

S C C O

r e v i s t a

Sociedad Colombiana de Oftalmología

Journal of the Colombian Society of Ophthalmology



Publicación semestral – Biannual publication

ISSN 0120-0453

Financiada por /Supported by:

Sociedad Colombiana de Oftalmología

SCO

revista

Sociedad Colombiana de Oftalmología

Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología
Volumen 51 - No. 1, Pág: 1 - 98 Enero - Junio de 2018

Fundadores:

Mario Ortiz Gómez, MD
Mario Hoyos Botero, MD
Eduardo Arenas Archila, MD
Fundada en 1969
Periodicidad: Semestral

Editor

Omar Fernando Salamanca
Libreros MD, MSc
Cali, Colombia

Editor asociado

Juan Carlos Gil Muñoz MD
Medellín, Colombia

Comité Editorial

Editor asociado.
Juan Carlos Gil MD
Medellín, Colombia
Marcel Avila MD
Bogotá, Colombia
Giovanni Castaño Robayo MD
Bogotá, Colombia
Gerson López Moreno MD
Cali, Colombia
Alexander Martínez Blanco MD, MSc
Cali, Colombia
Luis Fernando Mejía Echavarría MD
Medellín, Colombia
María Ximena Nuñez MD
Cali, Colombia
Andrés Rosas Apréiz MD
Bogotá, Colombia
Marcia Beatriz Tartarella MD MSc PhD
Sao Paulo, Brazil
Dra. Alejandra De La Torre MD PhD
Bogotá, Colombia

Revisores Internacionales

Eduardo Alfonso MD
Miami, USA
Gustavo Alvira MD
Guayaquil, Ecuador
Fernando Arévalo MD
Riyadh, Arabia Saudita
Sandra R. Montezuma MD
Minneapolis, USA
Félix Pérez MD
Caracas, Venezuela
Dayra M. León MD
República Dominicana
Natalia Villate MD
Fort Lauderdale, USA
Fernando Ussa MD
Valladolid, España
Federico Vélez, MD
Los Angeles, USA

REVISTA SOCIEDAD COLOMBIANA DE OFTALMOLOGIA Información GENERAL

La Revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología se dedica a difundir los resultados de las investigaciones y conocimientos, por medio de la publicación de artículos originales que contribuyan al estudio de la Oftalmología y disciplinas relacionadas, y a su utilización como herramienta para mejorar la calidad de vida de la población. La audiencia de la revista la conforman los profesionales de la salud y otras profesiones que compartan intereses con la oftalmología.

La publicación se inició en 1969 y tiene una frecuencia semestral (2 veces/año): Enero/Junio – Julio/Diciembre.

La revista tiene una circulación de 1000 ejemplares y se envía gratuitamente a todos los oftalmólogos miembros de la S.C.O. y a entidades (sociedades, universidades, clínicas, hospitales) designadas por la junta de la S.C.O o el Consejo Editorial.

Tiene su propio dominio web con posibilidad de sometimiento online de manuscritos:
<https://scopublicaciones.socofal.com>
El Editor se reserva a rechazar cualquier publicidad por cualquier razón. El publicista es totalmente responsable de la pauta. El publicista debe indemnizar a la Revista en caso de pérdida, gasto, queja o problema que resulte de la publicidad, las cuales deben cumplir con las normas y regulaciones correspondientes.

Indexada por:

Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas – LATINDEX,
(www.latindex.unam.mx)

Índice internacional Actualidad Iberoamericana
(<http://www.citrevistas.cl>)

-Biblioteca Virtual en Salud BVS
(<http://www.bvscolombia.org>)

Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la la Salud- LILACS.

Financiada por / Supported by
Sociedad Colombiana de Oftalmología
Bogotá, Colombia.

Diseño

Jaime Villamarín O.

Impresión

Canal Visual E.U.

Agrupaciones de Especialidades Afiliadas a la Sociedad Colombiana de Oftalmología

Glaucoma Colombia

Presidente: María Fernanda Delgado MD

Asociación Colombiana de Retina y Vítreo (ACOREV)

Presidente: Hugo Hernán Ocampo MD

Asociación Colombiana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo (ACOPE)

Presidente: Martha Catalina Ortiz Robledo MD

Asociación Colombiana de Córnea y Cirugía Refractiva (ASOCORNEA)

Presidente: Italo Astudillo MD

Asociación Colombiana de Cirugía Plástica Ocular, Orbita y Oncología (ACPO)

Presidente: Jaime De La Hoz Rivera MD

Asociación Colombiana de Catarata y Cirugía Refractiva (ASOCCYR)

Presidente: Luis Escaf Jaraba MD

Asociación Colombiana de Prevención de Ceguera (ASOPREC)

Presidente: Antonio Veira MD

Junta Directiva

Sociedad Colombiana de Oftalmología 2016 - 2018

Presidente

Angela María Fernández Delgado MD

Vice-presidente

José Ramiro Prada Reyes MD

Tesorero

Juan Manuel Sánchez Alvarez MD

Secretaria Ejecutiva

Martha Catalina Ortiz Robledo MD

Fiscal

Giancarlo Storino Palacio MD

Vocal

Vivian Liliana Vera Diaz MD

Claudia Patricia Acosta Cadavid MD

Lyle Jason Newball Henry MD

Juan José Vanegas Acevedo MD

Jaime Velásquez O'byrne MD

Presidente Electo 2018 - 2020

Alberto Luis Díaz Díaz MD

Sociedad Colombiana de Oftalmología

Calle 98 No. 21-36 Oficina 701

Tels.: 635 1592 - 635 1598

Web site : www.socofal.com

E-mail : socofal@socofal.com

Bogotá, Colombia

SCO revista

Sociedad Colombiana de Oftalmología

Journal of the Colombian Society of Ophthalmology
Volume 51 Issue 1 pages 1 - 98 January - June of 2018

Fundadores:

Mario Ortiz Gómez, MD
Mario Hoyos Botero, MD
Eduardo Arenas Archila, MD
Fundada en 1969
Biannual publication

Editor in Chief

Omar Fernando Salamanca
Libreros MD, MSc
Cali, Colombia

Associated Editor

Juan Carlos Gil Muñoz MD
Medellín, Colombia

Editorial Committee

Editor asociado.
Juan Carlos Gil MD
Medellín, Colombia
Marcel Avila MD
Bogotá, Colombia
Giovanni Castaño Robayo MD
Bogotá, Colombia
Gerson López Moreno MD
Cali, Colombia
Alexander Martínez Blanco MD, MSc
Cali, Colombia
Luis Fernando Mejía Echavarría MD
Medellín, Colombia
María Ximena Nuñez MD
Cali, Colombia
Andrés Rosas Apréaz MD
Bogotá, Colombia
Marcia Beatriz Tartarella MD MsC PhD
Sao Paulo, Brazil
Dra. Alejandra De La Torre MD PhD
Bogotá, Colombia

International Reviewers

Eduardo Alfonso MD
Miami, USA
Gustavo Alvira MD
Guayaquil, Ecuador
Fernando Arévalo MD
Riyadh, Arabia Saudita
Sandra R. Montezuma MD
Minneapolis, USA
Félix Pérez MD
Caracas, Venezuela
Dayra M. León MD
República Dominicana
Natalia Villate MD
Fort Lauderdale, USA
Fernando Ussa MD
Valladolid, España
Federico Vélez, MD
Los Angeles, USA

JOURNAL OF THE COLOMBIAN SOCIETY OF OPHTHALMOLOGY GENERAL INFORMATION

The Journal of the Colombian Society of Ophthalmology is dedicated to broadcasts research results and knowledge through the publication of original articles that contribute to the study of ophthalmology and related disciplines, and its use as a tool to improve the quality of life of the population. The audience comprises those professionals working in the areas of health and other professionals who share interest with ophthalmology.

The Journal started in 1969 and is a quarterly publication: January/June and July/December. Its 1.000 issues are distributed freely to all ophthalmologists members of the S.C.O. and to those entities (companies, universities, clinics and hospitals) appointed by the Board of Directors of the S.C.O. or by the Editorial Council. There is a web page as well: <http://www.socoftal.com/>.

The Editors reserve the rights to turn down any advertisement for any reason whatsoever. The publisher is solely responsible for the guidelines. The publisher must compensate the Journal in the case of losses, expenditures, claims or problems arising from advertising, which must comply with the relevant rules and regulations.

Indexed by :

Indice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas – LATINDEX, (www.latindex.unam.mx)

(www.colciencias.gov.co/)

Índice internacional Actualidad Iberoamericana (<http://www.citrevistas.cl>)

-Biblioteca Virtual en Salud BVS

(<http://www.bvscolumbia.org>)

Latin American and Caribbean Health Sciences LILACS/

Supported by

Sociedad Colombiana de Oftalmología
Bogotá, Colombia

Design

Jaime Villamarín O.

Print

Canal Visual E.U.

