo las señales de supervivencia celular <sup>22</sup>.

## Referencias

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*. 2004;291(15):1900-1901.
2. Mathenge W, Bastawrous A, Peto T, Leung I, Foster A, Kuper H. Prevalence of age-related macular degeneration in Nakuru, Kenya: a cross-sectional population-based study. *Plos Med*. 2013;10(2):e1001393.
3. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-126.
4. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. 2005;438(7070):967-974.
5. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(1):1-29.
6. Lanzetta P, Mitchell P, Wolf S, Veritti D. Different anti-vascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: a literature review. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(12):1497-1507.
7. Ozkaya A, Alkin Z, Agca A, Satici T, Karakucuk Y, Yazici AT, Demirok A. One-year results of treatment with bevacizumab alone or ranibizumab alone for low visual acuity due to neovascular age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29(10):865-869.
8. Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HP, Eter N, Bartz-Schmidt KU, Holz FG. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologie*. 2006;103(6):463-470.
9. Ho QT, Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(7-8):1349-1357.
10. Ehrlich R, Weinberger D, Priel E, Axer-Siegel R. Outcome of bevacizumab (Avastin) injection in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Retina*. 2008;28(9):1302-1307.
11. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC. IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1258-1267. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9.
12. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431. doi: 10.1056/NEJMoa054481.

13. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, Mahajan VB. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. Am J Ophthalmol. 2013;156(1):15.e1-22.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.02.017

14. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, Vavvas DG, Miller JW, Kim IK. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2013;156(1):29.e2-35.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.03.030.

15. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, Hubbard GB., 3rd Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. Am J Ophthalmol. 2013;156(1):23-28. doi: 10.1016/j.ajo.2013.02.009

16. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT, Slakter J, Sorenson J, Freund KB. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2013;33(8):1605-1612. doi: 10.1097/IAE.0b013e31828e8551.

17. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014; 252(11): 1705-1709.

Published online 2014 Mar 11. doi: 10.1007/s00417-014-2589-3 PMID: PMC4218980. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD- Heidi Fasnacht-Riederle, Matthias Becker, Nicole Graf, and Stephan Michels

18. Papadopoulos N, Martin J Ruan Q et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor and related ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis 2012; 15: 171-185

19. Browning DJ, Kaiser Pk, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age related macular degeneration: a game changer or quiet addition? Am J ophthalmol 2012;154: 222-226

20. Heir JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF trap eye) in wet ge related macular degeneration. Ophthalmology 2012; 119:2537-2548.

21. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM. Et. Al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks, versus 4 weeks with intravitreal Ranibizumab,Bevcizumab,and Aflibercept (vascular endothelial growth factor trap- eye)Retina 2012; 32:434-457.

22. Fovista Anti- PDGF therapy clinical development.

## LA SAO TE BRINDA ACTUALIZACIÓN CONTINUA



### Ateneos Interhospitalarios - Sesiones ordinarias 2017

Lugar: Auditorio de la Sociedad Argentina de Oftalmología

#### 19 DE ABRIL

Hospital de Clínicas: Jefe de Servicio: Dr. Pablo Chiaradia

Clínica Oftalmológica Malbran: Director Médico Dr. Enrique S. Malbran

Centro Oftalmológico Dr. Charles: Director Médico Dr. Daniel Charles.

**Mesa Redonda: SARyV**

#### 10 DE MAYO

OFTALMOS: Director Medico Dr. Arturo A.Alezzandrini

Hospital Italiano: Jefe de Servicio Dr. Jorge Prémoli.

Hospital Alemán: Jefe de Servicio Dr. Guillermo Iribarren

**Mesa Redonda: Sociedad Argentina de Endocrinología**

#### 21 DE JUNIO

Hospital Pedro Elizalde: Jefa de Servicio Dra. Iole Mariani.

Hospital Ricardo Gutiérrez: Jefa de Servicio Dra. Susana Gamio.

Hospital Garrahan: Jefe de Servicio Dra. Adriana Fandiño

**Mesa Redonda: SACRyC**

#### 19 DE JULIO

Hospital Británico de Buenos Aires: Jefe de Servicio Dr. Roberto Ebner.

Hospital Austral: Jefe de Servicio Dr. Mario Saravia

Hospital Oftalmológico Malvinas Argentinas:

Jefe de Servicio: Dr. Carlos Assad

**Mesa Redonda: SAMOL**

#### 16 DE AGOSTO

Hospital Lagleyze: Director Dr. Fernando Scattini  
Hospital Durand:

Jefe de Servicio Dr. Héctor Emiliozzi.

Instituto de La Visión:

Director Médico Dr. Omar López Mato.

**Mesa Redonda: CAE/SAOI**

#### 20 DE SEPTIEMBRE

Policlínico Bancario: Jefe de Servicio Dr. Ramón Galmarini

Clínica de Ojos Dr. Nano: Director Médico Dr. Hugo Nano

Hospital Santa Lucia: Directora Dra. Estela Fernández Rey

**Mesa Redonda: SAPO**

#### 18 DE OCTUBRE

Hospital Churruga: Jefe de Servicio Dr. Alfredo La Valle

Hospital Piñero: Jefe de Servicio Dr. Daniel Domínguez.

Hospital Militar: Jefe de Servicio Dra. Maria Judith Albanese

**Mesa Redonda: Sociedad Argentina de Diabetes**

# Una lesión corneal en un ojo induce inflamación en la mucosa conjuntival del otro ojo mediante un mecanismo neurogénico que involucra sustancia P

---

## Autores:

Dr. Mauricio Guzmán\*  
Dra. Irene A. Keitelman\*  
Dra. Florencia Sabbione\*  
Dra. Analía S. Trevani\*\*  
Dra Mirta N. Giordano\*  
Dr. Jeremías G. Galletti\*

---

\* Instituto de Medicina Experimental. Academia Nacional de Medicina/CONICET. Buenos Aires, Argentina.

\*\* Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología e Inmunología. Buenos Aires, Argentina.

---

Mención Especial del Premio Poen 2016

---

## Introducción

En la clínica, es comúnmente aceptado que ambos ojos son funcionalmente independientes y a pesar de que no presenten drenaje linfático cruzado<sup>1</sup> se han observado algunas perturbaciones en la tolerancia inmune de la superficie ocular en el ojo opuesto luego de una manipulación unilateral. Las nuevas investigaciones, basadas en trasplantes alogeneicos de córnea<sup>2</sup> y pérdida del ACAID

(*anterior chamber associated immune deviation*)<sup>3</sup>, están apuntando a que mecanismos simpáticos participan en la pérdida del privilegio inmune del ojo, aumentando las condiciones inflamatorias en la superficie ocular contralateral<sup>4</sup>.

Nosotros proponemos que una lesión corneal en un ojo es capaz de romper la tolerancia inmune sistémica cuando un antígeno inocuo ingresa a través de la mucosa conjuntival en el otro ojo.

## Materiales y métodos

- **Animales:** ratones Balb/c hembras de 8-12 semanas de edad.
- **Modelo de álcali:** utilizamos un modelo de lesión ampliamente aceptado<sup>4</sup>. Se coloca un disco de papel de 1 mm de diámetro humedecido con NaOH 1M sobre la córnea durante 20 segundos y se lava el ojo con PBS durante 1 minuto, para eliminar el excedente. Se utiliza ovoalbúmina (OVA) como antígeno inocuo, Capsaicina o Aprepitant, los cuales se instilan de forma tópica en los ojos. El día 7 se inmuniza los animales con s.c. OVA en adyuvante completo de Freund (CFA). Los días 15-21 se realizan los ensayos.
- **DTH:** respuesta de hipersensibilidad retardada, expresada como la diferencia de induración entre la almohadilla plantar inyectada con OVA y la inyectada con PBS.
- **LAT:** ensayo de transferencia adoptiva. Células T aisladas el día 7 post lesión corneal de los ganglios cervicales SM, células T OVA específicas obtenidas de un animal inmunizado y células presentadoras de antígeno pulsadas con OVA fueron inyectadas en la almohadilla plantar de ratones vírgenes en una relación 1:1:1. Se evalúa la diferencia de induración.
- **Modelo tumoral:** se inocularon de forma subconjuntival  $1,5 \times 10^5$  células B16 derivadas de melanoma con background C57BL/6 y se evaluó su crecimiento durante 21 días.

## Resultados

Una lesión corneal unilateral con álcali rompe la tolerancia inmune de la mucosa del mismo ojo y también del ojo contralateral. Comenzamos el es-

tudio explorando el efecto de la lesión corneal unilateral sobre la tolerancia inmune de la superficie ocular. Luego de la lesión con álcali instilamos OVA en el mismo o en el ojo contralateral, para poder rastrear la respuesta inmune posterior (1A). Como reportamos anteriormente<sup>5,6,7,8</sup> las instilaciones oculares de OVA en condiciones normales inducen células T regulatorias antígeno específicas, las cuales tienen la capacidad de inhibir una respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH). Este fenómeno de tolerancia mucosa, se observa en los animales controles que no recibieron la lesión corneal (1B). Sin embargo, cuando incluimos una lesión con álcali previa al ingreso del antígeno la respuesta DTH fue completa, como consecuencia de la ruptura de esta tolerancia. Sorpresivamente, observamos que esta tolerancia también se encontraba disminuida cuando el ingreso del antígeno se hacía a través de la mucosa contralateral a la lesión. Posteriormente, evaluamos la funcionalidad supresora de las células T de estos animales en un ensayo de LAT (1C). Observamos que las células provenientes de los animales tolerizados con OVA, en presencia del antígeno y de CPA tienen su capacidad supresora intacta. Por el contrario, los animales con pérdida de la tolerancia conjuntival, muestran una respuesta similar al control inmunizado.

*La ruptura de la tolerancia inmune del ojo contralateral aumenta la capacidad de rechazo tumoral subconjuntival.* Mediante otro mecanismo confirmamos que efectivamente la lesión en la córnea con álcali genera una pérdida de la tolerancia inmune conjuntival en el otro ojo. En un modelo de rechazo tumoral, inoculamos subconjuntivalmente células B16 en el ojo contralateral a una lesión corneal con álcali y evaluamos su progreso durante 21 días (2A). Al finalizar el ensayo, el grupo lesionado con álcali mostró mayor capacidad de rechazo, en

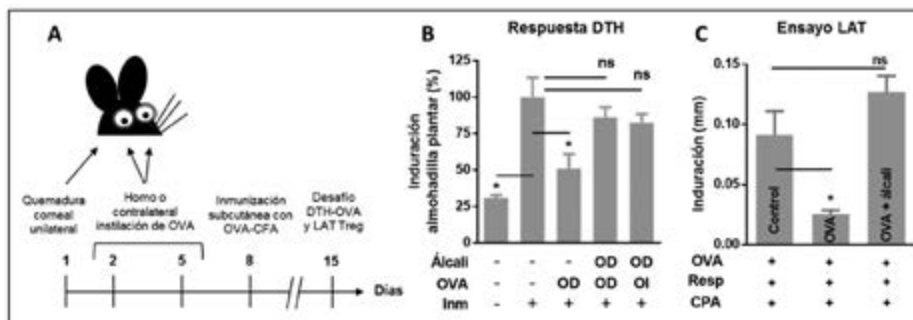


Figura 1: Ruptura de la tolerancia mucosa inmune en ambos ojos post lesión unilateral con álcali. \* y ns indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) y no significativas entre medias, respectivamente, analizado por ANOVA con post test de Dunnett.

los cuales sólo el 14,3% de estos animales presentaba crecimiento tumoral, en comparación con el 48,8% de los animales controles (2B y 2C).

*Las condiciones proinflamatorias contralaterales aumentan luego de una lesión unilateral con álcali.*

Los principales ganglios linfáticos drenantes de la conjuntiva en el ratón son los cervicales submandibulares (3A) y está reportado que no existe drenaje linfático directo entre ellos. Esto lo pudimos confirmar mediante una tinción de la superficie ocular con FITC y evaluando los ganglios drenantes por citometría de flujo (3B). Sin embargo, a pesar de que no tengan comunicación directa, las condiciones proinflamatorias también se encuentran aumentadas en el ganglio contralateral al ojo lesionado. Observamos que en ambos ganglios hay un aumento en la proporción de células dendríticas CD11c+ MHC II (Ia)+ a las 24hs (3C) que migraron desde la mucosa conjuntival, un posterior aumento en la fracción de células T activadas (CD4+ C69+) a las 48hs (3D), lo que genera un pico de producción de interferón- $\gamma$  por parte de estas células T (3E).

*La ruptura de la tolerancia contralateral es mediada por un efecto de inflamación neurogénica en el que participa la Sustancia P.* Sabiendo que no existe drenaje linfático cruzado, planteamos que el aumento de la inflamación que observamos en el otro ojo podría estar mediado por fenómenos simpáticos. El circuito comienza en los nervios ciliares que inervan las córneas y ambos convergen en el ganglio trigémino. Realizamos un ensayo con capsaicina, principal compuesto activo de los pimientos picantes, que genera dolor neurogénico en animales a través de la activación del receptor TRPV1<sup>9</sup>, con la consiguiente liberación de neuropéptidos sensoriales y aumento de la inflamación<sup>10</sup>. Observamos que las instilaciones tóxicas

unilaterales de capsaicina generan una pérdida de la tolerancia inmune a OVA en el ojo contralateral, como muestra la respuesta DTH completa (4A). Posteriormente evaluamos si la sustancia P podría ser el mediador neurogénico encargado de gatillar la inflamación neurogénica contralateral luego de la lesión con álcali en la superficie ocular. Para esto incluimos Aprepitant, un antagonista de los receptores de sustancia P, NK-1R (*neurokinin-1 receptor*). Los animales que fueron lesionados en un ojo y recibieron OVA y Aprepitant en el ojo contralateral mostraron inhibición de DTH (4B) y una tendencia de menor desarrollo tumoral de células B16 inoculadas subconjuntivalmente (4C). Estos resultados muestran que la sustancia P está participando en la pérdida de tolerancia mucosa inmune contralateral y que su bloqueo permite mantener las condiciones tolerogénicas normales.

### Discusión

La lesión corneal con álcali, en este modelo murino, es suficiente para afectar la tolerancia inmunológica basal de la mucosa conjuntival del ojo contralateral no lesionado. Esto ocurre a pesar de que no hay lesión química directa ni tampoco pareciera existir drenaje linfático cruzado suficiente como para afectar la respuesta inmune que se inicia en el ojo contralateral. Sin embargo, a un tiempo temprano ya se detecta mayor activación de linfocitos T en los ganglios contralaterales a la lesión, sugiriendo que la respuesta inmune se está afectando, permitiendo explicar los resultados de ruptura de tolerancia conjuntival. Estos resultados encajan con descripciones anteriores en donde existe pérdida del privilegio inmune de diferentes sitios del ojo, en donde también participan fenómenos

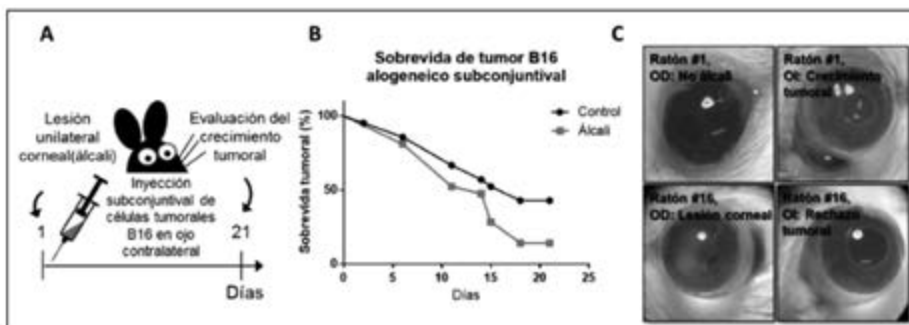


Figura 2: Aumento de rechazo tumoral contralateral a una lesión con álcali. 2 exp. independientes (n=21 por grupo), comparados por Mantel ( $p=0,08$ ).

simpáticos mediados por sustancia P. Observaron pérdida de tolerancia en ensayos de trasplantes alogeneicos de córnea<sup>11</sup> y pérdida del ACAID por daño de la cámara anterior con láser<sup>3</sup>. Además está aumentando la evidencia de que estos mecanismos neurogénicos participan en procesos de inflamación crónica, como ojo seco<sup>12,13</sup>. Nuestros resultados muestran que la lesión por álcali no sólo afecta a la córnea, sino que también influye en el comportamiento de la mucosa conjuntival contralateral. La sustancia P liberada en el ojo contralateral sería reconocida por los receptores NK-1R expresados en el epitelio de la superficie ocular, lo que genera una activación y posterior aumento de las condiciones proinflamatorias. Las CPA

presentes en la mucosa conjuntival, capturan la OVA (u otro antígeno disponible) en condiciones inflamatorias y migran hacia los ganglios linfáticos submandibulares, donde podrían polarizar células Th0 a diferentes perfiles efectores, resultando en una pérdida de tolerancia inmune sistémica. En conclusión, nuestros resultados muestran que la tolerancia mucosa ocular se rompió en el ojo contralateral luego de una lesión unilateral con álcali sobre la córnea. Este efecto parece estar inducido por inflamación neurogénica mediada por sustancia P. Estos hallazgos podrían tener importantes implicaciones en la comprensión y tratamiento de enfermedades contralaterales después de las intervenciones unilaterales oculares.

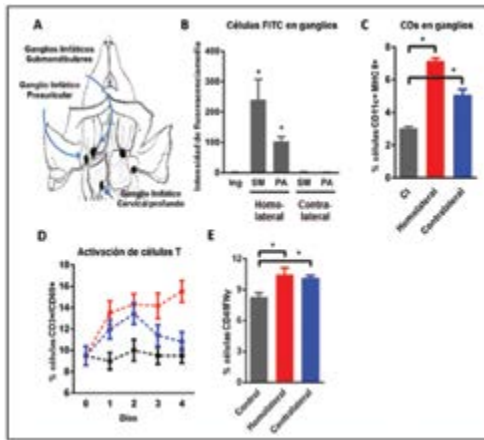


Figura 3: Aumento de condiciones proinflamatorias en el ganglio contralateral a una lesión corneal con álcali. A) Ubicación anatómica de los ganglios linfáticos drenantes de la superficie ocular. B) Células FITC+ encontradas en ganglios, luego de la tinción de la superficie ocular, indicado como la intensidad de fluorescencia media, medido por citometría de flujo. Evaluación por citometría de flujo del C) porcentaje de células dendríticas, D) activación de células T y E) producción de IFN-γ por ELISA en ambos ganglios linfáticos drenantes, a diferentes tiempos. \* indica diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) analizado por ANOVA.

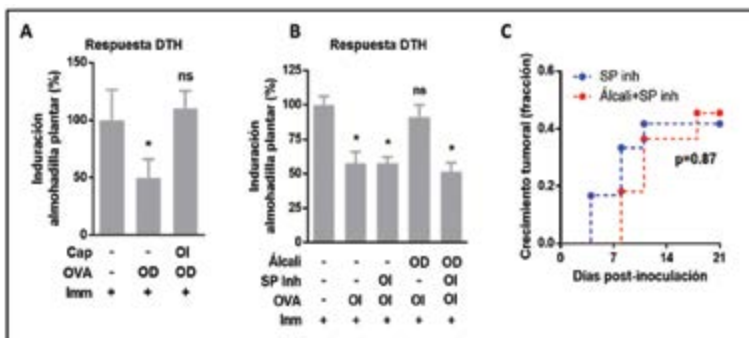


Figura 4: La sustancia P participa en la pérdida de privilegio inmune contralateral. \* y ns indican diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) y no significativas entre medias, analizado por ANOVA con post test de Dunnett.

## Bibliografía

1. Dang, Z., Kuffová, L., Liu, L. & Forrester, J. V. Soluble antigen traffics rapidly and selectively from the corneal surface to the eye draining lymph node and activates T cells when codelivered with CpG oligonucleotides. *J. Leukoc. Biol.* **95**, 431-40 (2014).
2. Niederkorn, J. Y. Immunology of Corneal Allografts : Insights from Animal Models. **6**, 1-14 (2015).
3. Lucas, K., Karamichos, D., Mathew, R., Zieske, J. D. & Stein-Streilein, J. Retinal Laser Burn-Induced Neuropathy Leads to Substance P-Dependent Loss of Ocular Immune Privilege. *J. Immunol.* **189**, 1237-1242 (2012).
4. Ferrari, G. *et al.* Ocular surface injury induces inflammation in the brain: in vivo and ex vivo evidence of a corneal-trigeminal axis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 6289-300 (2014).
5. Galletti, J. G. *et al.* Benzalkonium chloride breaks down conjunctival immunological tolerance in a murine model. *Mucosal Immunol.* **6**, 24-34 (2013).
6. Guzmán, M. *et al.* Restoring conjunctival tolerance by topical nuclear factor- $\kappa$ B inhibitors reduces preservative-facilitated allergic conjunctivitis in mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 6116-26 (2014).
7. Guzmán, M. *et al.* Desiccating-stress-induced disruption of ocular surface immune tolerance drives dry eye disease. *Clin. Exp. Immunol.* (2015). doi:10.1111/cei.12759.
8. Guzmán, M. *et al.* Mucosal tolerance disruption favors disease progression in an extraorbital lacrimal gland excision model of murine dry eye. *Exp. Eye Res.* **151**, 19-22 (2016).
9. Carnevale, V. & Rohacs, T. TRPV1: A Target for Rational Drug Design. *Pharmaceuticals* **9**, 52 (2016).
10. Borbély, É. *et al.* Role of capsaicin-sensitive nerves and tachykinins in mast cell tryptase-induced inflammation of murine knees. *Inflamm. Res.* **65**, 725-736 (2016).
11. Paunicka, K. J. *et al.* Severing corneal nerves in one eye induces sympathetic loss of immune privilege and promotes rejection of future corneal allografts placed in either eye. *Am. J. Transplant* **15**, 1490-501 (2015).
12. Beuerman, R. W. & Stern, M. E. Neurogenic inflammation: a first line of defense for the ocular surface. *Ocul. Surf.* **3**, S203-S206 (2005).
13. Chao, C. *et al.* Long-term Effects of LASIK on Corneal Innervation and Tear Neuropeptides and the Associations With Dry Eye. *J. Refract. Surg.* **32**, 518-524 (2016).

# CURSOS "ONE DAY" EXCLUSIVOS PARA SOCIOS

LA SOCIEDAD ARGENTINA  
DE OFTALMOLOGÍA BRINDA  
ACTUALIZACIÓN CONTINUA.



## CURSOS "ONE DAY" Modalidad Presencial en el nuevo Auditorio o Streaming (para inscriptos que residan a más de 50km)

### SAO Joven I 2 de junio

#### Uveítis

Coordinadores: Dres. Gustavo Budmann - Emilio Dodds  
9 de junio

#### Córnea

Coordinadores: Dres. Pablo Chiaradia - Gustavo Galperin  
16 de junio

#### Oculoplastia

Coordinadores: Dres. Amalia Ascarza - Daniel Weil  
23 de junio

#### Catarata

Coordinadores: Dres. Julio Fernández Mendy - Fernando Mayorga  
30 de junio

### SAO Joven II 7 de julio

#### Refracción

Coordinadores: Dres. Eduardo Soraide - Daniel del Campo  
21 de julio

#### Infecciones

Coordinadores: Dres. Fernando Pellegrino - Eliana Segretin  
28 de julio

### SAO Joven III 4 de agosto

#### Neurooftalmología

Coordinadores: Dras. Moira Altszul - Mariana de Virgillis - Dolores Ribero Ayerza  
18 de agosto

#### Catarata

Coordinadores: Dres. Nicolás Charles - Néstor Gullo - Hugo Scarfone  
25 de agosto

### SAO Joven IV 1 de septiembre

#### Cirugía refractiva

Coordinadores: Dres. María José Cosentino - Alejandro Coussio  
8 de septiembre

#### Glaucoma

Coordinadores: Dres. Javier Casiraghi - Alejo Peyret  
15 de septiembre

#### Estudios complementarios

Coordinadores: Dres. Camila Challiol - Patricio Schlottmann  
22 de septiembre

#### Estrabismo / Oftalmopediatría

Coordinadores: Dres. Leonardo Fernández Irigaray - Marta Zelter  
29 de septiembre

### SAO Joven V

20 de octubre: Injerto de Córnea  
Coordinadores: Dres. Nicolás Fernández Mejjide - Néstor Szuster  
6 de octubre

#### Retinopatía Diabética

Coordinadores: Dres. Cristian Dodds - Guillermo Iribarren  
27 de octubre

### SAO Joven VI

3 de noviembre

#### Glaucoma

Coordinadores: Dres. Arturo Burchakchi - Daniel Grigera - Virginia Zanutigh  
10 de noviembre

#### Desprendimiento de retina

Coordinadores: Dres. Martín Charles - Ezequiel Rosendi  
17 de noviembre

#### Ojo seco

Coordinadores: Dres. Alejandro Aguilar - Jorge Tosi - Cecilia Marini  
24 de noviembre

#### Medicina Legal

Coordinadores: Dres. Alfredo La Valle - Marcela Pérez  
1 de diciembre



Sociedad Argentina  
de Oftalmología

## ASOCIATE Y CONOCÉ TODOS LOS BENEFICIOS QUE OFRECEMOS

Viamonte 1465 7º piso C1055ABA  
CABA, Buenos Aires, Argentina  
e-mail: [info@sao.org.ar](mailto:info@sao.org.ar)  
Tel.: (54-11) 4373-8826/7  
Fax: (54 11) 4373-8828

[www.sao.org.ar](http://www.sao.org.ar)

# Evaluación, seguridad y eficacia del dispositivo de drenaje coroideo Star Flo™ (Star Flo Istar Medical) para disminuir la presión ocular versus trabeculectomía con 5 Fluorouracilo Intraoperatorio

## **Autores:**

Dres. Gustavo Reca, Andrés Rousselot Ascarza, Angélica Moussali, Pilar Cirimarco, Clarisa Catalano, Álvaro Fernández Mendy



## **Resumen**

### **Objetivo**

Evaluar y comparar seguridad y eficacia del implante Star Flo™ de drenaje coroideo versus trabeculectomía con 5 Fluorouracilo Intraoperatorio (5 FU IOP) 50mg/ml 5 minutos como primer cirugía en glaucomas primarios de ángulo abierto con daño leve, moderado y avanzado que no regulan la presión ocular con máxima medicación efectiva y/o láser o presentan progresión del daño glaucomatoso ya sea en la estructura o función.

### **Diseño**

Prospectivo, comparativo de una serie de casos con ocho meses de seguimiento.

### **Métodos**

Se seleccionaron pacientes que no controlaban la presión ocular o progresaban su daño glaucomatoso estructural o funcional.

## **Principales mediciones**

La primer medida principal fue determinar la seguridad de los procedimientos evaluando la agudeza visual, presión ocular, número de medicaciones antiglaucomatosas pre y post quirúrgicas, complicaciones y reoperaciones post quirúrgicas. La segunda medida a destacar fue determinar con respecto a las presiones oculares bases (prequirúrgicas) el éxito completo en reducir la presión ocular post quirúrgica a valores  $\leq 20$  mmhg o reducir la PIO base  $\geq 20\%$  o una reducción  $\geq 5$ mmhg sin pérdida de visión u otras complicaciones leves a severas y/o irreversibles.

## **Resultados**

La probabilidad de éxito calificado (con medicación y sin complicaciones) al término de los ocho meses en los 17 pacientes con el Star Flo™ fue de un 100% y del 82% en la trabeculectomía con 5FU con intraoperatorio ( $p=0,36$ ). Éxito completo sin medicación fue estadísticamente significativo en el grupo de la trabeculectomía con 5FU intraope-

ratorio ( $p=0,035$ ) pero el porcentaje de complicaciones tempranas y tardías como severas e irreversibles fue mayor en el grupo de la trabeculectomía versus Star Flo™ ( $p=0,04$ ). El éxito calificado en reducir la presión ocular entre ambos grupos no presentó diferencias significativas. Pero en cuanto al grupo de la trabeculectomía con 5FU intraoperatorio se obtuvieron presiones oculares de  $11,1 \pm 3$  mmhg con medicación y sin medicación de  $12,6 \pm 3,2$  mmhg. Sin medicación se obtuvieron presiones de  $18,3$  mmhg  $\pm 1,1$  mmhg y con una medicación que estimula la salida uveoescleral de  $13,8 \pm 1,2$  mmhg.

En la trabeculectomía se observó un mayor porcentaje de pacientes sin medicación (8/17 pacientes, 47%) versus el dispositivo de drenaje coroideo 4/17 pacientes (23,5%) sin medicación y con una sola medicación que estimula la salida uveoescleral (13/17 pacientes, 76,5%). En el grupo de la trabeculectomía con 5FU IOP se realizó mayor número de controles, procedimientos post operatorios menores considerados dentro de la trabeculectomía y un paciente con complicaciones severas. En la trabeculectomía fueron reoperados 6 pacientes: 3 de cataratas y 3 de complicaciones por la cirugía de glaucoma, y en el grupo de Star Flo™ sólo un paciente por cataratas.

### Conclusiones

Se obtienen resultados de éxito calificado levemente significativos a favor de la trabeculectomía pero en cuando al éxito completo fue estadísticamente menor no por las presiones oculares sino por el mayor número de complicaciones. En el grupo de la trabeculectomía se realizó mayor número de controles, procedimientos post operatorios y un paciente presentó complicaciones severas. Por lo cual podemos considerar que el procedimiento del dispositivo de drenaje coroideo es seguro, efectivo y promisorio por los resultados obtenidos a mediano plazo. Sin formación de ampolla pero considerando el corto plazo de seguimiento y el bajo número de pacientes para considerar estos resultados en forma concluyente. Y constituye uno de los primeros trabajos científicos publicados en castellano.

### Introducción

La cirugía de trabeculectomía con antimetabolitos es la principal indicación cuando la presión no es controlada con máxima medicación y/o láser o progresión del daño glaucomatoso (morfológico

y/o funcional), más aún cuando el daño es avanzado <sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>.

Su popularidad ha ido disminuyendo en especial por las complicaciones relacionadas con la ampolla (hipotonía, Seidel positivo provocado o espontáneo, temprano o tardío, se asocia a blebitis y endoftalmítis) <sup>1, 2, 6, 7, 8, 9, 10</sup>. Se ha intentado el uso alternativo de implantes de drenaje (Molteno, Baerveldt o Ahmed<sup>11,12</sup>) que poseen un porcentaje estadísticamente menor de reducción de la presión ocular con mayor número de medicaciones versus la trabeculectomía con antimetabolitos a un costo de mayores complicaciones severas (extrucción del tubo y/o plato, descompensación corneal e infecciones por exposición del implante) <sup>1, 11, 12</sup>.

Con el fin de disminuir en ambos procedimientos las complicaciones, en la década del 90 comienza a utilizarse la cirugía no penetrante para reducir la presión ocular. Con la cual se obtienen presiones cercanas a los 15mmhg indicada principalmente en glaucomas tempranos o de bajo riesgo de progresión<sup>13</sup>. Posteriormente con el uso de antimetabolitos implantes como el Aquaflo, el T-flux y colágeno de cerdo aumentó el número de pacientes con formación de ampollas, obteniéndose presiones <15mmhg pudiéndose operar pacientes con mayor daño. También esto aumentó el número de ampollas de 3% a 20% y posibilidad de complicaciones por la misma pero siendo mucho menor que en la trabeculectomía <sup>13, 14, 15, 16, 17</sup>.

El concepto de los dispositivos de drenaje supra-coroideo es que el espacio coroideo posee siempre presión menor y mayor presión oncótica en relación a la cámara anterior y al conectar la cámara anterior a través de una serie de poros aumenta su drenaje <sup>15, 19, 20, 24</sup>.

Dentro de los dispositivos de drenaje coroideo hay de colocación ab-interno como el Cypass <sup>25</sup> y ab-externo como el Star Flo™ <sup>21, 22</sup> y el Solx Suprachoroidal Shunt <sup>26</sup> obteniendo por aumento de la salida uveoescleral una reducción de la presión ocular aproximadamente del 33% al 67%. El perfil de seguridad del Cypass micro-stent, el Solx Suprachoroidal Shunt y Star Flo™ es alto dado que no presentaron hipotonía, maculopatía por hipotonía, hemorragia supracoroidea, desprendimiento de retina, atrofia de iris o endoftalmítis. El Star Flo™ se basa en el diseño desarrollado por Nordquist en 1990 <sup>25</sup> que iSTAR Medical SA industrializa y comercializa un material biocompatible derivado de la silicona con una geometría desarrollada por la Universidad de Washington por Marshall, A. y Ratner, B. (Healionics tiene la exclusividad de la

patente de la Universidad de Washington por las características geométricas de los poros <sup>25</sup>). De alta resistencia a la invasión de diferentes grupos celulares que intervienen en la cicatrización a excepción de los macrófagos <sup>25</sup>, estable a temperatura corporal, que se ajusta a los contornos del ojo y que no lesiona tejidos adyacentes una vez colocado tanto en cámara anterior, la córnea, el iris, la esclera y espacio supracoroideo. Como característica principal posee poros que cumplen 3 funciones: evitar la hipotonía, el aumento de la vascularización para generar una mayor superficie de drenaje del humor acuoso e inhibir la cicatrización obteniéndose así una cápsula más fina y laxa. Estas 3 funciones permiten aumentar la salida uveoescleral.

El objetivo del trabajo es evaluar comparativamente y prospectivamente la seguridad y capacidad de disminuir la presión ocular en glaucomas primarios de ángulo abierto y las complicaciones de la trabeculectomía y el Star Flo <sup>TM</sup>, y así proveer información basada en la evidencia con el fin de asistir en la toma de decisiones quirúrgicas en pacientes con daño leve, moderado y avanzado que no regulan la presión ocular como primer evento quirúrgico.

## Métodos

El Comité Científico del Instituto Oftalmológico Libertador y el Instituto de la Visión aprobaron el trabajo con la colocación del dispositivo de drenaje coroideo Star Flo <sup>TM</sup>, único en su clase aprobado por el ANMAT. A todos los pacientes se les explicó la seguridad del dispositivo y la menor capacidad de reducción de la presión ocular, y la posibilidad de utilización de una gota antiglaucomatosa. En estos pacientes se determinó previamente la capacidad de adherencia al tratamiento tópico. Todos firmaron el consentimiento una vez conversados los beneficios y riesgos de ambas cirugías. Se inició la colocación de los mismos a partir de mayo de 2016 hasta enero o febrero de 2017 cuando se realizó el último control de la agudeza visual, presión ocular, número de medicaciones, campo visual y espesor de capa de fibras. Se excluyeron ojos únicos para el Star Flo <sup>TM</sup>, excepto por el nivel de presión o el daño avanzado se incluyeron dentro del grupo de la trabeculectomía. Para ambos grupos se excluyeron pacientes de alto riesgo de fracaso: uveítis, glaucoma neovascular, Síndrome de Irido Corneo Endotelial (SICE), glaucomas por crecimiento epitelial y por aumento de la presión

venosa episcleral. En cuanto específicamente al grupo del Star Flo <sup>TM</sup> se excluyeron 3 pacientes con pseudoexfoliación, glaucoma pigmentario y glaucomas de ángulo cerrado pero fueron incluidos en los pacientes con trabeculectomía. A todos los pacientes se les midió la mejor agudeza visual corregida, presión ocular, medicación antiglaucomatosa, condición clínico general y ocular, se midió el espesor de la capa de fibras con el SD-OCT (Spectralis Heidelberg) y el campo visual computado G1X-TOP (Octopus) pre y post quirúrgico. En el post quirúrgico además se incluyeron las complicaciones y/o reoperaciones. Ningún paciente presentó un seguimiento menor de ocho meses en ambos grupos.