Colombian Society of Ophthalmology Associations

Glaucoma Colombian

President: María Fernanda Delgado MD

Colombian of Retina and Vitreous Association (ACOREV)

President: Hugo Hernán Ocampo MD

Colombian Pediatrics Ophthalmology and Strabismus Surgery Association (ACOPE)

President: Martha Catalina Ortiz Robledo MD

Colombian Association of Cornea and Refractive Surgery (ASOCORNEA)

President: Italo Astudillo MD

Colombian Association of Tumors, Oculoplastics and Orbital Surgery (ACPO)

President: Jaime De La Hoz Rivera MD

Colombian Association of Cataract and Refractive Surgery (ASOCCYR)

President: Luis Escaf Jaraba MD

Colombian Association to Prevent Blindness (ASOPREC)

President: Antonio Veira MD

Executive Board of the Colombian Society of Ophthalmology 2016-2018

President

Angela María Fernández Delgado MD

Vice-President

José Ramiro Prada Reyes MD

Executive Secretary

Martha Catalina Ortiz Robledo MD

Fiscal

Giancarlo Storino Palacio MD

Treasurer

Juan Manuel Sánchez Alvarez MD

Active Regional Delegates

Vivian Liliana Vera Diaz MD

Claudia Patricia Acosta Cadavid MD

Lyle Jason Newball Henry MD

Juan José Vanegas Acevedo MD

Jaime Velásquez O'byrne MD

President Elect 2018 - 2020

Alberto Luis Diaz Diaz MD

Sociedad Colombiana de Oftalmología

Calle 98 No. 21-36 Oficina 701

Tels.: 635 1592 - 635 1598

Web site : www.socoftal.com

E-mail : socoftal@socoftal.com

Bogotá, Colombia

INDICE

EDITORIAL

***Planeación e implementación de una investigación* 6**
Autor: William H Dean

***Toxoplasmosis ocular en Colombia: 10 años de aportes investigativos* 16**
Autores: León Andrés Facio Lince MD, Clara López de Mesa MSc,
Alejandra De La Torre MD PhD

***Desenlaces en pacientes operados con queratoprótesis boston tipo 1 en un centro oftalmológico especializado en la ciudad de Medellín* 29**
Autores: Juan C. Abad, MD, María C. Jaramillo, MD, James E. Jaramillo, MD,
Miguel Cuevas, MD, Juan Gonzalo Sánchez, MD, Oscar A. Villada, MD.

***Síndrome de pseudoexfoliación en la clínica de glaucoma de la unidad nacional de oftalmología. Ciudad de Guatemala. Estudio transversal* 37**
Autores: Javier Eduardo Spinel Peñuela MD, María del Pilar Alonzo MD

***Terapias anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades de la retina: recomendaciones para la práctica en Colombia* 46**
Autores: Juan Gonzalo Sánchez M., MD, Hugo H. Ocampo D., MD,
Francisco J. Rodríguez, MD, Mauricio A. Grisales E., MD,
Carlos Abdala Caballero, MD, Álvaro J. Ruiz M., MD, FACP, MSc.

***Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica* 63**
Autores: Erika Vallejo Mesa, MD, Héctor Fernando Gómez Goyeneche, MD, ME,
Luz Catherine Martínez Malo, MD

***Resultados visuales y sobrevida de injerto obtenidos en una población pediátrica sometida a queratoplastia* 72**
Autores: Mario Osorio MD, Adriana Restrepo MD, Adriana Solano MD,
Diana Cifuentes MD

***Melanocitoma del nervio óptico asociado a neurofibromatosis tipo 1. Reporte de caso* 79**
Autores: Mariela Lezama-Restrepo MD, Antonella Royero-Aleman MD,
Roger Almanza-Benito Revollo MD

***Cristales oportunos: cistinosis nefropática. Reporte de caso* 86**
Autores: Antonella Royero Alemán MD, Iván Morales Villalobos

***Oftalmología en imágenes* 92**
Autor: Roberts, Kenneth F. MD FRCSC

INDEX

EDITORIAL

***Planning and implementing a research Study*..... 6**

Autor: William H Dean

***Ocular toxoplasmosis in Colombia: 10 years of research contributions* 16**

Autores: León Andrés Facio Lince MD, Clara López de Mesa MSc,
Alejandra De La Torre MD PhD

***Outcomes in patients with boston type 1 keratoprosthesis in a specialized center in Medellin* 29**

Autores: Juan C. Abad, MD, María C. Jaramillo, MD, James E. Jaramillo, MD,
Miguel Cuevas, MD, Juan Gonzalo Sanchez, MD, Oscar A. Villada, MD

***Pseudoexfoliation syndrome at the clinic of glaucoma of the national unit of ophthalmology. Guatemala city. Cross-sectional study* 37**

Autores: Javier Eduardo Spinel Peñuela MD, María del Pilar Alonzo MD

***Anti-VEGT therapy for retinal diseases treatment: recommendations for it practice in Colombia* 46**

Autores: Juan Gonzalo Sánchez M., MD, Hugo H. Ocampo D., MD,
Francisco J. Rodríguez, MD, Mauricio A. Grisales E., MD,
Carlos Abdala Caballero, MD, Álvaro J. Ruiz M., MD, FACP, MSc.

***Optical coherence tomography angiography: a new diagnostic tool* 63**

Autores: Erika Vallejo Mesa, MD, Héctor Fernando Gómez Goyeneche, MD, ME,
Luz Catherine Martínez Malo, MD

***Visual outcomes and graft survival in pediatric patients underwent penetrating keratoplasty* 72**

Autores: Mario Osorio MD, Adriana Restrepo MD, Adriana Solano MD,
Diana Cifuentes MD

***Melanocytoma of optic disk associated with type 1 neurofibromatosis. A case report* 79**

Autores: Mariela Lezama-Restrepo MD, Antonella Royero-Aleman MD,
Roger Almanza-Benito Revollo MD

***Timely cristals: nephropathic cystinosis. Case report* 86**

Autores: Antonella Royero Alemán MD, Iván Morales Villalobos

***Ophthalmology in images*..... 92**

Roberts, Kenneth F. MD FRCSC



EDITORIAL

Planeación e implementación de una investigación

Autor: William H Dean^{1,2}

1: International Centre for Eye Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

2: Community Eye Health Institute, University of Cape Town, Groote Schuur Hospital, South Africa

Correspondance: William H Dean FRCOphth MEd MBChB BSc - International - Centre for Eye Health (ICEH)
London School of Hygiene and Tropical Medicine - Keppel Street, London, WC1E 7HT, UK - will.dean@lshtm.ac.uk

REFERENCIA: Dean WH. Planeación e implementación de una investigación. Rev SCO. 2018; 51(1): 6-10

INTRODUCCIÓN

La medicina moderna esta soportada por la evidencia. Una investigación que esté bien desarrollada y bien presentada es el fundamento sobre el que el conocimiento y el entendimiento médico está basado.

Investigar se refiere esencialmente a tres cosas: cómo preguntar, cómo responder la pregunta y luego cómo presentar los resultados. En el presente escrito, se mirará la planeación y preparación de un estudio de investigación; la implementación y conducción del mismo y posteriormente el análisis, interpretación y presentación de los resultados. El escrito está dirigido a profesionales de la salud con estudios de postgrado en curso o en entrenamiento, a quienes tienen que realizar una investigación como parte de su formación y a otros que estén interesados en llevar a cabo un estudio, pero que pueden estar inseguros de cómo proceder con la tarea.

PLANEACIÓN Y PREPARACIÓN

Cuando se considere un proyecto de investigación, vale la pena hacerse unas cuantas preguntas:

- a. ¿Cómo decidir el tema a investigar?
- b. ¿Cómo llevar a cabo una buena revisión de la literatura?
- c. ¿Cómo decidir el método de investigación correcto?

- d. ¿Cómo serán recolectados los datos?
- e. ¿Como serán analizados los datos?
- f. ¿Cómo se obtiene la aprobación ética?
- g. ¿Cómo financiar el proyecto?

a. ¿Cómo decidir el tema a investigar?

Mientras algunos profesionales de la salud abordan sus investigaciones con una clara pregunta de investigación, otros pueden iniciar con muchas ideas sin tener una pregunta de investigación clara y específica. Así que debe se debe preguntar:

- ¿Cuál es el interés en cuanto al tema o evento a investigar?
- ¿Cuándo se va a hacer (en cuestión de tiempo)?
- ¿Dónde se va a hacer (en qué lugar)?
- ¿Por qué se hará- cuál es la importancia o relevancia de esta investigación?

Adicionalmente, se puede hablar con otros colegas y discutir las ideas, preguntarles acerca de temas a investigar que estén considerando. Una pregunta de investigación bien estructurada usualmente no aparece

instantáneamente; con frecuencia es un proceso y discutir las ideas con otros, evaluar sus comentarios y preguntas puede ayudar a refinar la pregunta de investigación dándole claridad y enfoque.

b. ¿Cómo llevar a cabo una buena revisión de la literatura?

Una vez claro el tema de investigación, es importante explorar que se ha escrito al respecto.

Se puede empezar usando una herramienta de búsqueda (Google Scholar, Pubmed) y leer los títulos de publicaciones que se refieran al tema de investigación y posteriormente leer los resúmenes de los artículos más relevantes e interesantes.

Una vez se tiene una amplia idea de la literatura disponible, se hace una revisión más detallada para entender el estado actual de la investigación del tema de interés. Se deben usar palabras clave y acceder a revisiones de buena calidad; es importante leer las publicaciones más recientes. El proceso de una buena revisión de literatura o revisión sistemática se resume en la siguiente tabla:

	Revisión de literatura	Revisión sistemática
Definición	Resume qué se sabe acerca de un tema. Puede ser cuantitativo o cualitativo.	Resume la evidencia acerca de una pregunta de investigación específica. La revisión es sistemática y usa un protocolo definido*.
Propósito	Dar una visión general de lo que se sabe.	Reducir los sesgos para responder una pregunta específica con la mejor evidencia disponible.
Requerimientos	Conocimientos generales de un tema. Búsqueda en bases de datos.	Entendimiento de la pregunta de investigación. Búsqueda en las bases de datos disponibles relevantes. Extracción de datos de forma consistente y realización de un adecuado análisis estadístico.
Componentes	Introducción Propósito/objetivo Métodos Resultados Discusión Conclusiones Referencias	Propósito/objetivo Criterios de elegibilidad Estrategia de búsqueda Medición de la validez de los resultados Interpretación de resultados Referencias
Autores	1 o más	3 o más

***Para revisiones sistemáticas**

PICO – Población; Intervención; Comparación; (Outcome)/Resultados

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses guidelines: 2009

PROSPERA – Registro 2011

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials guidelines: 2010

En este punto en la preparación debe ser posible tener un esquema de:

1. **INTENCIÓN:** ¿Por qué es esta investigación relevante?
2. **PREGUNTA(S) DE INVESTIGACIÓN:** ¿Cuál es la principal pregunta de investigación?
3. **PROPÓSITO/OBJETIVO:** ¿Qué se quiere lograr con esta investigación?

c. ¿Cómo decidir el método de investigación correcto?

Para decidir la metodología de la investigación, se necesita preguntar cuál es el mejor diseño del estudio:

- ¿Basado en un hospital o en la comunidad?
- ¿Cualitativo, cuantitativo o ambos?
- ¿Retrospectivo, prospectivo o ambos?
- ¿Descriptivo, analítico o ambos? ¿Experimental u observacional?
- ¿Es un estudio transversal (prevalencia); casos y controles (factores de riesgo); cohorte (longitudinal); o de intervención (ensayo clínico)?
- ¿Se trata de eficiencia – utilización de los recursos (personal / financiado)?
- ¿Se trata acerca del comportamiento o percepción del paciente?
- El uso de la pregunta PICO puede ayudar:
 - Población – ¿Quién está siendo estudiado?

- Intervención/exposición – ¿Qué se está evaluando?
- Comparación – ¿Hay un grupo control? ¿Una comparación de antes y después?
- (Outcome)/Resultados – ¿Qué resultado se está estimando?

El sesgo de selección incluye la incorporación de los individuos, grupos o datos para el análisis, en el cual no se logra una adecuada aleatorización, lo cual conlleva a una muestra no representativa de la población que se desea estudiar o analizar.

Se debe considerar en los métodos: ¿Cómo es el sesgo de selección y como se puede evitar?

¿Se requiere un muestreo (para alcanzar una muestra significativa)? Posteriormente, ¿Se requiere el cálculo del tamaño de la muestra (para asegurar la confiabilidad en los resultados)?

	Abordaje cualitativo	Abordaje cuantitativo
Uso	Descubrir qué investigar. Cuando se necesitan ideas. Énfasis en el entendimiento. Se enfoca en el entendimiento de las ideas del respondiente.	Identificar que se va investigar. Cuando se necesitan resultados. Énfasis en pruebas o verificación. Se enfoca en hechos y razones.
Approach	Flexible e informal. No necesita conocimiento profundo del tema o pregunta – estas pueden “surgir”. tamaño de muestra pequeño.	Estructurado y formal. Se debe conocer ampliamente la pregunta o los temas a abordar – Estas son “impuestas”. Tamaño de muestra más grande.
	Participativo - Entrevistas en profundidad (uno a uno) - Grupos focales de discusión (uno o más) Análisis de documentos (diarios, cartas). Observación (ej. estudios etnográficos). Estudio de casos.	Entrevistas estructuradas y cuestionarios. Observación no presencial. Experimentos. Pruebas.
Responses	Explicativa y profunda. Verbal, textual. Menos fácil de procesar. Respuestas posibles ilimitadas.	No explicativas y con falta de profundidad. Principalmente numérica. Más fácil de procesar, por ejemplo, codificar. Respuestas posibles limitadas.
Outcome	Explicaciones, hipótesis e ideas. No medible, enfocada en la descripción y entendimiento. No hay verdad absoluta.	Estadística (frecuencias, medidas, riesgos, entre otras). Puede cuantificarse. Interpretación objetiva.

Para estudios cualitativos: BMJ “Qualitative research review guidelines – RATS”

d. ¿Cómo serán recolectados los datos?

Debe asegurarse haber planeado previamente desde el inicio la recolección de datos. Debe asegurarse que se tiene clara y definida la pregunta de investigación y las limitaciones del estudio. Considerar:

- ¿Qué datos se requieren?
- ¿Qué protocolos / cuestionarios se requieren?
- ¿Quién se necesita en el equipo de investigación para hacerlo?
- ¿Cómo serán recolectados y registrados los de datos?
- ¿Cómo se asegurará una recolección adecuada – entrenamiento y control de calidad?
- ¿Cómo es la logística – cuánto trabajo puede hacerse a diario?

e. ¿Cómo serán analizados los datos?

Nuevamente, antes de que la recolección de datos inicie, se debe estar seguro que se ha planeado y dispuesto en consideración:

- ¿Qué tablas se usarán (se pueden preparar tablas sencillas)?
- ¿Qué pruebas estadísticas (pruebas específicas o software) serán usadas?
- ¿Cómo será analizado el análisis cualitativo?

Ahora se debe verificar – ¿Puede el método diseñado para el estudio responder la pregunta de investigación y los objetivos?

En este punto en la preparación debe ser posible tener un esquema de:

4. **Métodos:** Incluyendo el diseño del estudio, recolección de datos y análisis.

f. ¿Cómo se obtiene la aprobación ética?

Casi todas las investigaciones requerirán de algún nivel de aprobación ética. Verificar con el comité de ética de la institución hospitalaria, universidad u otra institución local o nacional en cuanto a las consideraciones éticas que se requieran. El primer principio es no hacer daño; los participantes / la comunidad deben ser beneficiados por el estudio.

También es necesario considerar y dejar claro:

- ¿Quién necesita dar el permiso?
- ¿Cuáles es el proceso y tiempo límite de aprobación?

- ¿Cómo será manejado el “consentimiento informado”?
- ¿Cómo recibirá la población un apropiado servicio o beneficio?
- Consideraciones especiales
 - Investigaciones en niños.
 - Investigaciones en grupos vulnerables. Por ejemplo, personas con discapacidades.
 - Toma de sangre o muestra de tejidos.
 - Alguna técnica o examen invasivo.
 - Posibles efectos adversos.

g. ¿Cómo financiar el proyecto?

El financiamiento de un estudio de investigación debe partir de lo simple a lo complejo y costoso.

- ¿Cuánto costará? – preparar un presupuesto que incluya: salarios / períodos / equipo / transporte / costos de oficina / divulgación de resultados
- ¿Cómo será financiado? – organismos de financiación de investigación médica; gobiernos; ONG; industria; filántropos.

En este punto debe estar listo para iniciar la ejecución de un proyecto de investigación

IMPLEMENTANDO Y DIRIGIENDO EL TRABAJO INVESTIGATIVO

Ahora que se han planeado y preparado la pregunta de investigación, los objetivos, los métodos, la financiación y la aprobación ética, se puede empezar a implementar y ejecutar el estudio de investigación.

Preguntas

- a. ¿Como se ejecuta la investigación?
- b. ¿Cómo se asegura la precisión o una buena recolección de datos?

a. Cómo se ejecuta la investigación?

Al comienzo del estudio de investigación el equipo se debe reunir y se debe explicar la investigación a las partes interesadas. Juntos considerar los siguientes pasos:

- ¿Cuál es el sesgo de observación / información y cómo evitarlo?
- ¿Cuál es el impacto del investigador, contexto y proceso en los datos?
- Definir en el equipo de investigación las responsabilidades- Quién hará qué-

- Identificar y capacitar a cualquier asistente de investigación – asegurar la estandarización.
- Prueba de campo (piloto) de los formularios de recopilación de datos y la carga de trabajo diaria.
- Desarrollar un cronograma factible práctico para el estudio.

b. ¿Cómo se asegura la precisión o una buena recolección de datos?

Los datos de alta calidad y la integridad de los mismos son el corazón de una buena investigación. Como podría decirse: “malos datos incluidos, malos datos expuestos”. En otras palabras, si no se asegura que los datos sean recolectados e ingresados correctamente, y luego verificados su integridad, el resultado será de poca utilidad. Para la recolección de datos considerar:

- Herramientas – papel, computador portátil, otros dispositivos móviles.
- Ingreso de datos – doble entrada o chequeos automáticos; grabación y transcripción.
- Métodos cualitativos: cuestionarios abiertos (semiestructurados o no estructurados) y grupos de enfoque.
- Cualitativo - estilo de preguntas / sondeos.

RESUMEN

Esta es una descripción general de la planificación y preparación, así como la implementación y realización de un estudio de investigación. Después de esto se debe considerar el análisis, la interpretación y la comunicación de los resultados de la investigación.

ACKNOWLEDGEMENTS: Morgon Banks, Clare Gilbert, David McLeod, Allen Foster, Heiko Philippin.

Bibliografía útil:

Epidemiology in Medicine: Hennekens CH et al
<http://zo-om.com/download/Epidemiology-Medicine-Charles-H-Hennekens.pdf>

Essentials of Medical Statistics: Kirkwood B et al
<https://www.ufpe.br/ppgero/images/documentos/stata.pdf>

Introduction to Qualitative Research: Seeley H et al
<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a09ddf5274a31e0001ac6/qualitativeresearchmethodologymanual.pdf>



EDITORIAL

Planning and implementing a research Study

Autor: William H Dean^{1,2}

1: International Centre for Eye Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

2: Community Eye Health Institute, University of Cape Town, Groote Schuur Hospital, South Africa

Correspondance: William H Dean FRCOphth MEd MBChB BSc - International - Centre for Eye Health (ICEH)
London School of Hygiene and Tropical Medicine - Keppel Street, London, WC1E 7HT, UK - will.dean@lshtm.ac.uk

REFERENCIA: Dean WH. Planning and implementing a research Study. Rev SCO. 2018; 51(1): 11-15

INTRODUCTION

Modern medicine is underpinned by evidence. Research that is well-conducted and well-presented is the foundation upon which medical knowledge and understanding is based upon.