En la tabla 1 se detalla los datos demográficos de los pacientes incluidos en ambas cirugías. Definición de criterios de éxito completo: obtención post quirúrgica de presiones  $\leq 20$  mmhg —y no menores de 6 mmhg—, una reducción  $\geq 20\%$  de la PIO base o disminución de  $\geq 5$  mmhg sin reoperaciones de glaucoma ni pérdida de percepción de la luz. Se denominó éxito calificado con medicación antiglaucomatosa agregada con el fin de obtener los mismos resultados mencionados anteriormente. Se consideró fracaso a aquellos pacientes que poseían presiones  $> 25$  mmhg con una sola medicación o más y disminución de la visión en forma severa e irreversible. Esto se tuvo en cuenta a los 15 días, al mes, 3 meses, 6 meses y 8 meses. Se definió reoperación cuando existió necesidad de llevar al paciente al quirófano por complicaciones o no funcionamiento de las cirugías. No se consideraron reoperación al uso de inyecciones subconjuntivales de 5FU con o sin needling previo, reformación de la cámara o suturolisis. Técnicas quirúrgicas: Trabeculectomía con 5FU IOP. Se realiza un flap conjuntival de 6mm base formix y se diseña una tapa triangular de 3x3x3mm con un espesor del 50% aproximadamente del espesor escleral con base limbo. Se coloca 5FU IOP (50 mg/ml 5 minutos) con esponjas (Weck Cel). Se realiza paracentesis temporal. Se extrae trabeculado de 1x1x1mm e iridectomía. Se realiza cierre de tapa escleral con 3 a 5 puntos de Nylon 10/0 y cierre conjuntival con 2 puntos de Nylon 10/0 o 4 puntos de Vycril 8/0-7/0 y de acuerdo al caso se colocó lentes de contacto terapéuticos. A todos los pacientes se les indicó corticoides y antibióticos. Técnica del Star Flo <sup>TM</sup>: La conjuntiva en este caso se abre de 7 a 8 mm se coloca también 5FU IOP (50 mg/ml 5 minutos) con esponjas (Weck

Cel). Ante una eventual reoperación por cicatrización de la conjuntiva. Se talla una tapa escleral del 50% del espesor de 3x8x3mm. Se coloca el implante de drenaje profundizando el lecho escleral posterior hasta llegar al espacio supracoroideo, disecándolo cuidadosamente con la espátula Herzing (Stephen) y después se coloca el cuerpo del implante. Luego por encima del espolón y biselado por debajo de la línea de Schwalbe se realiza una entrada en cámara anterior con una incisión <3,2mm. El tamaño del dispositivo es de 5x8mm con una nuca de 3mm. (figura 1). Se cierra la tapa

escleral con 6 a 8 puntos de Nylon 9-10/0 herméticamente y conjuntiva con 2 o 3 puntos de Nylon (colchonero) o 2 puntos de Vycril 7-8/0. En ambos procedimientos se realizó anestesia peribulbar con xilocaína al 2% y duracaine al 0,5%. Análisis estadístico: Se utilizaron los *t test* de *Student* y *Anova* apareado para variables continuas paramétricas (PIO) y no paramétricas (AV) entre ambos grupos y el test de *chi-square* o el test exacto de Fisher para variables categóricas. Se utilizaron las curvas de probabilidad de éxito calificado y completo de Kaplan-Meier durante los ocho meses

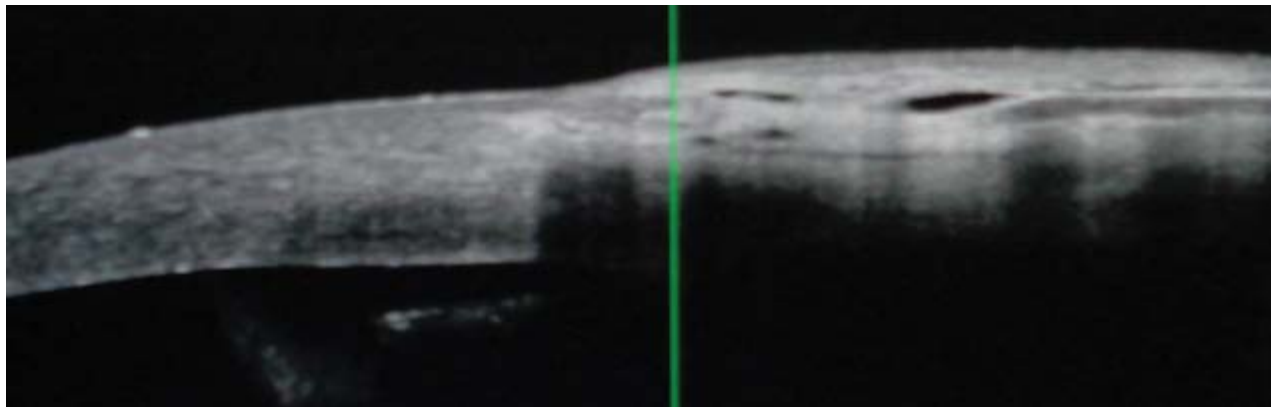


Foto 1 a: OCT de segmento anterior.

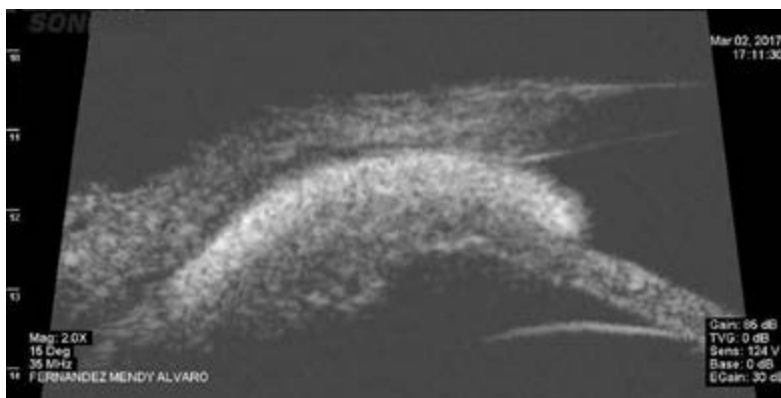
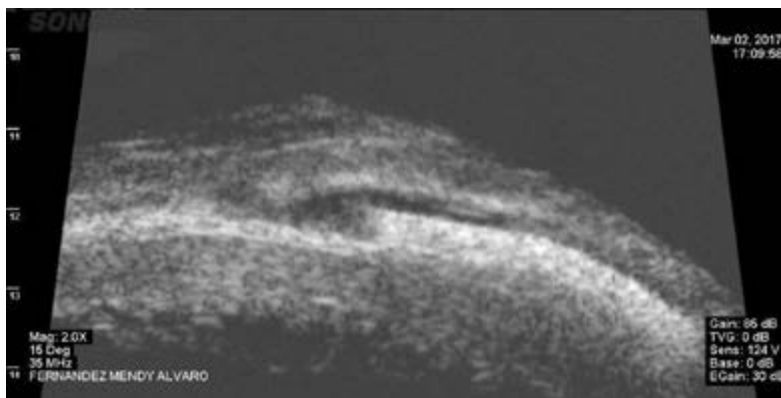


Foto 1 b y c: Implante en el espacio supracoroideo sin desplazamiento y con disposición paralela al tejido escleral. Presentando una ecogenicidad aun mayor que la del tejido escleral y de contenido homogéneo. La cabeza del implante dispuesta en cámara anterior sin contacto con el endotelio corneal, el cuello en el ángulo iridocorneal y el cuerpo en contacto por su cara superior con un evidente plano de líquido subescleral en todo su trayecto.

del estudio. La agudeza visual se convirtió al logaritmo del mínimo ángulo de resolución para el análisis estadístico y se utilizó una  $P \leq 0,05$  para considerar diferencias estadísticamente significativas.

## Resultados

### Características demográficas

Se operaron un total de 34 pacientes, 17 ojos de ellos con el dispositivo de drenaje supracoroideo y 17 ojos operados de trabeculectomía con 5FU IOP. No existieron diferencias significativas entre las características oculares y generales entre ambos grupos a excepción que el grupo de trabeculectomía presentaba pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo, pigmentario y de ángulo cerrado.

**Fracaso:** Se observó solamente en un paciente del grupo de la trabeculectomía que presentó hipotonía persistente que se drenó por desprendimiento coroidal y posterior cirugía de glaucoma y catarata.

**Agudeza visual:** Agudeza visual en el grupo de la trabeculectomía preoperatoria de  $0,78 \pm 0,3$

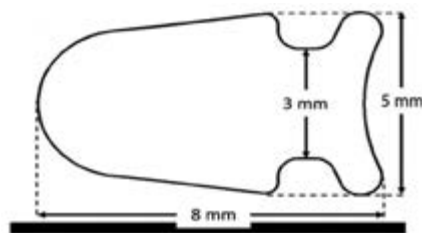


Figura 1. Espesor  $0,275 \mu$ .

y post operatorio de  $0,68 \pm 0,7$ . En el grupo del Star Flo™  $0,76 \pm 0,2$  preoperatorio, y de  $0,72 \pm 0,2$  en el postoperatorio (logaritmo de mínimo ángulo de resolución).

**Reducción de la presión ocular:** Durante la evaluación quirúrgica no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la presión preoperatoria. Star Flo™  $26 \pm 6$  mmhg,  $3,2 \pm 1$  medicación, total de 17 pacientes versus  $26,8 \pm 6,8$  mmhg,  $3 \pm 1,3$  medicaciones e igual número

**Tabla 1: Características demográficas prequirúrgicas de las poblaciones a operar por ambos procedimientos**

	Grupo Star Flo™ (17 pacientes)	Grupo Trabeculectomía 5FU IOP (17 pacientes)	Valor de p
Edad media y desvío standard (años)	$62 \pm 16$	$64 \pm 13$	0,10
Número de hombres y mujeres	H:8 M:9	H:8 M:9	0,11
Raza caucásica	17	17	0,75
Nº de pacientes con diabetes	2	3	0,72
Nº de pacientes hipertensos	7 (41%)	8 (47%)	0,72
Presión ocular media y desvío standard (mmhg)	$26 \pm 6,8$	$26,8 \pm 6,8$	0,75
Media de Nº de medicaciones antiglaucomatosas	$3,2 \pm 1$	$3 \pm 1,3$	0,75
Diagnósticos	Glaucoma primario de ángulo abierto: 17 pacientes	13 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, 1 PSX, 1 PG y 1 GPAC	0,064
Media de agudeza visual Snellen y desvío standard, logMAR	$0,78 \pm 0,3$	$0,65 \pm 0,3$	0,31
Campo visual CVC: MD	$8,9 \pm 3$ dB	$9,1 \pm 4$ dB	0,4
OCT espesor de capa de fibras	$68 \pm 3$ m	$62 \pm 4 \mu$	0,35

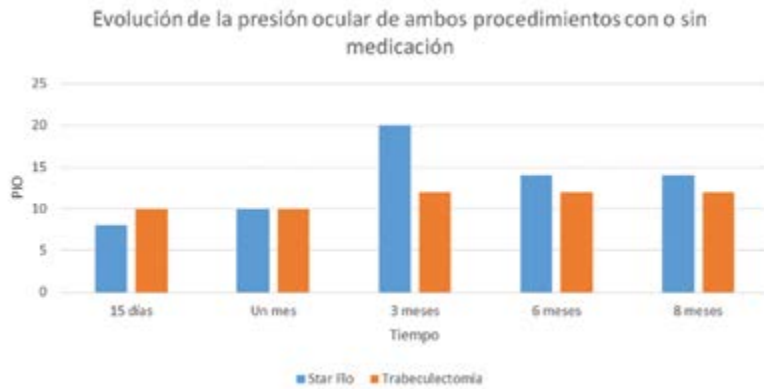


Gráfico 1: Se compararon estadísticamente el nivel de presión ocular y medicaciones entre la trabeculectomía con 5FU IOP y el Star Flo™. Solamente no se halló diferencias significativas a los 15 días y al mes a pesar de que existe una tendencia de la trabeculectomía a aumentar la presión ocular a los 15 días. La presión fue estadísticamente menor en el grupo de la trabeculectomía como en el uso de medicación a partir del tercer mes hasta el octavo.

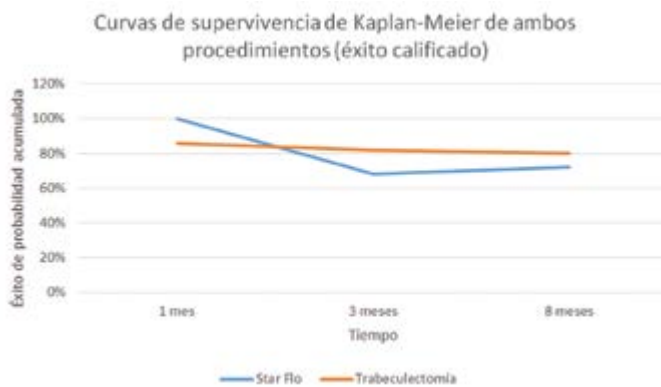


Gráfico 2: La diferencia estadística a los 8 meses no fue significativa ( $p=0,04$ ) en las curvas de supervivencia.



Gráfico 3: La diferencia estadística a los 8 meses fue significativa por el nivel de presión ocular entre ambos procedimientos siendo menor en la trabeculectomía ( $p=0,035$ ) y un menor número de complicaciones ( $p=0,005$ ) a favor del Star Flo™.

de pacientes (17) en el grupo de la trabeculectomía ( $p=0,71$  y  $0,09$ ). Se realizaron controles a los 15 días, un mes, 3 meses, 6 meses y 8 meses. Se hallaron diferencias significativas a partir del tercer mes, y durante el mismo mes sin medicación entre ambos procedimientos. No así entre el sexto y octavo mes, con el uso de medicación. Se observó a partir del día 15 en algunos pacientes por fibrosis subconjuntival un aumento de la presión ocular en el grupo de la trabeculectomía que se redujo con la utilización de antimetabolitos subconjuntivales de 5FU, suturolisis o needling. Entre el segundo y el tercer mes se observó un pico hipertensivo con el uso del Star Flo™ de  $22 \pm 1,5$  mmHg que se redujo con la utilización de prostaglandinas (Travaprost al 0,004%) sin conservantes una vez al día. No todos los pacientes, especialmente los añosos y con esclera fina no lo hicieron. Otra causa de utilización del Travaprost 0,004% fue para obtener presiones por debajo de los 12 mmHg en pacientes con daño avanzado o rápidamente progresivo. A los 6 y 8 meses el grupo de la trabeculectomía poseía menores presiones oculares con medicación  $11,1 \pm 3$  mmHg,  $0,6 \pm 1,1$  medicaciones y sin medicación  $12,6 \pm 3,2$  mmHg versus  $13,8 \pm 1,2$  mmHg con medicación,  $0,9 \pm 0,3$  medicaciones y  $13,8 \pm 1,2$  sin medicación para el Star Flo™. Por lo tanto el porcentaje de reducción con medicación en la trabeculectomía fue de 58% y para el Star Flo™ con medicación 51%. En el grupo de pacientes tratados con Star Flo™ jóvenes se obtuvieron presiones al octavo mes con tendencia a ser mayores que en los pacientes de edad avanzada (posiblemente por la cicatrización de la cápsula que rodea al implante). Reafirmando este hecho todos los pacientes jóvenes tuvieron presiones mayores durante la fase hipertensiva. Terapia médica: se halló diferencias significativas excepto en los controles a partir del tercer mes en el número de

medicaciones. Éxito en el tratamiento: curvas de supervivencia de Kaplan y Meier. A los ocho meses la probabilidad acumulativa de éxito completo fue del 82% en la trabeculectomía y de 100% en el Star Flo™ (p=0,035) y separando e incluyendo sólo las complicaciones, la diferencia fue altamente significativa: de p=0,005. La probabilidad acumulativa de éxito calificado de 72% con el Star Flo™ y del 80% de la trabeculectomía (p=0,04). La mayor causa de fracaso en ambos procedimientos fue la cicatrización. Ocho pacientes en el grupo de la trabeculectomía requirieron medicación por complicaciones de la ampolla, encapsulamiento, fibrosis (anómala) de la tenon y fibrosis subconjuntival. Uno de ellos por retracción de la conjuntiva por la misma fibrosis fue reoperado. Un paciente que luego de una hipotonía prolongada se fibrosó el espacio subconjuntival así como la tapa escleral, manteniéndose la presión baja por presencia de un desprendimiento coroideo persistente en un ojo con glaucoma de ángulo cerrado con longitud axial disminuida el cual fue reoperado y fue uno de los pacientes que requirió la medicación postoperatoria.

#### Complicaciones:

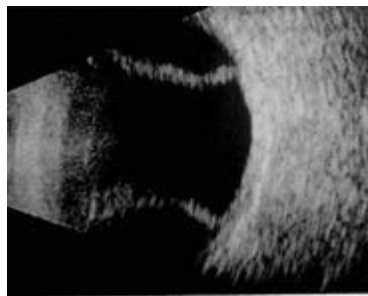
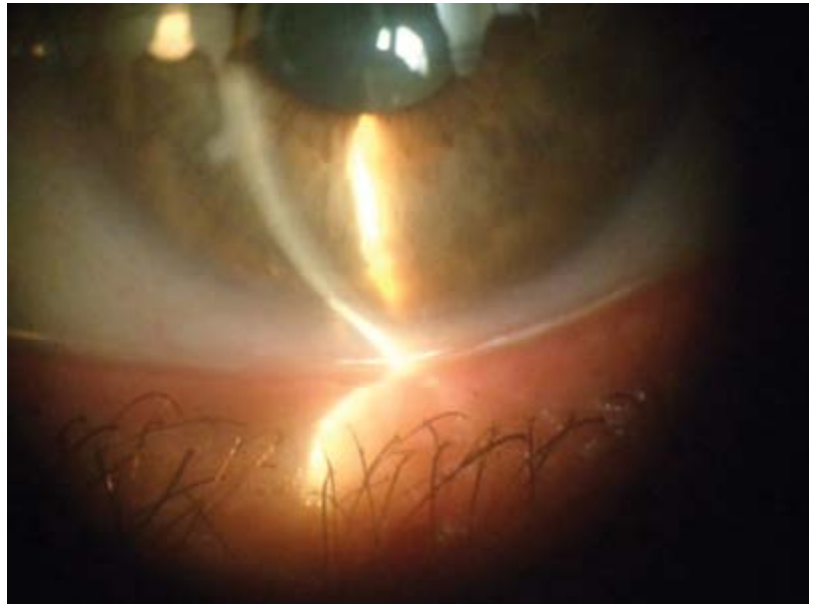
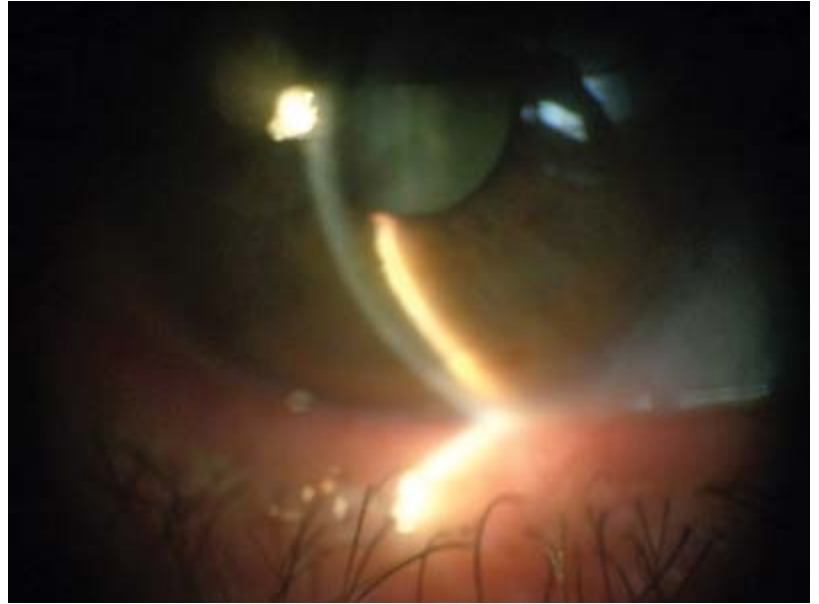
	Star Flo™	Trabeculectomía con 5FU IOP
Hipo-Atalamia	1/17	4/17
Desprendimiento coroideo	1/17	4/17
Hiperfiltración	0/17	3/17
Fibrosis subconjuntival		4/17
Seidel positivo por retracción de la ampolla	0/17	1/17
Encapsulamiento de la ampolla	0/17	1/17
Catarata	1/17	3/17
Hipotonía	0/17	1/17

Tabla 2: En el grupo del Star Flo™ solamente un paciente formó ampolla. En el caso de los pacientes que desarrollaron catarata todos los pacientes poseían en cierto grado catarata previo a las cirugías y que luego evolucionaron post procedimientos antiglaucomatosos o patologías previas (pseudoexfoliación, glaucoma primario de ángulo cerrado agudo). La única complicación grave y reversible fue la de la hipotonía persistente por desprendimiento coroideo.