Research is essentially three things: how to ask a question, how to answer the question, and then how to present the findings. In this manuscript, we will look at the planning and preparation of a research study; the implementation and conducting of research; and then the analysing, interpreting and presentation of results will be considered separately. This is aimed at healthcare professionals undertaking post-graduate training who have to do research as part of a degree; and others who are interested in conducting a research study, but are unsure how to approach the task.

PLANNING AND PREPARATION

When considering a research project, it is worthwhile considering a few questions:

- a. How to decide on a research topic?
- b. How to conduct a good literature review?
- c. How to decide the right research method?

- d. How will the data be collected?
- e. How will the data be analysed?
- f. How to obtain ethical approval?
- g. How to finance a research project?

a. How to decide on a research topic?

While some healthcare professionals approach their research study with an already clear research question to address, others may start with many ideas, however with no clear and specific research question. As yourself:

- What is of interest to me - disease or topic of research?
- When will I do it (timing)?
- Where will I do it (location)?
- Why - so what is the relevance of this research?

Furthermore, you can talk to others to discuss your ideas and ask what research topics they are considering. A fully formed research question usually doesn't appear instantly. Often it is a process, and discussing

your ideas with others, and addressing their comments and questions may help to refine the focus and clarity of your research question.

b. How to conduct a good literature or systematic review?

While further considering your research topic, it is important to explore what others have written. You can begin by using a search engine (e.g. Google Scholar, Pubmed) to read through titles of research papers written on your research topic; and then read the abstracts of the most relevant and interesting articles.

Once you have a better idea of what literature is available, a more detailed literature review can be conducted to understand current research on the topic. Use key words; access good reviews; read more recent research papers. Undertaking a good literature or systematic review is summarised below.

	Literature Review	Systematic Review
Definition	Summarises what is known about a topic. Can be qualitative and quantitative.	Summarises evidence about a specific research question. The search is systematic and uses a defined protocol*.
Purpose	Give an overview about what is known	Reduce bias to answer a specific research question from available evidence
Requirements	General knowledge of topic. Search some database(s).	Understanding of research question. Search all relevant databases. Consistent data extraction. Perform suitable statistical analysis.
Components	Introduction Aim / Objectives Methods Results Discussion Conclusion Refs	Aim / Objectives Eligibility criteria Search strategy Assessment of validity of Results Interpretation of Results Refs
Authors	1 or more	3 or more
<p>*For Systematic Reviews PICO – Population; Intervention; Comparison; Outcome PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses guideline: 2009 PROSPERA – Register 2011 CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials guideline: 2010</p>		

At this point in the preparation it should be possible to draft:

1. **RATIONALE:** why is this research relevant?
2. **RESEARCH QUESTION(S):** what is the main research question(s)?
3. **AIM / OBJECTIVES:** what will be achieved by the research?

c. How to decide the right research method?

When deciding the methodology of a research study, you need to ask what is the study design?

- Hospital based or community based or both?
- Qualitative or quantitative or both?
- Retrospective or prospective or both?
- Descriptive or analytic or both? Exploratory or explanatory?
- Is it a survey (prevalence); case-control (risk factors); cohort (longitudinal); or intervention (trial) study?
- Is it about efficiency – utilization of resources (personnel & finance)?
- Is it about patient perceptions and behaviour?
- The use of PICO may help:

- Population – who is being studied?
- Intervention – what is being evaluated?
- Comparison – is there a control group; or comparison before / after?
- Outcome – what is the outcome measure?

Selection bias is introduced by the selection of individuals, groups or data for analysis in such a way that proper randomization is not achieved, thereby ensuring that the sample obtained is not representative of the population intended to be studied and analyzed. Consider for your research method: what is the selection bias and how to avoid it?

Is a sampling strategy required (to give a representative sample)? Furthermore, is a sample size calculation required (to ensure sufficient confidence in result)?

	Qualitative approach	Quantitative approach
Use	Find out what to investigate. When ideas are needed. Emphasis on understanding. Focus on understanding from respondents' point of view.	Know what to investigate. When results are needed. Emphasis on testing and verification. Focus on facts and/or reasons.
Approach	Flexible and informal. Do not need to know in advance all topics or questions – these should can 'emerge'. Small sample size.	Structured and formal. Must know in advance what questions to ask/areas to cover – they are 'imposed'. Large sample size.
Techniques	Participatory - In-depth interviews (one to one) - Focus group discussions (one to many) Document analysis (diaries, letters). Observation (e.g. ethnographic studies). Case-studies.	Surveys: [Structured interviews and Questionnaires.] Non-participant observation. Experiments. Tests.
Responses	Explanatory and give depth. Verbal, text. Less easy to process. Unlimited possible responses	Not explanatory and lack depth. Mainly numerical. More easily processed, for example, coding. Possible responses limited
Outcome	Explanations, hypotheses and ideas. Not measurable, focus is on describing and understanding No absolute truth.	Statistics (frequencies, means, odds ratios, etc) Can be quantified. Interpretation more objective.

For qualitative: BMJ "Qualitative research review guidelines – RATS"

d. How will the work to be done and data be collected?

Be sure to have planned adequately before beginning data collection. Ensure that you have clearly defined your research question, and the extent and limitations of your research study. Consider:

- What data is required?
- What protocols / questionnaires are required?
- Who is needed in the research team to do what?
- How will it be collected – forms and data entry?
- How will one ensure good data collection – training and quality control?
- What are the logistics - how much work can be done each day?

e. How will the data be analysed?

Again, before data collection starts, be sure you have planned and laid out, consider:

- What tables will be used (you can prepare dummy tables)?
- What statistical tests (specific tests or software) will be used?
- How will qualitative data be analysed?

Now check – will the methodological design of the study answer the research question(s) and objectives?

At this point in the preparation it should be possible to draft:

- 4. **METHODS:** including study design, data collection and analysis.

f. How to obtain ethical approval?

Almost all research will require some level of ethical approval. Check with your hospital, university or other local or national institutional research ethics committee what may be needed. The first principle is do no harm; participants / community should benefit.

You will also need to consider and clarify:

- Who needs to give permission?
- What is the process / timeline for approval?
- How will “Informed Consent” be addressed?
- How will the population receive an appropriate service / benefit?
- Special considerations

- Research with children;
- Research with other vulnerable groups e.g. persons with disabilities;
- Taking blood or other tissue samples;
- Any invasive techniques, examinations;
- Possible adverse effects.

g. How to finance a research project?

Funding of a research study may range from simple to complex and expensive.

- How much will it cost? – prepare a draft budget including: salaries / per diems / equipment / transport / office costs / disseminating results
- How will it be funded? – medical research funding bodies; governments; NGOs; industry; philanthropists.

At this point one should be ready to start conducting the research project.

IMPLEMENTING AND CONDUCTING THE RESEARCH WORK

Now that you have planned and prepared your research question, objectives, methods, funding, and ethical approval; you can begin to implement and conduct the research study.

Questions

- a. How to conduct the research work?
- b. How to ensure accurate / good data collection?

a. How to conduct a research dissertation?

At the outset of the research study, meet with and explain the research to relevant stakeholders. Together with them, consider the following steps:

- What is observation / information bias and how to avoid it?
- What is the impact of the researcher, context and process on data?
- Finalise who in the research team will do what?
- Identify and train any research assistants - standardisation
- Field test (pilot) the data collection forms and daily work load
- Develop a practical feasible time-plan for the study

b. How to collect data?

High quality data and data-integrity are at the heart of good research. As the saying goes: “bad data in, bad data out”. In other words if you don’t ensure that data is collected correctly, entered accurately, and then checked for data-integrity; then the results of the study will be all but useless. For data collection: consider:

- Tools – paper, laptop, mobile devices
- Data entry – double entry or automatic checks; recording & transcription
- Qualitative methods – open questionnaires (semi-structured or unstructured); focus groups
- Qualitative – questioning/probing style

SUMMARY

This is an overview of the planning and preparation, as well as implementation and conducting of a

research study. There is still to consider the analysing, interpreting and communicating of the results of the research.

ACKNOWLEDGEMENTS: Morgon Banks, Clare Gilbert, David McLeod, Allen Foster, Heiko Philippin.

Useful Bibliography:

Epidemiology in Medicine: Hennekens CH et al
<http://zo-om.com/download/Epidemiology-Medicine-Charles-H-Hennekens.pdf>

Essentials of Medical Statistics: Kirkwood B et al
<https://www.ufpe.br/ppgero/images/documentos/stata.pdf>

Introduction to Qualitative Research: Seeley H et al
<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a09ddfe5274a31e0001ac6/qualitativeresearchmethodologymanual.pdf>



Ocular toxoplasmosis in Colombia: 10 years of research contributions

Toxoplasmosis ocular en Colombia: 10 años de aportes investigativos

Autores: León Andrés Facio Lince MD^{1,2}, Clara López de Mesa MSc¹,
Alejandra de-la-Torre MD PhD²

1 Escuela Superior de Oftalmología-Instituto Barraquer de América, Bogotá, Colombia

2 Grupo NeUros, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Alejandra de-la-Torre, MD, PhD, Grupo NeUros, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Carrera 24 # 63 C 69, Bogotá, Colombia. Tel: 2970200 ext 3320. E-mail: alejadelatorre@yahoo.com

REFERENCIA: Faciolince LA, López de Mesa C, de-la-Torre A. Toxoplasmosis ocular en Colombia: 10 años de aportes investigativos. Rev SCO. 2018; 51(1): 16-28

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 13/03/2018

Aceptado: 8/05/2018

Palabras clave:

Toxoplasmosis ocular, *Toxoplasma gondii*, virulencia, retinocoroiditis, inmunogenética, Colombia

RESUMEN

Objetivo: Describir aportes investigativos en Toxoplasmosis ocular, realizados en Colombia.