**Reoperaciones:** El número de operaciones post quirúrgicas (catarata: un paciente con Star Flo™) y en la trabeculectomía las reoperaciones fueron 3 antiglaucomatosas y 3 cirugías de cataratas. Imágenes 2, 3, 4, 5.

#### Discusión

La trabeculectomía disminuye la presión ocular al crear una fístula que comunica la cámara anterior con el espacio subconjuntival permitiendo de esta manera el drenaje del humor acuoso, inicialmente descrita por Cairns<sup>3</sup> en 1968, Watson Y Barnett<sup>4</sup> en 1975 y fue considerada el gold standard de la cirugía de glaucoma. La trabeculectomía, en la mayoría de los casos, fracasa por la cicatrización del espacio subconjuntival<sup>5,7</sup>. La modificación de la cicatrización previniendo una proliferación excesiva de los fibroblastos permite alcanzar un mayor éxito de la trabeculectomía, disminuyendo su seguridad<sup>5,7</sup>. También se asocia a esta mayor tasa de éxito a complicaciones tales como Seidel positivo temprano y/o tardío, ampollas extensas a vasculares de paredes finas, hipotonía, un aumento de la incidencia de blebitis y endoftalmitis<sup>6,9,10</sup>. Al mismo tiempo Molteno<sup>11</sup> introduce el primer dispositivo de drenaje a nivel posterior no valvulado cuando la conjuntiva anterior está muy fibrosada y no existe un lugar para una segunda o tercer trabeculectomía u otra cirugía que tenga superficie filtrante suficiente para disminuir la presión. También se ha utilizado como primer cirugía en glaucomas primarios de ángulo abierto pero requiere de mayor número de medicaciones para disminuir niveles semejantes pero con tendencia a ser menores que la trabeculectomía con antimetabolitos<sup>1,11</sup>. El porcentaje de éxito fue estadísticamente significativo a favor de la trabeculectomía con mitomicina, mayor reducción de presión ocular y menor número de medicaciones al término de 3 años y las complicaciones fueron semejantes entre la trabeculectomía con mitomicina e implante de Baerveldt (350 mm<sup>2</sup>)<sup>1</sup>. Por esta razón comienza a realizarse la cirugía profunda no penetrante con el fin de reducir las complicaciones de la ampolla, drenando el humor acuoso esencialmente a través de una membrana trabeculo-descemet sin querer formar ampolla<sup>13,14,15</sup>. Con el fin de disminuir en ambos procedimientos las complicaciones, en la década del 90 comienza a utilizarse la cirugía no penetrante para reducir la presión ocular. Con la cual se obtienen presiones cercanas a los 15mmhg indicada principalmente en glaucomas tempranos



*Foto 2: Hipotalamia y desprendimiento coroideo en un ojo de un paciente operado con trabeculectomía con 5 FU IOP y el otro ojo con el dispositivo de drenaje coroideo posoperatorio inmediato*

o de bajo riesgo de progresión. Posteriormente con el uso de antimetabolitos <sup>14,15</sup> implantes como el Aquaflow, el T-flux y colágeno de cerdo aumentó el número de pacientes con formación de ampollas en general con paredes más gruesas que la trabeculectomía, obteniéndose presiones <15mmhg pudiéndose operar pacientes con mayor daño glaucomatoso. También esto aumentó el número de ampollas y posibilidad de complicaciones por la misma <sup>8,17</sup> pero siempre mucho menor que en la trabeculectomía. La vía uveoescleral <sup>18,19,20,24</sup> puede evacuar alrededor de un 10% a un 60% del total de la producción de humor acuoso por los procesos ciliares (2,5ml/min). A través de los vasos coroideos y la esclera. La estructura de los poros del Star Flo <sup>TM</sup> favorece y maximiza el reclutamiento

de macrófagos que quedan atrapados en los poros. Los macrófagos secretan factores angiogénicos que facilitan el crecimiento de un lecho vascular que servirá de drenaje del humor acuoso. Por otro lado este bio-material de silicona, con esta disposición geométrica del tamaño y forma de los poros, disminuye la cicatrización de la cápsula <sup>20,21,23,25,26</sup> que rodea al implante versus dispositivos de drenaje coroideo que no los poseen. Por otro lado se observó en estudios histológicos en animales <sup>21,22</sup> la ausencia de miofibroblastos y menor cicatrización de la cápsula, siendo ésta más fina y laxa. En las imágenes de SD-OCT Spectralis y UBM Vumax Sonomed 5150 con sonda de 35 mHz modo A y B no sólo se observa la localización y la presencia de un lago alrededor del dispositivo supracoroideo si no que no se observó lesiones en la córnea, iris, esclera, cuerpo ciliar y coroideas <sup>21,22</sup>. La trabeculectomía con 5FU IOP fue más efectiva en reducir la presión ocular con menor uso de medicaciones antiglaucomatosas que el dispositivo de drenaje coroideo. Pero al término de 8 meses de seguimiento el dispositivo de drenaje no presentó complicaciones versus el porcentaje de complicaciones tempranas y tardías como severas e irreversibles que fue mayor en el grupo de la trabeculectomía ( $p=0,005$ ). El porcentaje que se redujo en la trabeculectomía sin medicación fue de 80% y de 72% en el Star Flo <sup>TM</sup> también sin medicación ( $p=0,04$ ). Estos porcentajes de eficacia son semejantes tanto para la trabeculectomía como para otras muy pocas publicaciones del dispositivo de drenaje coroideo <sup>6,7,21,23,26</sup>. Hay que tener en cuenta que dado el bajo número de pacientes los valores medios pueden ser fácilmente alterados por las hipotonías <6mmhg en el caso de las trabeculectomías y para ambos procedimientos presiones elevadas. Por eso independientemente de los resultados obtenidos previamente se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que están menos influenciados por estos cambios de presión ocular. Por otro lado el grupo de pacientes sin medicación en la trabeculectomía fue de 8/17 pacientes (47%) y de 4/17 pacientes (23,5%) en el Star Flo <sup>TM</sup>. El objetivo de la medicación en el caso de la trabeculectomía fue reducir la presión ocular a valores seguros porque existía un aumento de la fibrosis en el espacio subconjuntival y lo mismo para el Star Flo <sup>TM</sup>, para la cápsula que rodea al implante. El uso de la prostaglandina tuvo como objetivo aumentar el drenaje coroideo ya sea porque relaja los músculos ciliares que constituyen la única resistencia al flujo de humor acuoso y por otro lado

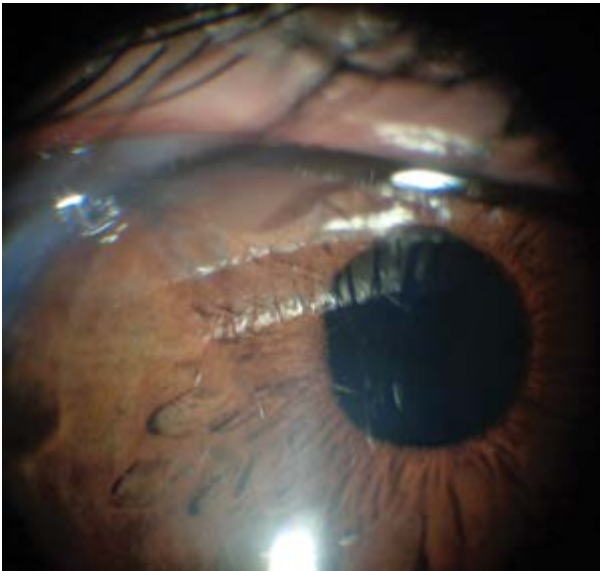


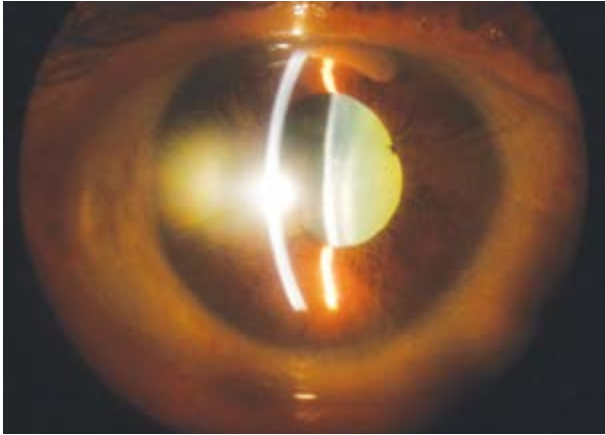
Foto 3: Formación un paciente de 17 estudiados en forma prospectiva realizó una ampolla no deseada.

estimula las metaloproteinasas que alteran el colágeno I, III, IV aumentando la permeabilidad del intersticio y salida de humor acuoso uveoescleral. Podemos considerar que aumente la presencia de humor acuoso alrededor del dispositivo de drenaje y aumente su eficacia. Otra posibilidad es que actúe a nivel de la cápsula haciéndola más laxa. Esto podría explicar la reducción del pico hipertensivo utilizándola a partir del primer mes, antes que se forme la misma o por la misma eficacia de la prostaglandina con presiones normales. A los ocho meses el grupo de Star Flo™ sin medicación fue de 18,3 mmhg +/-1,1 mmhg y con una medicación que estimula la salida uveoescleral de 13,8 +/-1,2 mmhg. El bajo desvío estándar con o sin medicación nos indica que la reducción de la presión ocular es mucho más predecible en el Star Flo™ que en la trabeculectomía. Así también la no existencia de complicaciones. Una de las complicaciones que uno debe tener en cuenta al disminuir la presión es qué posibilidad hay de reducir la agudeza visual, hecho que no hemos observado en el grupo del Star Flo™ y que afecta en gran medida la calidad de vida en el período inmediato excepto que uno de los pacientes evolucionó su cataratas. Otros beneficios que nos permite este dispositivo es una rápida recuperación de la agudeza visual al presentar hipotalamias y desprendimientos coroideos transitorios. Sólo un paciente desarrolló una ampolla con el transcurso de los meses logrando presiones de 10mmhg y agudeza visual de 20/20. Por lo tanto se puede considerar en este sentido una cirugía mejor, más segura y sin reintervenciones. Los datos hallados para ambos procedimientos debemos considerar que en promedio el daño fue moderado o avanzado y que requerían un alto número de medicaciones y que por lo tanto requerirán a largo plazo un seguimiento de su estructura y función como de la presión ocular. Estos dispositivos pueden considerarse dentro de los denominados MIGS (Minimal Invasive Glaucoma Surgery) para disminuir la presión ocular deben poseer menos cuidados post operatorios, una recuperación de la agudeza visual más rápida, más predecible en cuanto a la disminución de presión ocular y esto se podría afirmar por el menor desvío standard de la media de la presión ocular que posee el dispositivo versus la trabeculectomía ya sea con o sin medicación y el menor número de complicaciones. MIGS: todos tienen ventajas y desventajas pero no existe aún una cirugía que cumpla todos los requerimientos. Podemos considerar que el Star Flo™ a pesar de todo lo mencionado ante-

riormente en cuanto a su seguridad requiere de una apertura conjuntival grande (ab externo) que podría influir con el tiempo la necesidad de otra cirugía antiglaucomatosa por esta eventualidad se utilizó el 5-FU IOP en forma episcleral en el Star Flo™ y no con el fin de obtener mejores resultados a corto plazo. Deben tener mínimo trauma de los tejidos oculares, eficacia y alto perfil de seguridad y de rápida recuperación que estos tres últimos ítems han sido demostrados o confirmados en este trabajo. Y estimula una vía natural que es en este caso la uveoescleral. De acuerdo a los resultados obtenidos y a la bibliografía el Star Flo™ es un dispositivo que se acerca a los resultados obtenidos con la cirugía no penetrante para glaucoma inicial con una curva de aprendizaje menor.



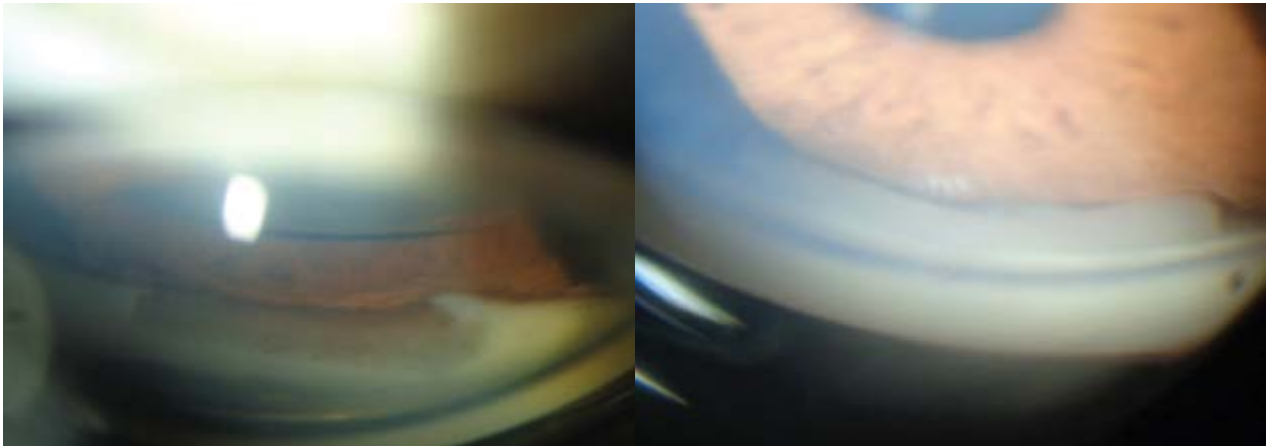
Foto 4: Paciente que no corresponde al trabajo con vítreo en el área pupilar al cual se le pone el dispositivo y regula la presión cercano a los 10mmhg.



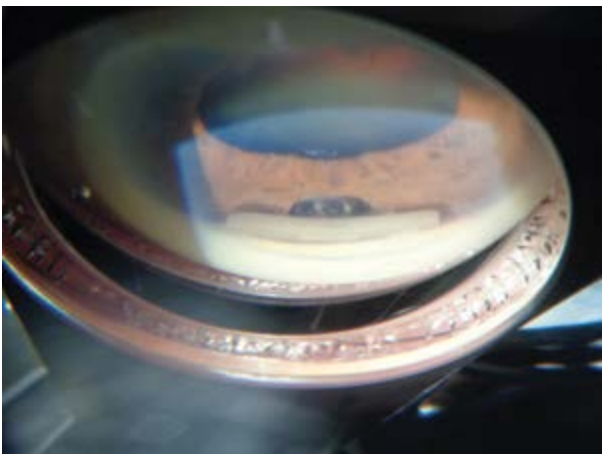
*Foto 5: Paciente con opacidad de cristalino que se coloca el dispositivo para controlar la presión ocular elevada que luego fue operado de cataratas sin complicaciones*



*Foto 6: Detalle de la cabeza del implante que se observa material poroso y algunos gránulos de pigmento*



*Foto 7: Gonioscopía del implante*



*Foto 8: Gonioscopía del implante a un paciente que se le realizó una trabeculectomía combinada con el dispositivo con pseudoexfoliación.*

De acuerdo a Skaat el Gold Micro-shunt Implant se obtienen presiones oculares semejantes que con la válvula de Ahmed a largo plazo (5 años) con igual número de medicaciones. Si estos resultados promisorios en cuanto a seguridad y eficacia se mantendrán con un mayor seguimiento y un mayor número de pacientes podemos hablar de un nuevo método efectivo para reducir la presión ocular en determinado grupo de pacientes. Debemos destacar de ser una de las primeras presentaciones en castellano.

#### Referencias

1. J. F. Panarelli, S. J. Gedde, W. J. Feuer, et al. "A Restrospective Comparison of Primary Baerveldt Implantation versus Trabeculectomy with Mitomycin C" *Ophthalmology* 2016; 123:789-795.
2. M. Reza Razenghinejad, G. L. Spaeth et al. "Mayor Review: The Changing Conceptual Basis of Trabeculectomy: A Review of Past and Current Surgical Technique" *Surv Ophthalmol* 57;1-25, 2012.
3. J. E. Cairns "Trabeculectomy. Preliminary report of a new method." *Am J. Ophthalmol* 1968 66:673-9.
4. PG. Watson, F. Barnett "Effectiveness of Trabaculectomy in Glaucoma" *Am Ophthalmol*. 1975; 79:831-45.
5. T. T. Wong, FRCOphth, et al. "The Singapore 5-Fluoracil Trabeculectomy Study. Effects on Intraocular Pressure Control and Disease Progression at 3 Years" *Ophthalmology* 2009;116:175-184.
6. A. M. Palanca-Capristano, D. WuDunn et al. "Long-term Outcomes of Intraoperative 5-Fluorouracil versus Intraoperative Mitomycin C en Primary Trabeculectomy Surgery" *Ophthalmology* 2009;116:185-190.
7. G. Reza, C. Cingolani y col. "5-Fluorouracilo Intraoperatorio en Trabeculectomía inicial en el Glaucoma Primario de Ángulo Abierto" *Archivos de Oftalmología* 1995 vol:70; 29-39.
8. Y. Kitazawa, M. Minobe et al. "Trabeculectomy With Mitomycin" *Arch Ophthalmol* 1991 vol:109;1693-1698.
9. C-Y Hu, S. Tanaka et al. "Clinical Characteristics and Leakage of Functioning Blebs After Trabeculectomy with Mitomycin-C in Primary Glaucoma Patients" *Ophthalmology* 2003;110:345-352.
10. R. L. Stamper, M. F. Lieberman et al. "Hypotonus Maculopathy After Trabeculectomy With Subconjunctival 5-Fluorouracil" *Am J. Ophthalmol* 1992 114:544-553.
11. S. Melamed, P. M. Fiore "Molteno Implant Surgery in Refractory Glaucoma" *Surv Ophthalmol* 1990;34:441-448.
12. S. Gedde, J. D. Brandt et al "Postoperative Complications in the Tube versus Trabeculectomy (TVT) Study during 5 year of follow-up" *Am J. Ophthalmol* 2012;153:804-14.
13. C. P. Jonescu-Cuypers, G. K. Krieglstein, et al. "Primary Visco canalostomy versus Trabeculectomy in White Patients with Open-angle Glaucoma. A Randomized Clinical Trial" *Ophthalmology* 2001; 108:254-258.
14. S. Sampaolesi, J. Zarate, J. R. Sampaolesi "Capítulo 12: Cirugía no penetrante para Glaucoma" *Innovaciones en Glaucoma Primario de Ángulo Abierto* 2013;12:151-177.
15. C. Argento, A.C. Sanseau, D. Badoza, J. Casiraghi "Deep sclerectomy with a collagen implant using the excimer laser" *J Cataract Refract Surg* 2001;27(4):504-6.
16. A. Choudhary, P.K.Wishat "Non penetrating glaucoma surgery augmented with mitomycin c or 5-fluorouracilo in eyes at high risk of failure of filtration surgery: long-term results" *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35(4):340-7.
17. G. Greifner, S. Roy, A. Mermoud "Results o CO<sub>2</sub> Laser-assisted Deep Sclerectomy as Compared with Conventional Deep Sclerectomy" *J. Glaucoma* 2016;25:e630-e638.
18. A. Bill, C.I. Phillips "Uveoscleral Drainage of Aqueous Humor in Human Eye" *Exp Eye Re.* 1971; 12(3):275-81.
19. C. B. Toris, C.B Camras et al. "Aqueous Humor Dynamics in the Aging Human Eye" *Am J Ophthalmol* 1999;127(4):407-12.
20. R.N. Weinreb "Uveoscleral Outflow: The Other Outflow Pathway" *J Glaucoma* 2000;9(5):343-5.
21. S. Pourjavan, n. J. M. Collingnon et al. "Starflo™: A Suprachoroidal Drainage Implant Made from Star Biomaterial" *Glaucoma Medical Diagnosis & Therapy*. Wlsevier 2015.
22. S. Porujavan, N. Collingnon, V. De Groot "STARflo™ Glaucoma Implant: 12 Month Clinical Results" *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2013 Aug;91.
23. A. Skaat, o. Sagiv et al. "Gold micro-shunt implants versus Ahmed glaucoma valve: long-term outcomes of a perspective randomized clinical trial" *J Glaucoma* 2014 October.
24. B. Becker, A.H. Neufeld "Pressure dependence of uveoscleral outflow" *J. Glaucoma* 202;11:545.
25. T.M. Shaarawy, M. B. Sherwood et al. "Devices in development and new procedures" *Glaucoma Medical Diagnosis & Therapy*. Elsevir 2015.
26. A. Skaat, G. J. Ben Simon, S. Melamed et al "Gold Micro-Shunt Implants Versus Ahmed glaucoma Valve: Long-term Outcomes of a Prospective Randomized Clinical Trial" *J. Glaucoma* 2016;25:155-161.

# Comparación de espesor corneal central, obtenido con Pentacam, microscopía especular, OCT de cámara anterior y paquimetría ultrasónica

## Autores:

Dres. Pablo Ramallo, Rocío Sebastián, Wadih Ahon, Pablo Chamartin, Paula Serraino Barberis, María Belén García, Arturo Alezzandrini (h)

Oftalmos Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad. Buenos Aires. Argentina



## Resumen

### Objetivos

Comparar los valores de espesor corneal central obtenidos con sistema de cámaras rotativas Scheimpflug (*Pentacam, Oculus*), microscopía especular (*CELLCHECK XL, Konan Medical*), OCT de cámara anterior (*Spectralis, Heidelberg Engineering*), y Paquimetría Ultrasónica (*200p+ Micropach Pachymeter, Sonomed*).

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio comparativo prospectivo entre los meses de agosto y diciembre de 2016. Se

incluyeron 140 ojos de 70 pacientes sin patología corneal. Se realizó medición de espesor corneal central con paquimetría ultrasónica, Pentacam, OCT de cámara anterior y microscopía especular. Se comparó la media de espesor corneal central obtenido por cada método diagnóstico.

### Resultados

La media de los valores de espesor central corneal determinado con paquimetría ultrasónica fue de 547,22  $\mu\text{m}$ , con Pentacam de 547,82  $\mu\text{m}$ , con OCT de cámara anterior de 545,59  $\mu\text{m}$  y con microscopía especular de 549,72  $\mu\text{m}$ . Con  $p$  mayor a 0,05.

## Conclusión

No existen diferencias significativas en el espesor central corneal determinado con Pentacam, OCT de cámara anterior, microscopía especular y con Paquimetría Ultrasónica (considerada gold-standart).

**Palabras clave:** Paquimetría US, Pentacam, OCT de cámara anterior, microscopía especular, espesor central corneal.

## Summary

### Objectives

*To compare the central corneal thickness values obtained with Scheimpflug (Pentacam, Oculus), Specular Microscopy (CELLCHECK XL, Konan Medical), anterior chamber OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering) and Ultrasonic Pachymetry (200p + Micropach Pachymeter, Sonomed) in 140 eyes.*

### Materials and methods

*A prospective comparative study was conducted between August and December 2016. We included 140 eyes from 70 patients without corneal pathology. Central corneal thickness measurement was performed with Ultrasonic Pachymetry, Pentacam, anterior chamber OCT and Specular Microscopy. The mean corneal thickness obtained by each method was compared.*

### Results

*The mean values of corneal central thickness determined with ultrasonic pachymetry were 547.22 um, with Pentacam of 547.82 um, OCT of Anterior Chamber of 545.59 um and with Specular Microscopy of 549.72 um. With p greater than 0.05*

### Conclusion

*There are no significant differences in the central corneal thickness determined with Pentacam, anterior chamber OCT, specular microscopy and with ultrasonic pachymetry (considered gold-standard).*

**Keywords:** US Pachymetry, Pentacam, Anterior Chamber OCT, Specular Microscopy, Central Corneal Thickness.

## Introducción

La medición del espesor central corneal (ECC) forma parte de un completo examen oftalmológico. Es de suma importancia en el diagnóstico y seguimiento de las ectasias corneales, es un componente esencial en la evaluación preoperatoria de cirugía refractiva para determinar si un paciente es apto para ser operado y determinar el tipo de cirugía refractiva apropiada, como así también para determinar el estroma corneal residual post cirugía.

Conocer el espesor corneal central es necesario para ajustar el valor de presión intraocular obtenido con el tonómetro de aplanación. Este trabajo tiene como objetivo comparar los espesores corneales centrales obtenidos con sistema de cámaras rotativas Scheimpflug (Pentacam, Oculus), microscopía especular (CELLCHECK XL, Konan Medical), OCT de cámara anterior (Spectralis, Heidelberg Engineering), y paquimetría ultrasónica (200p+ Micropach Pachymeter, Sonomed).

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio comparativo prospectivo en 140 ojos de 70 pacientes. El mismo se llevó a cabo en el Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad Oftalmos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, en el período comprendido entre los meses de agosto a diciembre de 2016. Los criterios de inclusión fueron personas mayores de 21 años sin patología corneal preexistente. Los criterios de exclusión fueron pacientes con antecedentes de cirugía refractiva previa, queratoplastia penetrante, queratocono y otras ectasias corneales. A los pacientes que participaron en el estudio, se les informó sobre el diseño, los objetivos y el propósito del mismo, solicitando autorización verbal para realizar los estudios diagnósticos de medición de espesor corneal. Se resguardó la identidad de todos los pacientes que participaron en el estudio.

Se realizó medición de espesor corneal central con paquimetría ultrasónica, Pentacam, OCT de cámara anterior (OCT de CA) y microscopía especular (ME). Se comparó la media de ECC obtenido por cada método diagnóstico. Las mediciones del espesor corneal fueron realizadas por el mismo operador. Todas las mediciones



Figura 1: El Pentacam es un sistema de no contacto provisto de Cámaras Rotativas Scheimpflug con una fuente de luz azul de 475 nm de longitud de onda, que adquiere imágenes a medida que gira, produciendo un modelo tridimensional del segmento anterior del ojo a partir de al menos 25000 puntos de elevación. Se obtiene así un verdadero mapa topográfico y paquimétrico de la córnea, de los 8 mm centrales.



Figura 2: El OCT de cámara anterior es un dispositivo de no contacto de alta resolución cuyo principio se basa en interferometría de baja-coherencia que utiliza como fuente de luz diodo superluminiscente de 1310 nm de longitud de onda. Adquiere múltiples escaneos que alinea para construir una imagen de dos dimensiones.



Figura 3: La microscopia especular, tiene integrado un sistema paquimétrico óptico de no contacto basado en un haz de luz que mide la distancia entre los reflejos provocados en las superficies anterior y posterior de la córnea.



Figura 4: Para realizar Paquimetría Ultrasónica se utilizó una sonda de 20 MHz con precisión de +/- 5 micras y con una velocidad de conducción de 1640 m/s. Se colocó una gota de proparacaína clorhidrato al 0.5 % en cada ojo, se solicitó a los pacientes que fijaran la mirada en un punto fijo delante de ellos mientras el operador tomaba la medición en el centro de la pupila con la sonda en forma perpendicular.

se tomaron al menos 4 horas después del despertar. El espesor corneal varía mucho a lo largo del día. Se ha documentado que tras 2-3 horas después de despertarse del sueño el espesor disminuye entre 10-20 nm en la córnea central y periférica. A los pacientes usuarios de lentes de contacto se les indicó no usar los mismos por el término de una semana previa a la medición.

Con cada sistema de medición se obtuvieron 3 valores por paciente en cada ojo y se sacó un promedio de las mismas.

Se utilizó el Test de ANOVA (Analysis of Variance) para comparar las medias de las variables. Este test prueba la hipótesis de que las medias de dos o más poblaciones son iguales. La hipótesis nula establece que todas las medias de la población son iguales mientras que la hipótesis alternativa establece que al menos una es diferente.

Variable	Media (um)	n	DE	Min (um)	Max (um)
Pentacam	547,82	140	32,41	466	668
Paquimetría US	547,22	140	34,34	459	620
OCT de CA	545,59	140	30,40	467	605
ME	549,72	140	37,89	440	669
Valor de p	0,7857				

n: número de ojos; DE: desvío estándar; Min: valor mínimo; Max: valor máximo Tabla 1.

Como  $p > 0,05$  se acepta la hipótesis nula, es decir, no hay diferencias significativas entre las medias de espesor central corneal determinado con Pentacam, OCT de CA, ME y Paquimetría US, considerada gold-standart.

## Discusión

Si bien el OCT de CA es un dispositivo de no contacto, la determinación del espesor corneal se obtiene de manera manual al medir con calipers la distancia entre la cara anterior y posterior de la córnea, por lo que puede haber diferencias entre operadores. Posee las ventajas de ser una técnica reproducible, dinámica, que se realiza con una postura fisiológica y sin daño para el paciente. Uno

## Resultados

La media de los valores de espesor central corneal determinado con paquimetría ultrasónica fue de 547,22 um, con Pentacam de 547,82 um, con OCT de cámara anterior de 545,59 um y con microscopía especular de 549,72 um. Con una  $p > 0.05$ . Por lo tanto no existen diferencias significativas entre los distintos métodos de medición de espesor corneal en estudio. (Tabla 1) (Grafico 1)

Se trabajó con un intervalo de confianza de 95% (IC 95%)

H0: Hipótesis nula -no hay diferencias significativas entre las medias de las variables-  $p > 0,05$

H1: Hipótesis alternativa -si hay diferencias significativas entre las medias de las variables-  $p < 0,05$

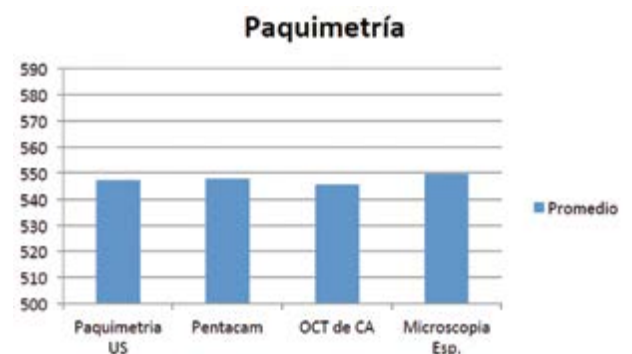


Gráfico 1

de los inconvenientes que existe es su elevado costo en contraste con el paquímetro ultrasónico. El Pentacam es un sistema de no contacto el cual posee ventajas clave como la medición precisa de la córnea central, la fijación sencilla para los pacientes y el tiempo de reconocimiento de corta duración. El Pentacam calcula un modelo matemático de tres dimensiones del segmento anterior para proporcionar la siguiente información: topografía, córnea anterior y posterior y mapas de elevación, paquimetría, córnea de limbo a limbo, análisis de cámara en 3D y tomografía. Es un método útil para la evaluación prequirúrgica de los pacientes que serán sometidos a Excímer láser, para el diagnóstico y seguimiento de diversas ectasias corneales como queratocono y para el seguimiento de pacientes con trasplante de córnea.

La microscopia especular tiene integrado un sistema paquimétrico óptico de no contacto. El recuento endotelial permite conocer la densidad, tamaño y forma de las células. Se utiliza para detectar distrofias corneales y realizar el seguimiento de trasplantes de córnea, operaciones de cataratas con complicaciones, queratocono y erosiones epiteliales recurrentes.

Con respecto a la paquimetría ultrasónica es una técnica de gran repetitividad y reproducibilidad. A pesar de ello, subestima los valores paquimétricos con los cambios de estado de hidratación corneal. Nuestros resultados confirman que sigue siendo dependiente del explorador y de la inclinación con la que se coloque el terminal de ultrasonidos sobre la córnea. Además, tiene el inconveniente de que es necesario aplicar un colirio anestésico para su realización con la probabilidad de producir desepitelizaciones o reagudizaciones de alteraciones de la película lagrimal.

Debe tenerse en cuenta las diferencias técnicas entre cada equipo, el manejo, curva de aprendizaje, colaboración del paciente, diferencias entre operadores a fin de que esto nos permita comparar los resultados de los mismos. En el caso de nuestro estudio las mediciones fueron obtenidas por el mismo operador con las habilidades necesarias en cuanto a su uso, lo cual nos aporta resultados más confiables.

Para poder incluir en la discusión otros estudios, se efectuó una búsqueda intensiva de la bibliografía nacional e internacional para amplificar el margen de investigación y poder analizar los diferentes aspectos o conocimientos que se tienen sobre la comparación del espesor corneal con diversos sistemas de medición.

El doctor Alezzandrini (h) y col. (2009) en su trabajo "Estudio Comparativo de Medición del Espesor Corneal Central Utilizando Paquimetría Ultrasónica y Pentacam" llegó a la conclusión de que no hay diferencias significativas entre los valores dados por dichos sistemas de medición.

En cuanto el trabajo "Comparative Study of Central Corneal Thickness Measurement with Slit-Lamp Optical Coherence Tomography and Visante Optical Coherence Tomography" se encontró que el OCT de CA arrojó valores similares a los del paquímetro ultrasónico.

Si bien en este estudio se estableció una correlación adecuada entre espesores centrales medidos por Pentacam, paquimetría ultrasónica, OCT de cámara anterior y microscopía especular, cada uno con sus ventajas y desventajas, destacamos que sería de gran utilidad estudiar la reproductibilidad de cada estudio por separado.

#### Bibliografía

1. Alezzandrini (h), Arturo; Frick, María; Della Savia, Laura; López, Matilde. *Estudio Comparativo de Medición del Espesor Corneal Central Utilizando Paquimetría Ultrasónica y Pentacam*. Archivos Oftalmológicos de Buenos Aires 2009; Vol 80 No 2:71-73.
2. Hassan, Hashemi; Ebrahim Jafarzadehpur; Shiva Mehravan; et al. *Comparison of corneal thickness measurement with the Pentacam, PARK1 and an Ultrasonic Pachymeter*. Clinical and Experimental Optometry 2011; 94:5:433-437.
3. Ladi, Jeevan S; Shah Nitant A. *Comparison of central corneal thickness measurements with the Galilei dual Scheimpflug analyzer and Ultrasound Pachymetry*. Indian Journal of Ophthalmology 2010; 58:385-388.
4. Haitao Li, MPhil; Christopher Kai Shun Leung, MD; et al. *Comparative Study of Central Corneal Thickness Measurement with Slit-Lamp Optical Coherence Tomography and Visante Optical Coherence Tomography*. Ophthalmology 2008; 115:796-801.
5. Wenjing Wu; Yan Wang; Lulu Xu. *Meta-analysis of Pentacam vs. Ultrasound pachymetry in central corneal thickness measurement in normal, post-LASIK or PRK, and Keratoconic or Keratoconus-suspect eyes*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2014; 252: 91-99.
6. Randleman JB; Lynn MJ; et al. *Comparison of central and peripheral corneal thickness measurements with scanning-slit, Scheimpflug and Fourier-domain ocular coherence tomography*. British Journal of Ophthalmology 2015; 99:1176-1181.
7. Talevi G; Tallano C. *Ecografía y biometría ocular*. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas 2007.

# Spider Eyes

## Termocoagulador vascular

### Autores:

Dres. Prof. Alejandro Coussio, Leonardo D'Alessandro, María Eugenia Castello



### Introducción

La enfermedad venosa es definida como una entidad que afecta al sistema venoso, es de curso evolutivo con gran tendencia a la cronicidad.

Su localización más frecuente es en la cara externa de los muslos, detrás de las rodillas, en los tobillos y en la cara.

Puede presentarse de manera aislada o en racimos, en forma de líneas o de arañas, pequeñas o grandes como mapas.

Su calibre oscila entre 0.1 y 1 mm, y se encuentran ubicadas en el plexo subpapilar, a una profundidad que varía de 0.08 mm a 0.2 mm (80 a 200 micrones). Así podríamos clasificarlas de origen, capilar, arteriolar o venular.

Así tendremos distintos calibres, algunos más rojos brillantes y otros más azulados.

### Cauterización en oftalmología: revisión de los diferentes usos y mecanismos

El uso de mecanismos de cauterización datan de la prehistoria, cuando se utilizaban piedras calientes para detener el sangrado. Aun en estos tiempos los procedimientos de cauterización continúan siendo esenciales en la mayoría de las cirugías oftalmológicas.

Lograr la hemostasia es el rol más importante de la cauterización, sin hemostasia no se logra detener el sangrado pudiendo presentar complicaciones tan graves como la hemorragia retrobulbar y como consecuencia la pérdida de la agudeza visual del paciente.