Método: Revisión narrativa de la literatura entre 2007 y 2017 en Toxoplasmosis Ocular (TO) en Colombia, sobre aspectos relacionados con el parásito y con el hospedero. Se incluyeron las revisiones publicadas, así como todos los artículos originales relacionados con diversos temas: epidemiológicos, inmunológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos a través de PubMed usando los términos MeSH, con la siguiente sintaxis: “(((Colombia[Affiliation]) OR colombia[MeSH Terms]) OR south america[MeSH Terms]) AND “toxoplasmosis, ocular”[MeSH Terms] AND (“2007/01/01”[PDAT] : “2017/12/31”[PDAT]). Adicionalmente se realizaron búsquedas manuales.

Resultados: En la búsqueda de la literatura con los términos MESH mencionados, se encontraron 36 artículos, distribuidos en el territorio con 10 en Colombia y 26 en el resto de Suramérica. Se encontraron diferencias importantes relacionadas con el parásito y con el hospedero, al comparar

Colombia con el mundo. Las cepas en Colombia son más virulentas (Tipo I/III y atípicas). Se encontró una alta prevalencia de títulos positivos y desarrollo de TO en el país, presentándose el agua y los productos cárnicos como uno de los principales medios de contagio. Se determinó la importancia de péptidos que activan la respuesta inmune humoral en pacientes. Se encontraron diferencias significativas en la severidad clínica (tamaño de las lesiones, grado de inflamación, compromiso macular, compromiso bilateral y recurrencias, siendo mayores para los pacientes colombianos) relacionada con la respuesta inflamatoria producida en el hospedero, asociada con una disminución de los niveles intraoculares de IFN- γ /IL-17 y un aumento de IL-6/IL-13. En los pacientes colombianos el citoquinoma ocular está relacionado con las características clínicas, presentando una respuesta Th2 relacionada con un compromiso severo ocular.

Conclusión: Los aportes investigativos que Colombia ha realizado en TO, han sido de importancia mundial, permitiendo conocer más acerca del tipo de parásito, la epidemiología, la presentación clínica y la respuesta inmune.

Key words:

Ocular toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, virulence, retinochoroiditis, immunogenetics, Colombia

A B S T R A C T

Purpose: To describe research contributions in ocular toxoplasmosis performed in Colombia.

Method: We conducted a narrative review of the literature on ocular toxoplasmosis (OT) in Colombia between 2007 and 2017 on aspects related to the parasite and to the host. Published reviews were included, as well as all the original articles related to various topics: epidemiological, immunological, clinical, diagnostic and therapeutic through PubMed using the MeSH terms, with the following syntax: “(((Colombia [Affiliation]) OR colombia [MeSH Terms]) OR south america [MeSH Terms]) AND “toxoplasmosis, ocular” [MeSH Terms] AND (“2007/01/01” [PDAT]: “2017/12/31” [PDAT]). Hand searches were also conducted.

Results: In the literature search with the MESH terms, 36 articles were found, distributed in the territory with 10 in Colombia and 26 in the rest of South America. Important differences were found in the relationship between the parasite and the host when comparing Colombia with the rest of the world. The strains in Colombia are more virulent (Type I / III and atypical) and we found a high prevalence of positive titers and development of OT in the country, with water and meat products as one of the main means of contagion. The importance of peptides that triggered the humoral immune response in patients was determined. Significant differences were found in the clinical severity (with Colombian patients experiencing a greater size of lesions, degree of inflammation, macular involvement, bilateral involvement, and recurrences) related to the inflammatory response produced in the host, associated with a decrease in intraocular levels of IFN- γ / IL-17 and an increase of IL-6 / IL-13. In Colombian patients, ocular cytokinome is related to clinical features, presenting a Th2 response related to severe ocular involvement.

Conclusion: Research contributions of OT in Colombia have been of global importance, allowing to know more about the type of parasite, the epidemiology, the clinical presentation, the immune response.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una infección que se origina por un parásito de la familia de los protozoarios llamado, *Toxoplasma gondii* (Tg), cuyos huéspedes definitivos son los felinos ^(1,2). La infección en humanos puede manifestarse de diversas maneras, ya sea con afección sistémica como fiebre, adenopatías, compromiso ocular con lesiones retinocoroideas que pueden generar discapacidad visual o ceguera; en casos más graves pericarditis, insuficiencia ventricular, insuficiencia ventilatoria ⁽³⁻⁵⁾. En Colombia el Tg es el principal agente causal de discapacidad visual en pacientes inmunocompetentes ^(1,6), es la segunda causa más común de ceguera congénita ^(7,8) y es el principal agente causal de uveítis posterior y retino coroiditis, afectando la calidad de vida de los pacientes. Por lo anterior, es de gran relevancia dar a conocer los aportes investigativos en la última década relacionados con las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de la Toxoplasmosis Ocular (TO) en Colombia. ^(2,4,5,7)

Los huéspedes definitivos del Tg son los felinos, que excretan en sus heces los ooquistes al ambiente, los cuales infectan a los huéspedes intermediarios. Dentro de las diferentes fuentes de infección se encuentran el agua contaminada y los productos alimenticios contaminados como cárnicos, frutas y verduras. En áreas endémicas de Colombia, se ha evidenciado que las fuentes de agua pueden estar contaminadas con el parásito en un 58,6% ^(9,10). En otras áreas del mundo, como México, la presencia de Tg en las fuentes de agua resulta mucho menor, alcanzando el 5,4% ⁽¹¹⁾. Con relación a los productos cárnicos como fuente de infección en humanos, se ha reportado que las muestras de carnes de pollo, cerdo y res, vendidas en algunos comercios en el Quindío estaban contaminadas con el parásito en un 32,4%, siendo concordante con las cifras a nivel mundial, las cuales van desde el 0% hasta el 50% de la presencia del parásito. ⁽¹²⁾ Lora et al. 2011 reportaron que el 100% de las cepas encontradas en la carne en tres ciudades del eje cafetero, en Colombia, fueron no virulentas, mientras que el 80% de los pacientes con TO presentaba infección por cepas virulentas, lo que hace pensar que probablemente la principal fuente de infección de estos pacientes es el agua y no los productos cárnicos ⁽¹³⁾. En la Tabla 1 se pueden observar las Fuentes de infección de TO y los tipos de cepas infectantes en Colombia, comparadas con las reportadas en otros países. ⁽⁹⁻¹⁴⁾

Tabla 1. Fuentes de infección de TO y tipo de cepas infectantes: Colombia vs Otros países^(9-14,26)

	Colombia	Otros países
Gatos	36,0%	35,0% - 85,0%
Parásitos en productos cárnicos	32,4%	0-50%
Cepas no virulentas	100%	ND
Parásitos en agua	58,6%	5,4%
Cepas virulentas	80%	ND

ND: No hay datos

MÉTODO

Revisión narrativa de la literatura de los artículos publicados entre enero de 2007 y diciembre de 2017 sobre TO en Colombia, sobre aspectos relacionados con el parásito y con el hospedero. Se incluyeron las revisiones publicadas, así como todos los artículos originales relacionados con diversos temas: epidemiológicos, inmunológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos a través de PubMed (Medline) (www.nlm.nih.gov/), usando los términos MeSH, con la siguiente sintaxis: “(Colombia[Affiliation]) OR colombia[MeSH Terms] OR south america[MeSH Terms] AND “toxoplasmosis, ocular”[MeSH Terms] AND (“2007/01/01”[PDAT] : “2017/12/31”[PDAT]). Adicionalmente se realizaron búsquedas manuales.

En la búsqueda de la literatura con los términos MESH mencionados, se encontraron 36 artículos. 10 epidemiológicos, 7 de caracterización clínica, 2 de terapia, 1 de calidad de vida, 6 de respuesta inmune, 3 reportes de caso, 1 carta al editor, 4 de pruebas diagnósticas, 1 congreso internacional, 1 revisión, distribuidos en el territorio con 10 en Colombia y 26 en el resto de Suramérica. Otros artículos fueron recolectados de manera manual. Se resumen los principales aspectos correspondientes a la información de los estudios generados en Colombia. En la búsqueda manual, se encontraron 19 artículos relacionados con toxoplasmosis ocular en Colombia, 4 epidemiológicos, 4 de caracterización clínica, 3 de diagnóstico y terapia, 1 de calidad de vida, 7 de respuesta inmune.