Pero además la cauterización puede ser utilizada para otros propósitos. En oftalmología puede utilizarse para generar la estenosis del punto lagrimal en casos de ojos secos, para cerrar incisiones conjuntivales y como marcador quirúrgico.

El calor es generado a través de una corriente eléctrica que fluye a una punta de metal para coagular los vasos sanguíneos.

El electrocauterio puede ser monopolar o bipolar. Con el cauterio monopolar la corriente es aplicada a través de un electrodo portátil y viaja de vuelta hacia el generador y como un electrodo inactivo hacia el paciente, siendo el paciente parte del circuito. El electrodo inactivo es ubicado en una gran área del cuerpo para evitar la conducción cardíaca. En la cauterización bipolar la corriente pasa de una pinza a la otra, cauterizando una limitada cantidad de tejido en el medio.

Con el electrocauterio monopolar el daño tisular es mayor y la recuperación toma mas tiempo. El electrocauterio bipolar es más preciso, pero el electrodo monopolar permite cortar y cauterizar al mismo tiempo, acortando los tiempos quirúrgicos.

### Equipos

#### Hemostatic Coagulador de campo húmedo

El equipo es diseñado para proveer hemostasia precisa reduciendo el daño tisular periférico.

La radiofrecuencia diatérmica controlada libera coagulación sólo hacia el objetivo.

El equipo pesa 4 libras, requiere 100-240 vac, 65 VA 50/60 hz.

### **Termocoagulador de campo húmedo Osher Thermodot maker**

Instrumento bipolar utilizado para crear un punto de marcación sobre el ojo, que puede ser usado como un referencia precisa para una variedad de procedimientos oculares, incluyendo la implantación de lentes intraoculares tóricas, ya que no se borra fácilmente pudiendo permanecer durante toda la duración del procedimiento.

### **Force triad energy platform**

La plataforma de energía triada provee corte y coagulación bipolar en un solo generador. Incluye el software velleylab para electrocirugía.

### **Force fx electrosurgical generador C con tecnología de respuesta instantánea**

Diseñado para trabajar a bajo poder para minimizar el daño tisular, puede cortar con PER de 98 en corte y viene con los de ajustes automáticos predeterminados, adaptándose a los cambios del tejido. Esto mantiene la entrega de poder y minimiza el arrastre.

### **Force Ez electrosurgical generador C con tecnología de respuesta instantánea**

Está diseñada para procedimientos mono y bipolares, con PER de 97 en corte. Se ajusta automáticamente.

### **Surgistat generador electroquirúrgico II**

Es una unidad compacta diseñada para procedimientos electroquirúrgicos. Fácil de usar, sirve tanto con salida monopolar como bipolar.

### **Veinte watt coagulador bipolar**

Es muy adecuado para oftalmología, ofrece configuración ajustable y hace ruido mientras está activado.

### **Puntas**

Bayonet I se utiliza para dacriocistorinostomía, fenestrar las vainas del nervio óptico, escisión de tumores orbitarios, y otros procedimientos que requieran cauterización profunda.

Semkin, se utiliza para plásticas de cejas.

Jewelers es la más frecuentemente utilizada, se utiliza para blefaroplastias, chalazión, lesiones del

párpado, ptosis, enucleaciones, reconstrucción de Mohs. Vienen en varios estilos y tamaños.

Funcionan con cualquiera de los equipos mencionados anteriormente.

### **Aguja de colorado**

Es un electrodo monopolar con una afilada punta tuginsten para disección de tejidos delicados.

### **Peak plasma blade device**

#### **Medtronic**

Usa energía de radiofrecuencia, disponible para disección de tejidos blandos, que utiliza pulsos breves de alta frecuencia.

La radiofrecuencia reduce el daño térmico manteniendo la efectividad del corte y la hemostasia. Opera a menores temperaturas que los electrocauterios tradicionales (40-170 grados Celsius vs 200-350).

### **Accu temp cauteries**

Cauterio de un solo uso con vida útil de un año.

### **Tratamientos de las diferentes patologías vasculares**

#### **Telangiectasias**

El tratamiento de las telangiectasias es la termocoagulación, que además se utiliza para la rosácea, cuperosis y puntos rubí.

El *Termocoagulador Vascular* se basa en la generación de un pulso de radiofrecuencia que produce la coagulación térmica de las venas. Utiliza agujas muy pequeñas, esterilizadas y descartables, revestidas de un material aislante, que en ningún caso



*Figura 1. Aguja de 75mcr de ancho y 200mcr de largo expuesto. Regulación de la intensidad, duración y frecuencia de los pulsos de radiofrecuencia.*

afectará los tejidos próximos, teniendo un radio de acción preciso y sin efectos secundarios.

La temperatura en el pequeño vaso alcanza unos 70° C aproximadamente lo que dará lugar a la coagulación de las proteínas plasmáticas y a una destrucción de la estructura parietal.

El equipo consta de una unidad principal de radiofrecuencia que es la generadora de los impulsos, un porta agujas (lápiz) y agujas aisladas de extrema finura y precisión, estériles descartables.

Puede ser utilizado con 2 tipos de agujas de diferente calibre según sea el tamaño del vaso a tratar: 0.075 mm (0.003") para vasos muy pequeños y 0.125 mm (0.005") para vasos medianos y grandes.

### Especificaciones técnicas del equipo

La potencia máxima emitida es de 60W, la entrega de energía es en pulsos con retardo programable, la tensión de alimentación es de 100-240 V, es monofásico con una frecuencia de 50-60 Hz en condiciones de servicio de 10-40° C con 35-75 % de humedad relativa

### Configuración del sistema

Para tratamiento corporales se programa en 1000 milisegundos de retardo.

Para tratamientos faciales se programa dependiendo del diámetro del vaso a tratar, se elegirá 0.3 mm, 0.5 mm, 0.7 mm, la potencia, duración del pulso y del retardo.

### Modo de aplicación

Una vez localizada la *telangiectasia* o lesión se presiona levemente con la aguja (recubierta por un material aislante que asegura el contacto único de la punta con el sitio exacto y no permite el daño del tejido vecino, este material aislante también es biocompatible y de grado médico) con una inclinación de unos 80° sobre la superficie, exactamente sobre el vaso. Luego con la misma técnica se sigue el trayecto del vaso disparando con una separación de 1.5 a 3 mm.

Se puede observar inmediatamente la aparición de una pequeña pápula en el sitio del disparo y muchas veces inclusive la desaparición de la *telangiectasia*.

### Cuadro 1 - parametros generales para el tratamiento de telangiectasias

Diámetro de la Vena	Menor a 0.6 mm	Entre 0.7 y 1 mm
Aguja a Utilizar	0.075	0.150
Potencia	Entre 5 y 12 Watts	Entre 10 y 16 Watts
Tiempo del pulso	0.2 a 0.3 s	0.3 a 0.5 s

### Rosácea

La Rosácea es una enfermedad dermatológica considerada de herencia autosómica dominante con penetración variable a pesar de que hasta el presente no se ha podido hallar el gen y el HLA asociados a ella.

La Rosácea tiene una manifestación *cutánea* y otra *ocular*.

A nivel cutáneo se presenta como un eritema difuso entre rosa pálido y lila violáceo. En principio es transitorio y luego por el desarrollo de telangiectasias se hace permanente, hay foliculitis que se traduce en pápulas y pústulas con calor y prurito.



Figura 2: Rosácea cutánea



Figura 3: Tratamiento de termocoagulación



Figuras 4, 5 y 6: Angioma ocular, tratamiento con radiofrecuencia y respuesta.

### Rosácea ocular

Tiene manifestaciones menores como conjuntivitis, chalazion y úlceras marginales, y mayores generando infiltración nodular de conjuntiva, esclera y córnea.

### Termocoagulación

Una medida terapéutica complementaria es la termocoagulación con luz, radiofrecuencia de alta intensidad dirigida hacia las telangiectasias.

La luz atraviesa la epidermis para llegar a la hemoglobina de los eritrocitos, lo que hace coagular la sangre de los pequeños vasos, ocluyéndolos y desobstruyendo a la vez las glándulas de Meibomio, fluidificando las secreciones que las taponan y mejorando así la sintomatología del ojo seco.

El 80 % de los pacientes con rosácea facial tienen compromiso ocular.

El 20 % de los pacientes tiene compromiso ocular de entrada.

### Cuadro 2 - Parámetros generales para el tratamiento de la rosácea

Potencia	5-10 Watts
Tiempo de Pulso	0.2-0.3 s
Numero de pulsos por sesión	Aprox. 300
Frecuencia de las sesiones	Cada 30 días

### Tratamiento de la neovascularización corneal

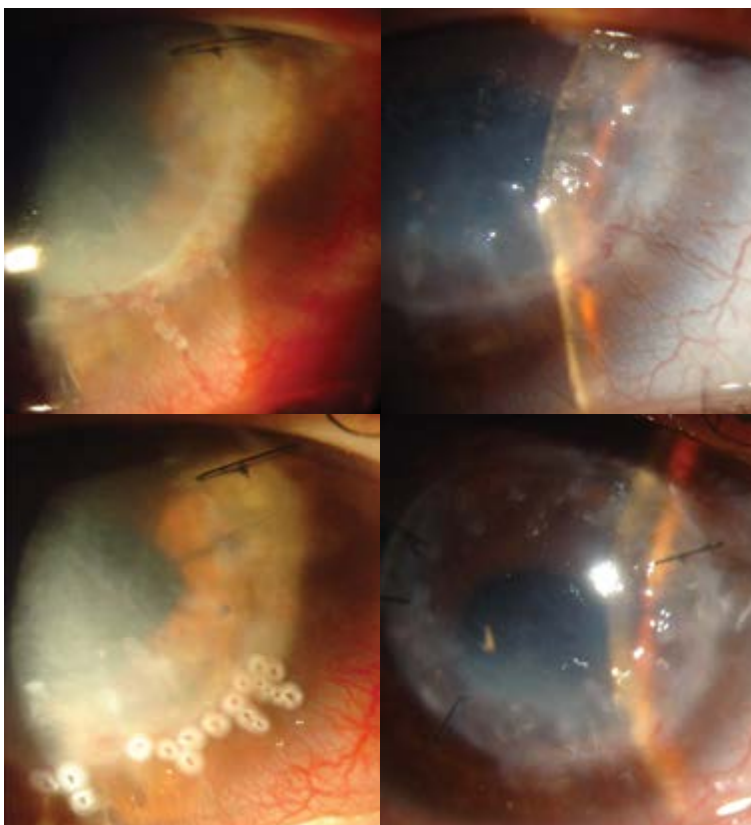
El primer paso del tratamiento de la neovascularización corneal es abordar la enfermedad de base, suprimir el agente causal y otorgar tratamiento específico, restaurar el privilegio antigénico, destruir los neovasos, mediante la cauterización directa con diatermia con aguja fina, terapias de láser, terapia fotodinámica o inmunomodulación.

La restauración de la superficie ocular, el tratamientos con esteroides, inhibidores de factores de crecimiento vascular, inhibición de receptor de la tirosinquinasa, interferencia del ARN, tera-

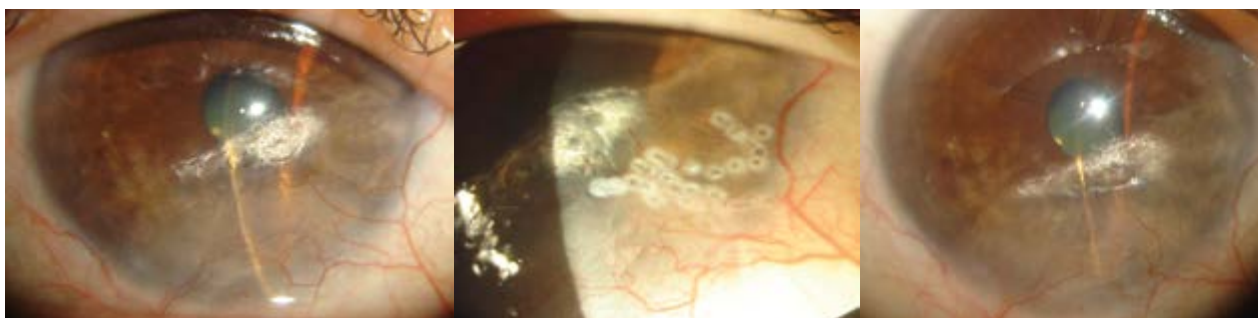


## Referencias

1. Publicación BJophthalmol 2013. Tratamiento de la neovascularización corneal con diatermia con aguja fina. S Trikha, S Parikh, C Osmond, D F Anderson , PN Hossain.
2. Cautery ophthalmology: An overview of uses and systems. Ophthalmology Web febrero 2014.
3. Ophthalmology volume 118 número 3, marzo 2011.



*Figuras 11, 12, 13 y 14: Queratoplastia penetrante y queratitis micótica, neovascularización corneal y rechazo. Tratamiento de la neovascularización corneal con radiofrecuencia.*



*Figuras 15, 16 y 17: LASIK y queratitis por micobacteria atípica. Secuela tardía: Queratopatía Lipídica y neovascularización corneal. Tratamiento con radiofrecuencia. Resultado post tratamiento.*

# Sífilis ocular, a propósito de un caso

**Autores:** Dres. Andrea Huberman, Lucia Comastri, Marcos Mendaro, Ariel Schlaen, Cristóbal Couto, Pablo Chiaradia

Premio Varilux al mejor trabajo presentado en los Ateneos Interhospitalarios del año 2016



## Resumen

Se presenta un paciente varón de 33 años de edad que consulta por disminución de la agudeza visual de 40 días de evolución. Como antecedentes generales el paciente realizaba diálisis por un síndrome urémico hemolítico desde los cuatro años de edad. Al examen oftalmológico presentaba una agudeza visual mejor corregida de tres décimas en el ojo derecho y movimiento de manos en el ojo izquierdo, presencia de uveítis anterior y en el examen del fondo de ojo vitreítis y papilitis en ambos ojos y en ojo derecho retinitis en polo posterior y en la periferia. Se decidió su internación para estudio integral y se comenzó con pulsoterapia con Solumedrol a fin de tratar la papilitis. Durante la internación se constató serología positiva para sífilis y HIV. Se suspendió el tratamiento con corticoides y se comenzó el tratamiento etiológico antiretroviral y antitreponémico.

## Objetivo

Presentar un caso de sífilis ocular en coinfección con HIV, por su frecuente asociación y por la presentación atípica de sífilis en pacientes inmunosuprimidos.

## Caso

Paciente masculino de 33 años de edad se presenta a la guardia oftalmológica presentando dismi-

nución de la agudeza visual y dolor ocular de cuarenta días de evolución. El paciente fue derivado de su ciudad natal con diagnóstico de papilitis en ambos ojos y estaba siendo tratado con 4 mg/día deltisona, 100 mg AAS, calcio, ácido fólico y vitamina B. Como antecedentes generales el paciente presentaba una insuficiencia renal causada por un síndrome urémico hemolítico desde los cuatro años de edad por lo que realizaba diálisis. Al examen oftalmológico presentaba una agudeza visual mejor corregida de 20/60 en el ojo derecho y movimiento de manos en el ojo izquierdo, una presión intraocular (PIO) de 5 mmHg en el ojo derecho y 6 mmHg en el ojo izquierdo. El examen biomicroscópico reflejaba la presencia de uveítis anterior (células +, pigmento inflamatorio, Turbidez vítrea +++ (según la clasificación de Nussenblatt). En el examen del fondo de ojo se constataba la presencia de vitreítis y papilitis en ambos ojos y en ojo derecho presentaba retinitis en polo posterior y en la periferia. (Fig. 1 y 2). La tomografía de coherencia óptica del nervio óptico confirma la papilitis en ambos ojos (Fig. 3). Se realiza angiografía con fluoresceína en donde se observa en tiempo arteriovenoso tardío, extravasación de la fluoresceína a nivel de la papila y focos de retinitis y vasculitis en ambos ojos (Fig. 4).

Se interna al paciente en clínica médica para diagnóstico y adecuado tratamiento. Se solicita un laboratorio para uveítis, se indica de manera tópica prednisolona cada hora, Atropina cada 8 horas y Fortcinolona periocular 1 cm<sup>3</sup> en ambos ojos.

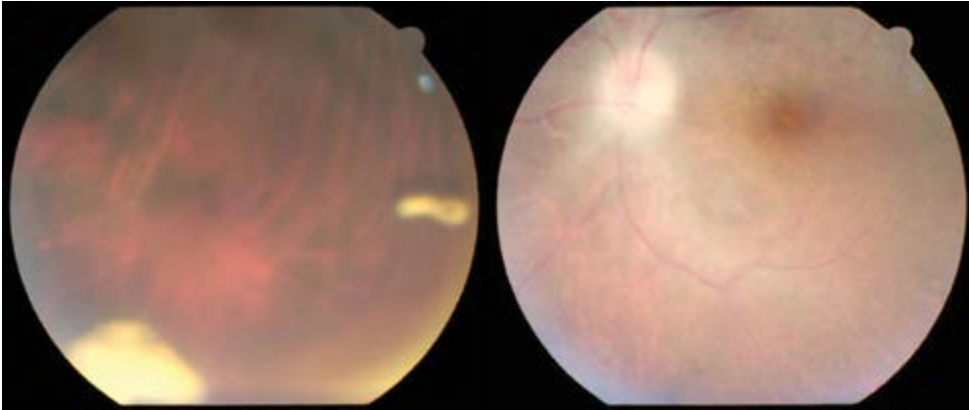


Figura 1: Se observa la presencia de papilitis en ambos ojos



Figura 2: Se observa en el ojo derecho la retinitis en polo posterior y en la periferia.

Frente al diagnóstico de papilitis se decidió comenzar con tratamiento de pulsoterapia con metilprednisolona 1gr al día por cinco días. Se realiza un seguimiento diario del paciente en el que se comprueba la mejoría de la papilitis y de la vitreítis. Durante la internación se observan los resultados de laboratorio para uveítis resultando la VDRL positiva y anticuerpos específicos para HIV positivos. Inmediatamente se suspende el tratamiento con corticoides y se comienza el tratamiento etiológico para sífilis con penicilina 24 millones de UI al día durante 14 días y el tratamiento antirretroviral con abacavir, atazanavir, ritonavir. El paciente continuó los controles por la sección uveítis del Hospital de Clínicas en donde se constató dos meses luego de comenzado el tratamiento, una agudeza visual mejor corregida de 20/50 en ambos ojos, presión intraocular en ojo derecho de 11 mmHg y en ojo izquierdo de 24 mmHg, en el examen biomicroscópico se observaban células 0,5 (SUN) y al examen fundoscópico la papila era de bordes netos y no se evidenciaban focos de retinitis en polo posterior ni en periferia (Fig. 5).

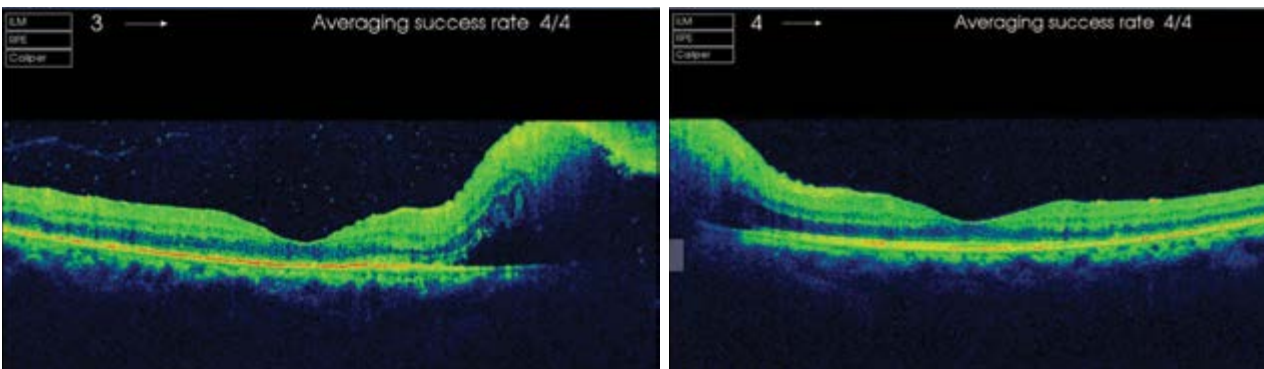


Figura 3: La tomografía de coherencia óptica del nervio óptico confirma la papilitis en ambos ojos.

## Discusión

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de la sífilis según reportes oficiales y numerosos trabajos publicados al respecto. El compromiso ocular comprende una uveítis anterior que puede ser leve, uveítis posterior, neuritis óptica, puede ser granulomatosa o no granulomatosa, bilateral o unilateral. Puede afectar a casi cualquier estructura ocular, siendo conocida así como “la gran simuladora”. El diagnóstico se confirma con la realización de test treponémicos y no treponémicos en sangre y líquido cefalorraquídeo. Esto ocurre especialmente en individuos con coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los que la afectación ocular y del sistema nervioso central es bastante común<sup>1</sup>. Estas entidades comparten los factores de riesgo y es por eso que en todos los pacientes con sífilis ocular debe descartarse la presencia de infección por HIV. Tal como explica en su artículo Fonollosa y col., en pacientes que presentan ambas infecciones el curso de la sífilis suele ser severo presentando mayor

taza de panuveítis y retinitis necrotizante y esto podría explicarse por la microangiopatía retinal producto de ambas infecciones que potenciarían las complicaciones isquémicas y necróticas<sup>2</sup>. El tratamiento de la afección ocular debe hacerse como una neurosífilis, con Penicilina G intravenosa y en caso de confección con HIV debe realizarse el tratamiento antirretroviral correspondiente. En la serie de casos que presentó Romero y col. menciona que todos los pacientes mejoraron con el tratamiento específico antitreponémico en dosis adecuadas<sup>3</sup>, tal como fue el caso de nuestro paciente.

## Conclusiones

Frente a toda coriorretinitis debe plantearse como diagnóstico diferencial la infección por sífilis. A su vez, no es infrecuente encontrar coinfección entre HIV y sífilis, siendo el curso de esta última atípico, bilateral, agresivo y con recaídas. Si bien la aparición de uveítis puede darse en cualquiera de los estadios evolutivos de la enfermedad, más frecuentemente se observa en la sífilis secundaria.

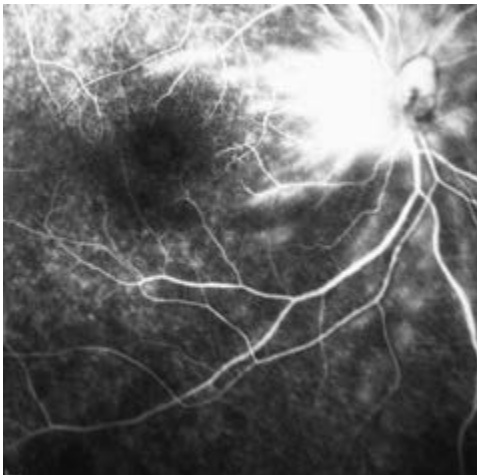


Figura 4: La angiografía con fluoresceína en donde se observa en tiempo arteriovenoso tardío, extravasación de la fluoresceína a nivel de la papila y focos de retinitis y vasculitis en ambos ojos.

## Referencias

1. F.E. Molina-Sócola, F. López-Herrero, A. Medina-Tapia, Coriorretinitis placoide posterior sífilítica como presentación inicial de neurosífilis temprana, Archivos De La Sociedad Española De Oftalmología, 17 de octubre de 2016.
2. A. Fonollosa, L. Martínez-Indart, J. Artaraz, Clinical Manifestations and Outcomes of Syphilis-associated Uveitis in Northern Spain, Informa Healthcare.
3. P. Romero, C. Urzúa, P. Gallardo, Sífilis ocular: Presentación de diez casos y revisión de la literatura, Revista Chilena de Infectología 2010.

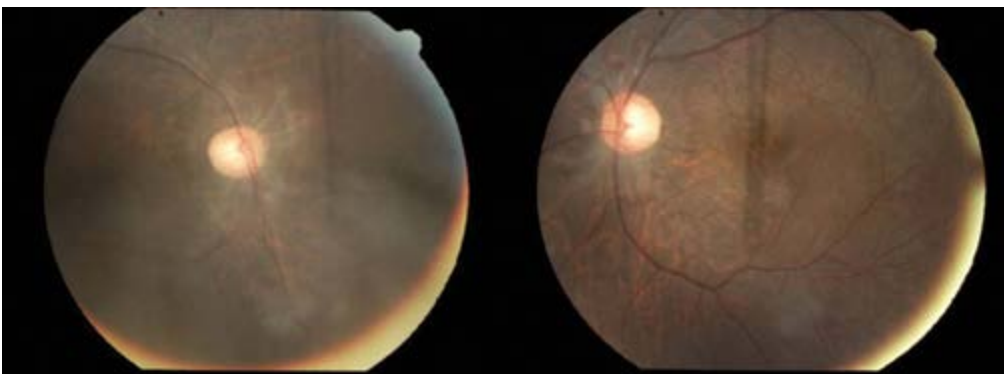


Figura 5: Dos meses luego de iniciado el tratamiento al examen fundoscópico la papila era de bordes netos y no se evidenciaban focos de retinitis en polo posterior ni en periferia.

# Melanosis primaria adquirida: correlación de la microscopía confocal con la histopatología

## Autores:

Dra. Carolina Gentile

Dra. Lucila Tajtelbaum

Dr. Oscar J. Croxatto

## Introducción

Las lesiones pigmentadas de conjuntiva suelen ser muy variables desde melanosis racial, nevus, melanosis primaria adquirida y melanoma de conjuntiva entre otros.

La melanosis primaria adquirida es una lesión pigmentada de la conjuntiva, adquirida, no dolorosa, que se presenta luego del nacimiento y no se relaciona con ninguna patología sistémica u ocular. Es unilateral, se manifiesta en gente de raza blanca y se presenta habitualmente a mediana edad con una media de 56 años. Puede ser uni o multifocal, es plana, amarronada e irregular <sup>1</sup>

El melanoma de conjuntiva corresponde el 2% de todas las neoplasias primarias oculares y el 5% de todos los melanomas oculares. Constituye la segunda en frecuencia de neoplasias malignas de conjuntiva luego del carcinoma escamoso de la superficie ocular. Presenta una incidencia de 0.2 a 0.8 por millón de habitantes por año en caucásicos y en general el pico de incidencia es a los 60 años<sup>23</sup>. Más del 70 % de los melanomas de conjuntiva se originan de una melanosis primaria adquirida. También se pueden originar de un nevus preexistente en un 25% o de novo <sup>4</sup>.

La microscopía confocal es un método diagnóstico relativamente nuevo para estudiar la córnea y conjuntiva a nivel celular. Es una técnica no invasiva, de alta magnificación que captura imágenes en tiempo real desde la superficie epitelial hasta el endotelio corneal sin dañar los tejidos ni tomar muestras mediante biopsia, facilitando el control evolutivo de enfermedades y tratamientos. Este procedimiento fue utilizado en queratitis infecciosas y el seguimiento de cirugía refractiva, sin embargo, en la década pasada progresivamente se expandió para el diagnóstico y manejo de numerosas entidades infecciosas, inflamatorias, tóxicas, depósitos, distrofias, patología de limbo, conjuntiva degenerativa, superficie ocular y neoplásicas. El módulo corneal de Rostock, ha sido desarrollado por Joachim Stave y Rudolf Guthoff en el Departamento de Oftalmología de la Universidad de Rostock. Este aparato utiliza como base de iluminación y captación de imágenes al tomógrafo retinal de Heidelberg (HRT) II/III (Heidelberg Engineering, Alemania) El HRT II tiene como fuente de luz un diodo laser (Helio/Neón) de 670 nm. El módulo corneal está constituido por dos objetivos intercambiables y un método de avance interno que permite visualizar todo el espesor de la cor-

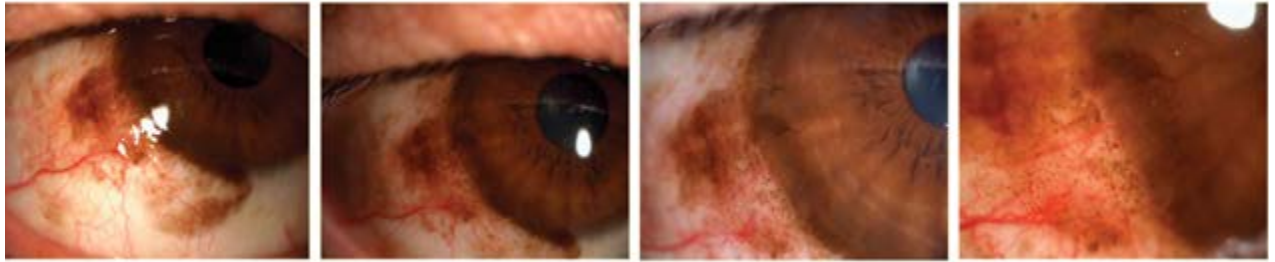


Figura 1: Biomicroscopía: Melanosis adquirida primaria en conjuntiva bulbar y limbar, desde hora 6 a hora 12 con área más nodular hora 9 de meses de evolución

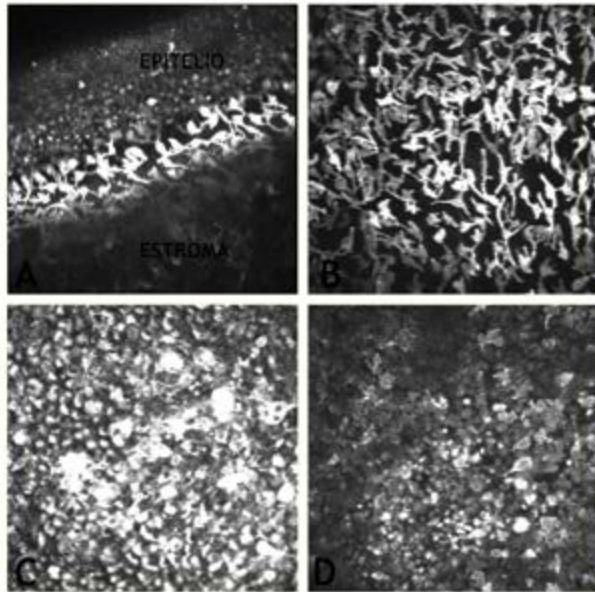


Figura 2: Microscopía Confocal. Córnea periférica. Imagen oblicua (A) e imagen frontal (B) Presencia de melanocitos dendríticos pigmentados (hiperreflectivos) localizadas a nivel basal del epitelio. C y D. Conjuntiva. Células redondas y poligonales con núcleos irregulares vinculables a melanocitos atípicos a nivel basal de la conjuntiva (conjuntiva limbar).

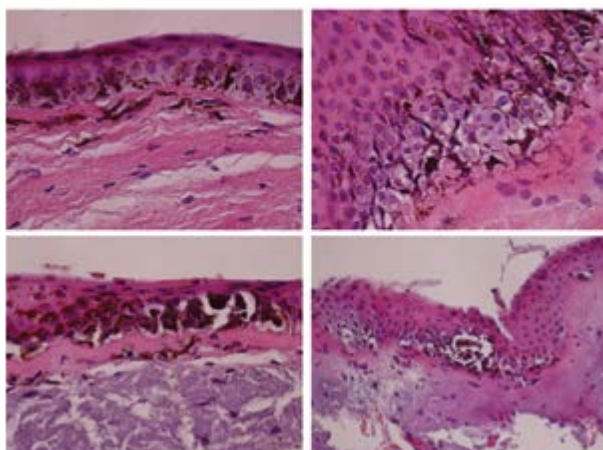


Figura 3: Biopsias múltiples de Conjuntiva. Imágenes superiores: Corte perpendicular y corte oblicuo de epitelio limbar con hiperplasia melanocítica con células de configuración dendrítica y melanofagos en el tejido conectivo subepitelial. Imágenes inferiores: Coalescencia de células melanocíticas poligonales y pleomórficas en el estrato basal e intermedio del epitelio. Degeneración fibrilar del corion. Inferior derecha: Focos múltiples de melanocitos con grados variables de atipicidad en conjuntiva.

nea sin movimiento en el eje axial del equipo, manteniendo un capuchón descartable de poli-metil-metacrilato lubricado en las superficies interna y externa con sustancia viscoelástica (inmersión) a una distancia relativamente constante de la superficie epitelial corneal.

Como en la melanosis primaria adquirida no es posible establecer clínicamente una lesión con atipia y el riesgo de evolución hacia melanoma, creemos que la microscopía confocal puede ser una herramienta útil para evaluación de la PAM y la posibilidad de presentar atipias. El objetivo del trabajo es describir dos casos de melanosis primaria adquirida, utilizando microscopía confocal in vivo y correlacionarlo con la clínica y estudio anatomopatológico.

## Métodos

### Reporte de caso

**Caso 1:** Paciente de sexo masculino de 45 años, derivado del interior por lesión pigmentada conjuntival en el ojo derecho, que ha aumentado el tamaño. Examen oftalmológico: AV 10/10 en ambos ojos; biomicroscopía; OD: lesión pigmentada e irregular en conjuntiva temporal bulbar y limbar, desde hora 6 a hora 12 con zona más nodular en hora 9, de varios meses de evolución (Figura 1). Se realizó microscopía confocal in vivo (Rostock Cornea Module/HRT II, Heidelberg, Germany) de la lesión y estudio de biopsia para análisis histológico. El estudio de microscopía confocal in vivo reveló la presencia de células de aspecto dendrítico hiperreflectivas intraepiteliales y células compactas a nivel basal del epitelio (Figura 2). Se realizó biopsia incisional y mapeo conjuntival observándose acantosis epitelial y melanocitos pigmentados dendríticos confluentes localizados a nivel basal del epitelio, con algunos aislados en estratos intermedios, vinculable a melanosis adquirida primaria con atipias (Figura 3).

**Caso 2:** Paciente femenino de 45 años de edad con lesión pigmentada en córnea y conjuntiva del ojo izquierdo desde hora 2 a hora 4 que apareció por primera vez hace 5 años (Figura 4). Estuvo estable por un año pero luego aumentó el espesor, por lo cual se realizó microscopía confocal y cirugía (Figura 5). Se diagnosticó PAM con atipía leve. Realizó dos ciclos de mitomicina C 0.04% con buena evolución. Estuvo estable por 4 años pero posteriormente aumentó la pigmentación y espesor en borde superior a predominio limbar y se realizó nueva microscopía confocal y cirugía escisional (Figura 6). Aquí también hubo una alta correlación entre la microscopía confocal y la cirugía, con diagnóstico histopatológico de melanosis primaria adquirida con atipias. La paciente evoluciona en forma estable con un seguimiento de 8 meses posoperatorio.

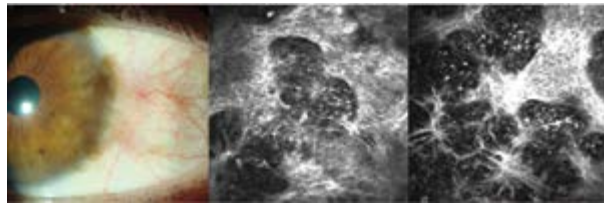


Figura 4: Biomicroscopía. Melanosis adquirida primaria en córnea conjuntiva del ojo izquierdo. Microscopía confocal. Melanocitos dendríticos en epitelio basal.

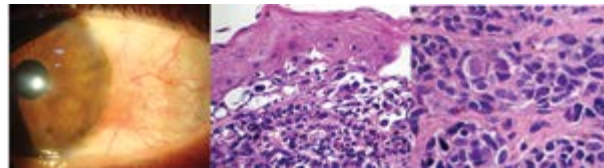


Figura 5: Biomicroscopía. Aumento de espesor de lesión pigmentada. Anatomía patológica: Melanocitos a nivel de l unión en forma extendida con atipia nuclear. En corion nidos y cordones de células melanocíticas de aspecto redondeado y dendrítico. Infiltrado inflamatorio.

## Discusión

La melanosis primaria adquirida (PAM) es una lesión melanocítica conjuntival, intraepitelial, unilateral, de pigmentación variable y generalmente se observa en personas blancas de mediana edad. Presenta un curso variable en su evolución, pudiendo permanecer estable por largos períodos o puede aumentar en tamaño y disminuir en otro sector <sup>5</sup>. LA PAM debe diferenciarse de cualquier lesión pigmentada de conjuntiva, especialmente nevus y melanoma. Se ha determinado en estudios previos que la principal característica clínica que orienta a la progresión es el espesor. Aún así, la única forma de clasificar el riesgo y la atipia es mediante el estudio histológico ya que clínicamente no se puede diferenciar la naturaleza de la lesión y si presenta o no células con atipia. Se encontro alta correlacion entre la microscopía confocal y la histología en el diagnóstico de lesiones conjuntivales pigmentadas <sup>6</sup>. La microscopía confocal es una valiosa herramienta en el diagnóstico diferencial y el seguimiento de los tumores conjuntivales pigmentados. En la mayoría de las PAM sin atipias los gránulos hiperreflectivos del pigmento de los melanocitos se encuentran confinados al estrato basal del epitelio mientras que en la PAM con atipias se puede observar algunas granulos y células dendríticas hiperreflectivas en el espesor epitelial <sup>7</sup>. El tratamiento principal para las PAM es la cirugía escisional de lesiones pequeñas con biopsia de lesiones más extensas en varios sitios y crioterapia.