Epidemiología

En Colombia, el 47% de la población presenta títulos de anticuerpos positivos para Tg⁽¹⁵⁾, de los cuales se

estima que 1'000.000 de personas presenta cicatrices retino coroides, que producen ceguera unilateral en aproximadamente 200.000 colombianos, siendo la prevalencia de lesiones retino coroides en población asintomática joven de aproximadamente 6%.^(7,15) La toxoplasmosis se presenta en similares proporciones en hombres y en mujeres ⁽¹⁶⁾, sin embargo, en un estudio realizado en Cali en población infantil, se evidenció un predominio en la población femenina entre los 6 meses y los 6 años de edad ⁽¹⁷⁾. La incidencia estimada de TO en Colombia, en pacientes inmunocompetentes es de 3 nuevos casos por cada 100.000 habitantes por año ^(1,18) y en cuanto a la población con inmunosupresión se estima que hay entre 7.000 y 10.000 casos nuevos anuales de infección por Tg ⁽⁴⁾. En la Tabla 2, se muestran las cifras porcentuales sobre la frecuencia de TO congénita, adquirida e indeterminada, y se realiza una comparación epidemiológica de la TO en Colombia versus otros países. ^(4,19). En el caso de uveítis secundaria a Tg, la frecuencia en Colombia (39,8%) es mayor ^(1,4,14,16,20) a la reportada en otros países, con excepción de África occidental (43%) y probablemente Brasil, del cual no se encontró en la literatura la cifra exacta ⁽²¹⁾. El porcentaje de TO como causa de uveítis

alrededor del mundo, va desde el 0,1%, en China, seguido de Japón (0,2% -1,7%), Israel (3,8%), India (1,7- 8%), Arabia Saudita (6,5%), España (7%), Suiza (9%), Portugal (9,1%), USA (4,2 -10%), Reino Unido (10%), Holanda (10%) África (10,1%), e Italia 17,7 ^(21,22).

Así mismo, la presencia de seropositividad es diferente entre las zonas selváticas (80%) y urbanas (45%)⁽²³⁾ (Tabla 3). Con relación a las infecciones reportadas de TO se estima que el 20% son de origen congénito, encontrando variaciones dependiendo de la región geográfica de Colombia y de la precipitación fluvial anual ^(4,24-25). Con relación a la TO adquirida representa el 10% de los primeros episodios, dejando un 70% de los casos como indeterminados ^(4,24). En otros países la prevalencia se distribuye en 23% TO adquirida, 14,6% TO congénita, y 61.9% indeterminada ⁽²⁶⁾.

Al evaluar 693 pacientes colombianos la causa más frecuente de uveítis posterior fue la TO con 276 casos, seguidos por uveítis de origen idiopático, y toxocariasis ⁽²⁰⁾. La infección congénita es la segunda causa de ceguera infantil en nuestro país, afectando

Tabla 2. Toxoplasmosis ocular en Colombia: Comparación epidemiológica con otros países ^(1,2,4,16,17,20-22,26)

	Colombia	Otros países
Títulos positivos para Tg población general	47,0% (16)	0-90% (2)
Incidencia en pacientes inmunosuprimidos	7.000-10.000 casos/año (17)	ND
Uveítis secundaria a Tg	39,8% (n=693) (4)	0,1-43,% (22)
Uveítis posterior	35,9%(n=693)(20)	10%- 23%(22)
Uveítis posterior por Tg	Principal causa 67,2%(n=170)(4)	Segunda causa 23,5% (principal idiopática)(21)
Uveítis infecciosas	55,70%(20)	29 – 30,5%(21,22)
TO congénita	20,0%(4)	14,6%(26)
TO adquirida	10,0%(4)	23,5%(26)
Indeterminado	70,0%(4)	61,9%(26)
Incidencia lesiones retinocoroideas	3/100.000 habitantes (1)	0.04-0.08/100.000 habitantes (1)
Prevalencia de cicatrices retino coroides en población general	6%(4)	2 -17,7% (29)
Discapacidad visual en pacientes adultos con uveítis	Principal causa (4)	ND
Ceguera unilateral	37,0% (4)	24,4%(4)
Ceguera congénita	Segunda causa más frecuente (14)	Causa más frecuente (19)

ND: No hay datos

TO: Toxoplasmosis ocular

Tabla 3. Epidemiología en soldados colombianos en zonas selváticas y urbanas (23)

Soldados n=1001 Seropositividad	
Zona selvática	80,0%
•Lesiones retinocoroideas	0,8%
Zona urbana	45,0%
•Lesiones retinocoroideas	0,19%

un estimado de 4.500 recién nacidos cada año, de los cuales 30% presentan lesiones retino coroideas (7,8,27). Se encontró que 58,7% de 310 niños evaluados en Colombia presentaban uveítis posterior, el 87,4% de estos, presentó un inicio insidioso de la uveítis y el 78,1% fueron crónicas (28). De 182 niños con uveítis posterior el 58,4% presentó etiología infecciosa, de la cual el 76,8% correspondió a infección por Tg (28) (Tabla 4).

Tabla 4. Epidemiología de toxoplasmosis congénita en Colombia (28)

Uveítis posterior infantes (n=310 niños 100%)	58,7%
Infecciosa (n=182)	58,4%
Toxoplasmosis (n=140)	76,8%

Presentación clínica y posibles factores asociados.

La presentación clínica de la TO tiende a ser más severa en territorio suramericano que en el europeo, encontrando diferencias significativas en diversos aspectos (29). En relación con el tamaño de las lesiones, se encontró que los pacientes colombianos presentan lesiones mayores, con un promedio de 1,9 diámetros de disco (DD) frente a 1,2 DD en los pacientes europeos. Con respecto al grado de inflamación, compromiso macular y compromiso bilateral estos fueron mayores en pacientes Colombianos al compararlos con pacientes Franceses (1,26) (Tabla 5). Con relación a las recurrencias, estas se presentan en pacientes Colombianos, en promedio, 2 recaídas cada 11 años, mientras el promedio general en otros países es de 1 recurrencia cada 10 años(30)

La diferencia de la presentación clínica entre los dos continentes puede deberse a la mayor virulencia de las cepas suramericanas (Tipo I/III y atípicas), comparadas con las europeas (Tipo II) (1,29). Se propone la teoría de la influencia de la diversidad genética que presentan las cepas suramericanas como aspecto clave en la mala adaptación a la infección por parte del huésped humano, afectando directamente la respuesta inmune y conllevando a una mayor inflamación.

Tabla 5. Diferencias en presentación Clínica, Colombia vs Francia y correlación con el tipo de cepa infectante (1, 26, 49)

	Colombia	Francia
Presentación clínica		
•Tipo de cepa infectante	Tipos I, III, Atípicas virulentas 83,0%	Tipo II avirulentas 100%
•Secuelas	Importantes	Menores
Compromiso macular	56,52%	10,53%
Sinequias posteriores	47,8%	5,26%
•Tamaño lesiones	1,9DD	1,2DD
Grado de inflamación o turbidez vítrea (rango en +)	0-1	0-4
•Número de lesiones	Múltiples	Únicas o escasas
Toxoplasmosis congénita		
•Tamaño de lesiones	Mayores	Menor
•Número lesiones	Múltiples	Únicas o escasas
•Lesiones TC retinocoroiditis	47,0%	14,0%
•Segunda lesión a 4 años	43,0%	29,0%
•Lesión cerebral	53,0%	9,0%

El alto polimorfismo parasitario que se presenta en Suramérica es de tal importancia, que en un estudio realizado por Ajzenberg et al. publicado en el 2017, propone que Colombia puede ser el lugar de origen filogenético del parásito ⁽³¹⁾.

Las diferencias que existen en la presentación clínica de la TO pueden estar relacionadas no solamente con la virulencia del parásito, sino con su interacción con el huésped.

Factores relacionados con el parásito

La virulencia, definida como el número de parásitos necesarios para producir la muerte en modelo ratón, constituye la diferencia más significativa entre los parásitos encontrados en el territorio suramericano frente a los europeos y norteamericanos. En Colombia, por primera vez en humanos, se relacionaron los factores de virulencia de roptrias, ROP16 y ROP18, con el compromiso ocular en pacientes infectados con Tg, encontrando que los pacientes infectados con cepas con alelos virulentos presentan mayor compromiso ocular ⁽⁹⁾. Se estudió la presencia de factores de virulencia del parásito, en los pacientes Colombianos con TO, encontrando que la mayoría están infectados por cepas con alelos virulentos (hasta un 80%) ⁽⁹⁾.

Entre los factores de roptrias, se encontró que ROP16 una proteína quinasa, anteriormente no estudiada en toxoplasmosis ocular humana, estaba presente en la mayoría de pacientes con TO severa. Esta proteína fosforila directamente un transductor de señal y activa la transcripción de STAT3 y STAT6, conduciendo a la producción de perfiles de citoquinas alterados y a la inhibición de la señalización de IL-12 ⁽⁹⁾.

Se analizó la presencia de ROP16 en 267 muestras clínicas de pacientes con TO congénita, toxoplasmosis crónica asintomática y la presencia de DNA de Tg amplificado por PCR en muestras de carne comercial (38/117), realizando un ELISA específico para anticuerpos contra el péptido virulento ROP16 en muestras de sueros. Se encontró en 12 pacientes con TO, la secuencia de la DNA de *Toxoplasma* locus ROP16 para el péptido virulento ⁽⁹⁾.

Encontramos una importante diferencia en la secuencia de nucleótidos de ROP16. 83,3% (10/12) de las secuencias de PCR de los pacientes con TO pertenecieron al grupo de secuencias de ROP16 de

cepas virulentas. El 100% (7/7) de secuencias de ROP16 de carne fueron agrupadas en cepas no virulentas. El ELISA para anticuerpos contra el péptido virulento ROP16 fue positivo en el 71% (15/26) de los pacientes con TO y en el 10% (6/60) de los pacientes sin TO ⁽⁹⁾.

Con relación al factor de virulencia ROP18, se realizó un estudio para determinar su importancia en TO. Se estudiaron muestras clínicas para analizar el alelo virulento, encontrando que la inserción negativa corriente arriba de la secuencia de ésta proteína, está asociada con una mayor reacción inflamatoria ocular ⁽³²⁾.

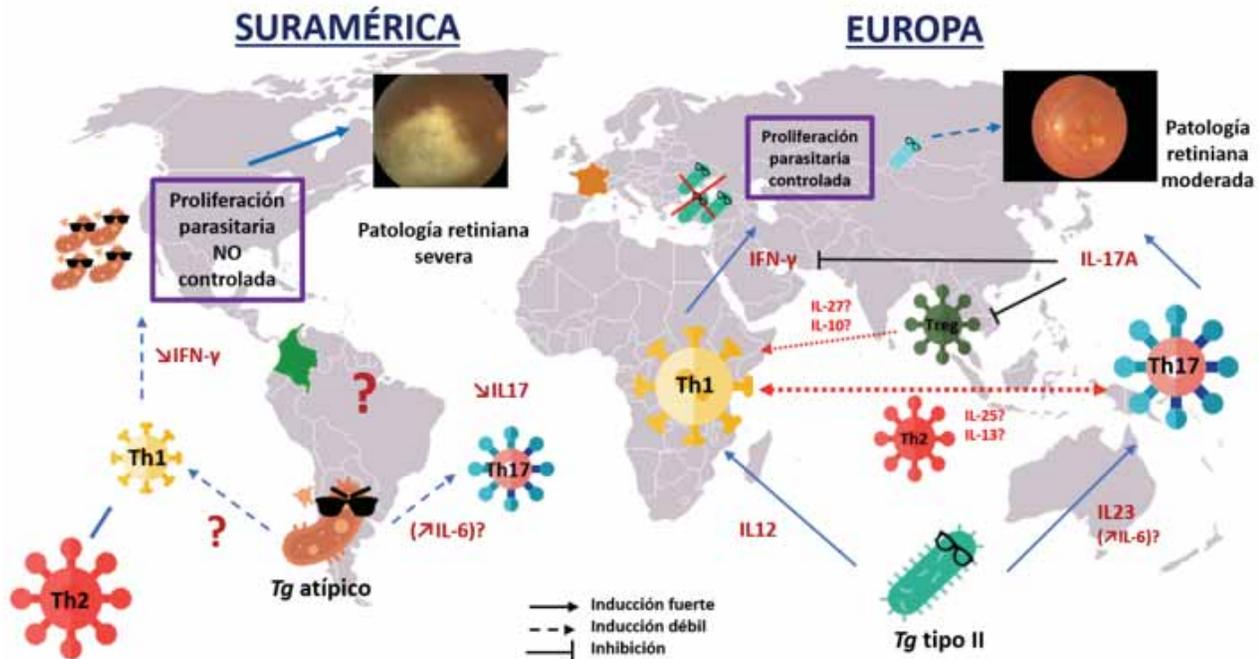
Por otro lado, se determinó la importancia del péptido 2017 de la proteína P30 de superficie del parásito en la producción del estímulo que gatilla la respuesta inmune humoral en pacientes colombianos con TO, encontrando que los anticuerpos van dirigidos hacia la porción carboxiterminal de este péptido, reiterando lo encontrado anteriormente en modelo murino ⁽³³⁾.

Factores relacionados con el huésped

La respuesta inflamatoria severa producida en el huésped, se asoció con una disminución de los niveles intraoculares de IFN- γ /IL-17 y un aumento de IL-6/IL-13⁽¹⁾. En los pacientes colombianos, el citoquinoma ocular está relacionado con las características clínicas, presentando desviación de la respuesta hacia Th2, relacionada con un compromiso ocular severo, una diferencia fundamental con los procesos inflamatorios de los pacientes europeos, quienes presentan la respuesta inflamatoria normal de tipo Th1. La IL-5 y VEGF se asociaron con un mayor número de recurrencias⁽³⁴⁾ Adicionalmente, se encontraron polimorfismos de genes de interleucinas, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β and IL-10, en los pacientes con TO los cuales deben ser estudiados para entender su correlación con la gravedad de la patología^(29,35) (Figura 1).

Diferencias entre el tipo de cepas infectantes, la respuesta inmune y la presentación clínica de la TO: Suramérica vs Europa. En esta figura se ilustran las principales diferencias de la TO entre Colombia y Europa, con respecto a las características del parásito, el tipo de cepas, las características clínicas de las lesiones, la producción de citoquinas y la desviación de la respuesta inmune del huésped de acuerdo con el tipo de cepa. La respuesta inmune se desvía hacia Th2 en los pacientes colombianos, opuesto a lo observado en los pacientes europeos en los cuales la respuesta inmune es Th1.

Figura 1. Diferencias entre el tipo de cepas infectantes, la respuesta inmune y la presentación clínica de la TO: Suramérica vs Europa



Clasificación de la TO

La Toxoplasmosis adquirida (TA) es la infección primaria con seroconversión posterior al nacimiento. Actualmente, se considera que la mayor parte de los casos de TO son adquiridos en forma postnatal⁽³⁶⁾, contrario a lo que se pensaba tradicionalmente, presentando todo un reto en el diagnóstico, dado que en la mayoría de los casos la primo-infección es asintomática haciendo difícil evidenciar la infección recientemente adquirida. La confirmación de TA se realiza con la evidencia de seroconversión o demostración serológica de infección aguda con IgM y posterior positividad de anticuerpos IgG descartando anticuerpos IgM naturales⁽³⁷⁾.

En pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una de las infecciones oportunistas más frecuentes es la toxoplasmosis, siendo una causa importante de morbilidad. La toxoplasmosis cerebral y la retinocoroiditis toxoplásmica son las principales manifestaciones clínicas en estos pacientes^(17,38); la afección ocular se puede encontrar entre el 2 y el 3% de esta población, con hasta el 25% de los casos causados por infección adquirida recientemente. El 25% de estos pacientes pueden presentar compromiso oftalmológico asociado a compromiso

de sistema nervioso central y el compromiso retino corioideo suele ser atípico, presentando lesiones bilaterales múltiples de gran tamaño, generalmente sin asociación a desgarros retinocoroides; en la mayoría, se evidencia adicionalmente a la retinocoroiditis clásica, envainamiento vascular, vitritis y uveítis anterior⁽²⁾.

La toxoplasmosis congénita (TC) se produce cuando durante el embarazo la madre adquiere la infección por el parásito, siendo la gravedad de la infección inversamente proporcional al momento gestacional en la cual se adquiere^(2,39). Su incidencia y tasa de transmisión es menor durante el primer trimestre, aproximadamente del 10 al 17%^(2,39), pero suele presentar secuelas y una afección clínica más severa. En el segundo trimestre el riesgo de transmisión vertical aumenta hasta el 30% (2). Si la infección es adquirida durante el tercer trimestre, la transmisión al feto ocurre entre el 60 y el 65% de los casos^(2,39), siendo en estos casos la retinocoroiditis la manifestación más común, encontrándose entre el 10 al 80%, con mayoría de presentación bilateral hasta en el 85% de los pacientes, afectando la mácula en el 58%^(2,39). Hasta el 40% de los casos pueden llegar a presentar lesiones activas⁽²⁾, sin embargo, los expertos en el tema concuerdan en que la tasa de transmisión vertical disminuye notablemente

cuando la madre recibe tratamiento, como en el caso de la espiamicina durante el embarazo, sin embargo, no se han observado beneficios con tratamientos instaurados 3 semanas después de la seroconversión^(2,40)

Diagnóstico

Los métodos serológicos son la principal herramienta para confirmar infección por Tg en aquellos casos en los que hay sospecha. La positividad de anticuerpos IgG, por sí sola no confirma el diagnóstico definitivo, debido a la alta prevalencia de éstos anticuerpos en la población general, los cuales permanecen positivos en sangre durante toda la vida^(2,41).

En pacientes con toxoplasmosis ocular de adquisición reciente (3 meses a 1 año), tanto los anticuerpos IgM como los anticuerpos IgG son positivos. Después de 1 año, la IgM se negativiza y en las recurrencias no se positiviza nuevamente^(41,42).

La confirmación definitiva de la toxoplasmosis se hace demostrando la presencia del microorganismo, tanto en tejido como en fluidos corporales, por medio del cultivo *in vitro*, cultivo en peritoneo de ratón o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), siendo la fase aguda el momento más fácil para su visualización, ya que podemos encontrar los taquizoitos en sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y leche materna identificando los parásitos por coloración con Giemsa. En la fase crónica se utiliza hematoxilina y eosina, ácido Peryódico de Shift y coloración con plata para visualizar los quistes, que en ocasiones pueden captar estas coloraciones⁽²⁾. Sin embargo, las técnicas de cultivo no son utilizadas con frecuencia, debido a la dificultad o inviabilidad de la toma de muestras del tejido ocular en donde se alojan los quistes tisulares. Por esta razón la PCR es el método más utilizado para confirmar la infección por Tg en pacientes en los cuales exista duda diagnóstica por presentar cuadros clínicos atípicos, teniendo en cuenta que un PCR negativo no descarta la infección.⁽³⁶⁾

La determinación de inmunoglobulinas diferentes a la IgG, como IgM, IgA o IgE, es útil para distinguir una toxoplasmosis ocular adquirida congénitamente de la toxoplasmosis ocular recientemente adquirida, aunque existen casos reportados de reinfección que presentan IgM e IgA y en ocasiones también IgE positivas.⁽⁴²⁾ Basándose en la hipótesis de que las formas adquiridas con reactivaciones tardías son las más comunes, se

puede concluir que los hallazgos serológicos serán, en su mayoría, de inmunoglobulinas M (IgM) negativas y valores positivos variables de IgG⁽⁴³⁾. Otras pruebas de laboratorio, actualmente muy raramente utilizadas para el diagnóstico de infección por Tg son el Dye Test de Sabin-Feldman, la hemoaglutinación, el test de fijación del complemento, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para anticuerpos IgG o IgM. En la actualidad, el método más utilizado para el diagnóstico es ELISA⁽²⁾.