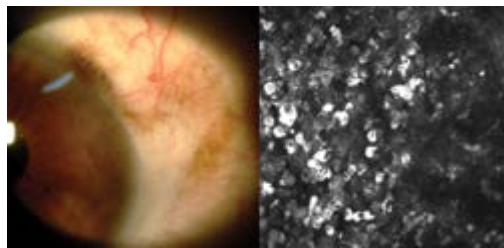


Figura 6: Biomicroscopía. Melanosis superior temporal a predominio limbar. Microscopia confocal: depositos redondeados hiperreflectivos epiteliales con células homogéneamente brillantes de configuración dendritiforme. Células hiperreflectivas, conteniendo melanina, irregulares vinculables a melanocitos atípicos.

Hay autores que postulan también la realización de quimioterapia tópica para tratar áreas ocultas de PAM y prevenir las complicaciones por la crioterapia (Mitomicina C 0.04%/ Interferon ). Hay trabajos reportados de PAM evaluados con microscopía confocal in vivo que demostraron una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100% para el correcto diagnóstico de melanoma de conjuntiva comparado con la histología. Si bien se observó una alta correlación entre la microscopía confocal in vivo y el estudio histológico de las lesiones pigmentadas de conjuntiva no reemplaza a la histología pero puede asistir en la biopsia guiada de las lesiones pigmentadas sospechosas y al monitoreo de las mismas<sup>8</sup>.

Como conclusión la microscopía confocal es método de estudio no invasivo de alta magnificación, que evalúa la cornea a nivel celular que aunque no reemplaza a la anatomía patológica, permite correlacionar en forma efectiva las imágenes con las características clínicas y ser una herramienta útil para decisiones terapéuticas, diagnósticos tempranos y seguimiento de lesiones pigmentadas de la superficie ocular.

#### Bibliografía

1. Shields J, Shields C, Mashayekhi A et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lonrenz Zimmerman lecture. *Ophthalmology* 2008;115(3): 511-19.e2
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the US. *Cancer*: 2005;103(5):1000-7.
3. Yu G-P, Hu D-N, Mc Cormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *American Journal of ophthalmology*. 2003;135(6):800-806.
4. Shields C, Kaliki S, Al Dahmash S, Lally S, Shields J. American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2012;28(5):313-23.
5. Shields J, Shields C, Mashayekhi A, et al: experience with 311 eyes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105:61-71.
6. Messmer EM, Mackert MJ, Zapp DM, Kampik A. In vivo confocal microscopy of pigmented conjunctival tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(11):1437e45
7. Vora G, Demirci H, Marr B, Mruthyunjaya, P et al. Advances in the management of conjunctival melanoma. *Survey of Ophthalmology* 2017;62:27-42.
8. Chalasani R, Giblin M, Conway R. Role of topical chemotherapy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea: review of the evidence and recommendations for treatment. *Clin experiment ophthalmol* 2016; 34(7): 708-14.

LA SAO TE DA **PRESTIGIO ACADÉMICO**



*Premios otorgados durante el año 2016*

**Premio Poen** - Mejor trabajo científico sobre Oftalmología del año 2016:

“El ambiente enriquecido como estrategia de protección de la retina frente al daño isquémico”

Autores: Dres. Damián Dorfman, María F. González Fleitas, Marcos L. Aranda, Hernán H. Dieguez, Agustina Iaquinandí, Pablo H. Sande, María I. Keller Sarmiento, Mónica S. Chianelli, Ruth E. Rosenstein

**Premio Varilux** - Mejor trabajo Ateneo Interhospitalario 2016: “Sífilis ocular” Hospital de Clínicas

Autores: Dres. Andrea Huberman, Lucía Comastri, Marcos Mendaro, Ariel Schlaen, Cristóbal Couto, Pablo Chiaradia

**Premio Allergan** - Mejor trabajo presentado en “Archivos Argentinos de Oftalmología”:

“Un aporte a la historia de las asociaciones oftalmológicas de Argentina y de la formación de posgrado”

Autor: Dr. Ricardo D. Wainsztein

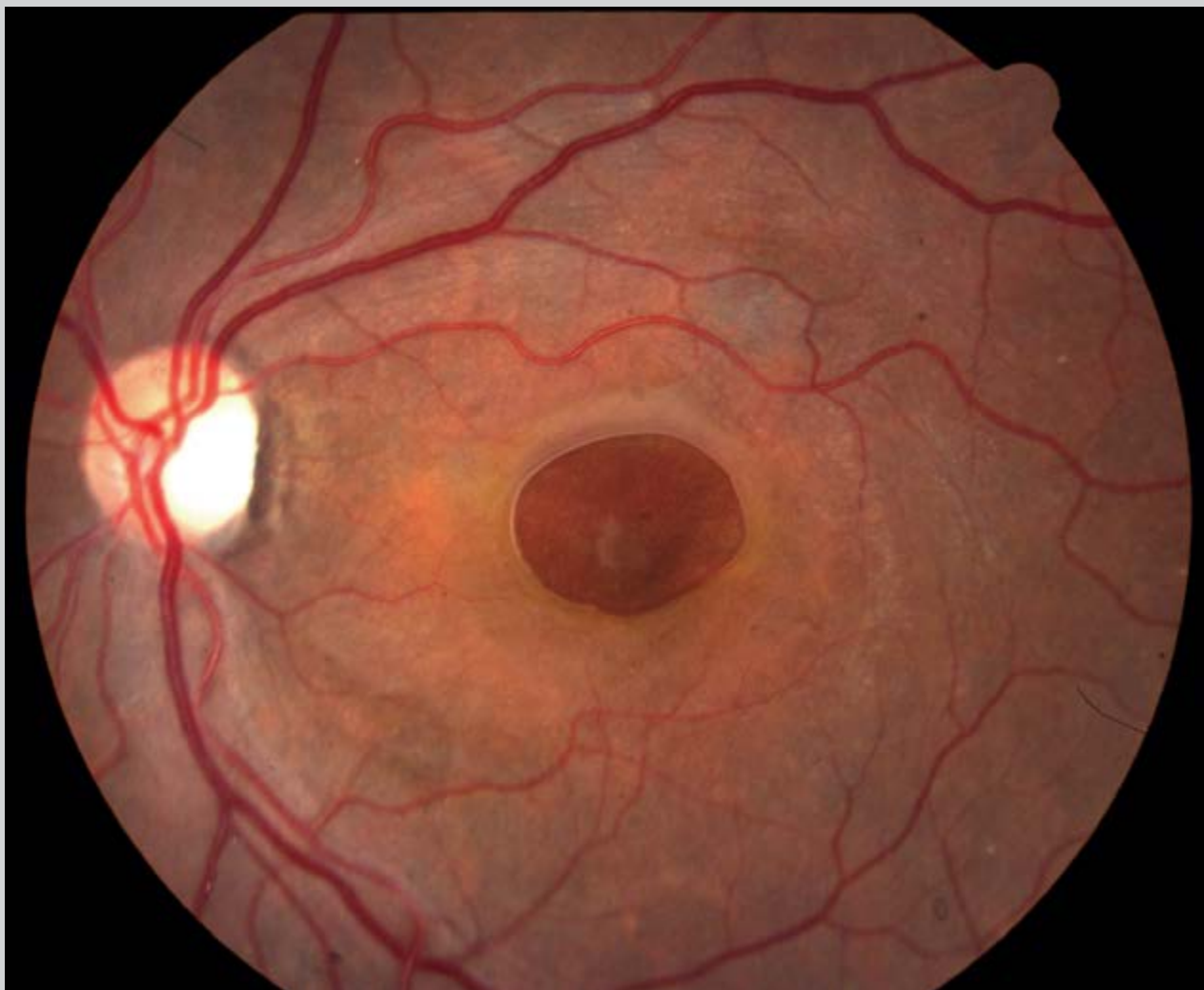
# Cráter foveal

---

**Autora:**

Dres. Paula Serraino y Roberto Serraino  
Oftalmos Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad

---



# Marea roja

---

**Autores:**

Dres. Noelia Sponton, Luciano Cendagorta,  
Nicolás Cerezuela, Leandro Martín y Damián Pratto

**Lugar:**

Centro de Ojos Lanús

**Detalle:**

Progresión de retinopatía diabética proliferativa.

---



Imagen 1: PVR

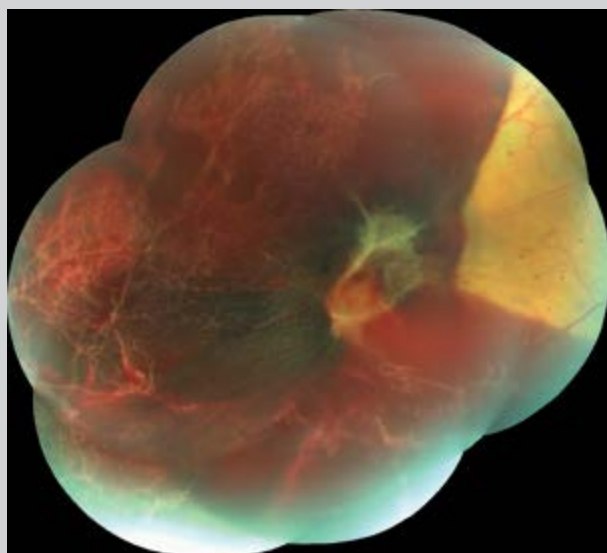


Imagen 2: Hemorragia Sub-Hialoidea  
con línea de demarcación nasal

# Papilopatía diabética en la infancia: un desafío diagnóstico

## Autores:

Dra. Paula Maqueda Gonzalez, Hospital Nuestra Señora de la Montaña de Cáceres

Dra. Ana Morales, Hospital San Joan de Deu, Barcelona

Dra. Mariona Vidal, Hospital San Joan de Deu, Barcelona

## Resumen

### Introducción

La papilopatía diabética se caracteriza por borrosidad de los márgenes papilares y con mínimos o ausentes síntomas y signos de disfunción del nervio óptico.

### Caso clínico

Se presenta el caso de un niño de 5 años en seguimiento desde 2014 por pseudopapiledema bilateral. A la exploración inicial presenta agudeza visual de unidad, Test Ishihara 20/20 en monocular. Exploración de fondo ojo se observó sobrelevación de bordes papilares sin ingurgitación venosa y sin signos de retinopatía diabética. Se realizaron retinografías seriadas sin cambios hasta 2 años después, siendo diagnosticado de diabetes mellitus insulino-dependiente. Tras control glucémico por endocrinología pediátrica, el aspecto del nervio óptico se normalizó.

### Conclusión

La papilopatía diabética debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de los edemas de papila/pseudopapiledemas bilaterales del niño con es-

ta sintomatología visual, aunque el paciente no refiera padecer diabetes. El pronóstico es bueno con tendencia a la resolución espontánea en pocos meses, aunque se debe de vigilar la aparición de un edema macular.

**Palabras clave:** *pseudopapiledema, edema de papila, diabetes mellitus.*

## Abstract

### Introduction

*Diabetic papillopathy is characterized by papillary margins deleted and few symptoms and signs of optic nerve dysfunction.*

### Case Report

*Boy follow-up since 2014 by bilateral pseudopapilledema. The initial examination revealed visual acuity 20/20, Ishihara Test 20/20 monocular. In both fundus founds papilledema without venous engorgement and without signs of diabetic retinopathy. The retinographies serial unchanged until 2 years later were normal. After glycemic control Pediatric Endocrinology, the appearance of the optic nerve is normal.*

### Conclusion

*Diabetic papillopathy should be considered in the differential diagnosis of optic disc edema / pseudopapilledemas child with little visual symptoms. The prognosis is good with a tendency to spontaneous resolution in a few months, although it should monitor the appearance of a macular edema.*

*Keywords: pseudopapilledema, papilledema, diabetes mellitus*

### Introducción

La papilopatía diabética, inicialmente descrita por Lubow en 1971, es definida como un edema de disco óptico que ocurre en pacientes diagnosticados de diabetes tipo I y tipo II<sup>1</sup>.

La papilopatía diabética, casi exclusiva en pacientes jóvenes, se caracteriza por borrosidad de los márgenes papilares y con mínimos o ausentes síntomas y signos de disfunción del nervio óptico<sup>2</sup>.

En su forma presintomática puede plantear dudas con el papiledema, entidad diagnóstica en la que una demora en su diagnóstico etiológico y terapéutico puede comprometer la supervivencia del paciente.

### Caso clínico

Se presenta el caso de un niño de 5 años, sin antecedentes personales y heredofamiliares de interés, en seguimiento desde 2014 por pseudopapiledema bilateral.

A la exploración inicial presenta agudeza visual de unidad, ortoforia, test de estereopsis normal (Lang+), Test Ishihara 20/20 en monocular.

Exploración de fondo ojo se observó sobrelevación de bordes papilares sin ingurgitación venosa y sin signos de retinopatía diabética. (Imagen 1).

No se encontraron defectos en el campo visual. La ecografía ocular es normal, resaltando la ausencia de calcificaciones en nervio óptico.

Se realizaron retinografías seriadas sin encontrar cambios. En 2016, se inicia estudio debido a episodio de poliuria, polidipsia y pérdida de peso, fue diagnosticada de diabetes mellitus insulino-dependiente.

Tras control glucémico por endocrinología pediátrica, el aspecto del nervio óptico se normalizó. (Imagen 2).



Imagen 1. Retinografías seriadas. Se objetiva edema de papila bilateral sin signos de retinopatía diabética.

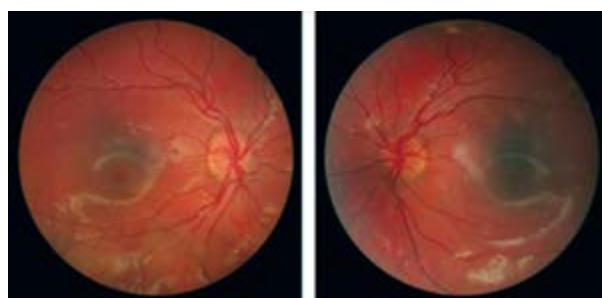


Imagen 2. Retinografía donde se objetiva la resolución del edema de papila.

## Discusión

La incidencia de la papilopatía diabética es difícil de estimar debido al bajo número de casos publicados, se estima una frecuencia del 0,4% de del total de pacientes diabéticos<sup>1</sup>.

La etiopatogenia es controvertida. Como hipótesis, se postula que la deficiencia de perfusión es debido a una interrupción de las membranas capilaresperipapilares, generando alteraciones en la dinámica de fluidos a nivel intersticial que causan edema que puede conducir a isquemia, compresión o toxicidad<sup>3</sup>.

La mayoría de las publicaciones previas sobre casos de papilopatía diabética en jóvenes han señalado la escasa o nula presencia de signos de retinopatía diabética asociada<sup>2,3</sup>.

La edad de presentación del cuadro y la escasa repercusión funcional podrían servir para realizar el diagnóstico<sup>2</sup>.

Sin embargo, el diagnóstico es de exclusión, tras descartar otras entidades que pueden causar edema del disco óptico (hipertensión intracraneal, hipertensión arterial, neuropatía óptica isquémica anterior) o pseudopapiledema<sup>2</sup>.

En el presente caso el diagnóstico inicial fue confuso debido a que la paciente desconocía ser diabética y a que el aspecto oftalmoscópico previo del fondo de ojo tampoco era sugestivo de retinopatía diabética.

Es controvertido definir cuál es el tratamiento definitivo para el edema de papila diabético<sup>4</sup>. En la gran mayoría de casos se resuelve espontáneamente al cabo de los meses<sup>4</sup>. Algunos estudios hablan de los beneficios de la inyección periocular de esteroides<sup>4</sup>.

Los estudios recogen la importancia de hacer un seguimiento seriado con retinografías<sup>5</sup>.

## Conclusión

Lapapilopatía diabética debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de los edemas de papila/pseudopapiledemas bilaterales del niño con escasa sintomatología visual, aunque el paciente no refiera padecer diabetes. El pronóstico es bueno con tendencia a la resolución espontánea en pocos meses, aunque se debe de vigilar la aparición de un edema macular.

### Bibliografía

1. De Franca E, Pereira E, Horowitz S. Papilopatía diabética e triamncinolonaintravítrea. *Revista brasileña de Oftalmología*. 2008; 67 (4):193-5.
2. Wallace I, Mulholland D, Lindsay J. Diabetic papillopathy: an uncommon cause of bilateral optic disc swelling. *QJM*. 2012; 105 (6): 583-4.
3. Maljika P, Aziz S, Asok T. Severe diabetic papillopathy mimicking non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in a young patient. *Med J Malaysia*. 2012; 67 (2):228-30.
4. Al-Hinai A, Al-Abril M, Al-Hajri R. Diabetic papillopathy with macular edema treated with intravitreal bevacizumab. *Oman J.Ophthalmol*. 2011; 4(3): 134-8.
5. Willerslv A, Munch I, Larsen M. Resolution of diabetic papillopathy after a single intravitreal injection of ranibizumab. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90 (5):407-9.





# ¡NUEVO!

## UltraSert™

### Sistema de Inyección Precargado

Control excepcional en un inyector de un solo uso.<sup>1-3</sup>



Combinando el control de un sistema de inyección manual con los beneficios de un inyector de sistema precargado, el Sistema UltraSert™ proporciona:



- **Inyección suave.** El TensionGlide™ ofrece el avance suave del émbolo con una sola mano.<sup>\*1,2</sup>
- **Incisiones inalteradas.** La boquilla de protección de profundidad está diseñada para minimizar el desgarro del corte.<sup>2,3</sup>
- **Inyección consistente.** La punta del émbolo está diseñada para asegurar la configuración correcta de las hápticas y entrega precisa del LIO.<sup>2,3</sup>

**Alcon** A Novartis  
Division

UltraSert™  
SISTEMA DE INYECCIÓN PRECARGADO



**Advancing**  
CATARACT SURGERY

\* De 42 grupos de cataratas que probaron prototipos del UltraSert System™ en un entorno artificial, la mayoría utilizó de forma espontánea la palabra "suave" para describir el avance del émbolo. 1. UltraSert™ Delivery System Prototype Human Factor Testing, February, 2015. 2. AcrySof® IQ Aspheric IOL with the UltraSert™ Pre-loaded Delivery System Directions for Use. 3. Comparative Assessment of IOL Delivery Systems. Alcon internal technical report: TD0C-0018957. Effective Date: 19 May 2015.