Evolución de la lesión

En TO las lesiones iniciales clásicamente empiezan en las capas superficiales de la retina, progresando hasta comprometer toda su profundidad y alcanzar la coroides, llegando en ocasiones a comprometer el vítreo y muy raramente la esclera⁽²⁾. Al fondo de ojo, se puede observar una lesión con exudado amarillento o grisáceo, circundada por un borde con edema retiniano debido a la afección de las capas internas de la retina^(2,36). Su localización en la mayoría de las ocasiones es en el polo posterior del ojo y puede variar en tamaño desde fracciones de diámetros de disco hasta comprometer cuadrantes de la retina, dependiendo del tratamiento instaurado y del estado inmunológico del paciente⁽²⁾. Generalmente, se presenta como retino coroiditis necrotizante unifocal, frecuentemente adyacente a una cicatriz retinocoroidea inactiva, con un grado variable de vitreitis^(5,39). Sin embargo, puede manifestarse como retinocoroiditis necrotizante bilateral, multifocal o difusa con manifestaciones atípicas en pacientes inmunocomprometidos⁽²⁾. El compromiso vascular se ha descrito tanto en la vecindad de la lesión como en porciones más periféricas, típicamente encontrándose revestimiento difuso o segmentado de los vasos, principalmente venosos, dado por depósitos de anticuerpos en las paredes de estos⁽²⁾. Al afectar los vasos a nivel arterial se da la arteriolitis Kjerieleis, la cual se caracteriza por la presencia de exudados en la pared vascular, sin fuga ni oclusión evidenciada en la angiografía fluoresceínica.⁽⁴⁾

Las lesiones retinocoroideas, con el pasar de los días delimitan mejor sus bordes, la vitreitis disminuye y el centro de la lesión se eleva presentando una decoloración blanco grisácea o café, posteriormente pigmentándose los márgenes de la lesión completamente y cediendo su actividad desarrollándose la cicatriz⁽²⁾. Las alteraciones vítreas, vasculares (periflebitis) e iridias acompañantes se

deben a una reacción inmunológica. La coriorretinitis toxoplásmica ha sido encontrada como la causa más frecuente de uveítis posterior⁽⁴⁾. En algunos casos, puede encontrarse compromiso de la cámara anterior tanto granulomatoso como no granulomatoso, observándose precipitados queráticos en grasa de carnero, sinequias posteriores, fibrina, nódulos de Koeppe y de Busacca, lo cual ha sido asociado a posible reactividad e inflamación del segmento posterior, y a una reacción de hipersensibilidad hacia los antígenos toxoplásmicos, ya que no se han encontrado Tg vivos en humor acuoso; el edema corneal puede presentarse debido a la disfunción endotelial causada por la inflamación⁽²⁾.

Terapéutica

La forma en la que se entiende la fisiopatología de la TO, y cómo el uso de las terapias antibióticas y quirúrgicas afecta el desenlace de la enfermedad, es limitada hasta el momento. Las distintas cepas de Tg, la virulencia, la resistencia que pueden presentar frente a las distintas terapias, la dificultad presentada a la hora de diagnosticar de manera certera antes de la presentación del daño y la manera en que estos factores afectan al huésped, hace difícil determinar el esquema terapéutico óptimo para esta patología^(44,45).

Cuando se piensa en un tratamiento ideal para la TO, debe considerarse un medicamento capaz de atravesar las paredes del quiste, que tenga efecto paracida tanto en los bradizoitos como en los taquizoitos y que presente pocos efectos adversos. Infortunadamente, ninguno de los tratamientos disponibles cumple con todos los criterios antes expuestos, y ninguno ha demostrado reducir significativamente la incidencia y las recurrencias, por lo cual existe aún controversia sobre su efectividad^(2,46,47). Se ha reportado que el tratamiento a corto plazo no presenta eficacia frente a la disminución de las recurrencias⁽⁴⁸⁾, aunque el tratamiento con mayor duración demostró disminuir la tasa de recurrencias de pacientes con TOA⁽⁴⁹⁾. Esto puede deberse a que los tratamientos disponibles afectan al parásito en su forma de taquizoito, disminuyendo la posibilidad de infectar nuevas células retinianas durante la fase activa de la enfermedad⁽⁴⁴⁾.

Los criterios utilizados para iniciar el tratamiento de TO deben tener en cuenta el estado del paciente y las características de las lesiones encontradas durante el examen clínico como son su tamaño, ubicación,

actividad, compromiso inflamatorio o deterioro de estructuras adyacentes y compromiso visual. Así mismo, se debe contemplar el estado inmunológico, la virulencia de las cepas, el momento en el cual se adquiere la infección y su duración⁽⁴⁴⁾.

Con relación al examen oftalmológico, el tratamiento será instaurado según los hallazgos clínicos. Si se trata de una lesión activa que afecta o que se encuentra en la cercanía del nervio óptico entre 2 diámetros de disco, lesión activa en arcadas temporales, lesión activa que afecte algún vaso retiniano de gran tamaño o que haya resultado en hemorragia, lesión activa con reacción inflamatoria severa asociada a turbidez vítrea, lesiones activas extensas o múltiples con compromiso de agudeza visual relacionado con pérdida de al menos dos líneas de visión, inflamación intraocular, toxoplasmosis congénita en el primer año de vida y cualquier tipo de lesión en paciente inmunocomprometido, el inicio del tratamiento y seguimiento cercano son mandatorios⁽²⁾.

Igualmente, en el caso de la presencia de lesión o lesiones activas o en su defecto presencia de inflamación persistente por más de un mes, se recomienda que estas sean tratadas en su totalidad, por su posible asociación con disminución de la agudeza visual por su potencial de generar edema macular y tracción macular, además de la posibilidad que las lesiones activas liberen taquizoitos los cuales pueden viajar a otras partes de la retina depositándose y causando mayor daño^(50,51).

El tratamiento farmacológico debe ser realizado desde los estadios más tempranos de la infección y se debe tener en cuenta la procedencia del paciente a tratar, ya que se han encontrado cepas más virulentas procedentes de Suramérica, las cuales incrementan el riesgo de lesiones oculares en la población infantil con TC hasta 5 veces por encima de la población europea⁽⁴⁸⁾.

Una condición especial a tener en cuenta, es la paciente embarazada con presencia de altos niveles de anticuerpos para Tg o con presencia de lesiones retinocoroideas activas, debido al potencial efecto teratogénico que presentan algunos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la TO. No es usual que lesiones activas recurrentes en la madre afecten al feto, si se trata de una TO antigua reactivada durante el embarazo. Sin embargo, en caso de existir riesgo de afección visual en la madre como

consecuencia de TO activa, ésta debe ser tratada con medicaciones no teratogénicas^(40,52). Por lo anterior, en el tratamiento farmacológico se recomienda el uso de espiramicina antes de las 18 semanas de gestación, la cual ha demostrado ser segura para el feto, a diferencia de la pirimetamina/sulfadiazina.^(40,53)

La espiramicina también resulta tener una buena interacción en cuanto a la prevención del desarrollo de lesiones retinocoroideas en el feto, como lo demostrado en un estudio de cohorte en Colombia, en el cual de 23 mujeres embarazadas con diagnóstico de toxoplasmosis, de las cuales 15 fueron tratadas con el medicamento vs 8 sin tratamiento, resultando en 1 recién nacido con TO del grupo de pacientes tratadas, mientras 8 recién nacidos desarrollaron TO en el grupo de madres no tratadas, mostrando un factor protector asociado a la terapia (54). Por otra parte, para el manejo de lesiones retinocoroideas activas de la paciente gestante, se ha propuesto también la combinación de clindamicina asociada a dexametazona intravítrea como opción terapéutica que evita efectos dañinos para el desarrollo fetal.⁽⁵²⁾

En el caso del paciente adulto, las lesiones inactivas no deben ser tratadas. Por el contrario, en el caso de la TO activa, está indicado el tratamiento con el fin de disminuir el daño retiniano y el nervio óptico⁽⁵⁵⁾. El manejo regular se hace por medio de inhibidores de dihidrofolato, sulfonamidas y esteroides⁽⁴⁴⁾, regularmente por un periodo de entre 4 y 8 semanas dependiendo en la severidad de la infección o hasta cuando la inflamación esté controlada.^(2,44)

El esquema terapéutico más frecuente es la terapia clásica, la cual consiste en pirimetamina/sulfadiazina, en una dosis inicial de pirimetamina de 75-100 mg al día por 2 días, seguida de 25-50 mg al día, asociada a sulfadiazina de 2-4 gr al día por 2 días seguida de 500mg a 1 gr cada 6 horas y 5 mg de ácido fólico diario por un total de 4 a 8 semanas. La prednisolona oral se inicia desde el tercer día de tratamiento a dosis de 1 mg/kg/día con una duración de 2 a 6 semanas. Los efectos del tratamiento se pueden observar de 4 a 6 semanas posterior al inicio.⁽⁴⁴⁾

Siendo la terapia clásica el tratamiento mayormente utilizado, este aún presenta riesgo para el paciente debido a la probable toxicidad que afecta el conteo de células sanguíneas y de plaquetas. Por lo cual, es altamente recomendable el seguimiento con

hemograma, además del uso del ácido fólico para prevenir la leucopenia y la trombocitopenia. Asimismo, la sulfadiazina puede causar reacciones alérgicas, que van desde leves hasta severas, pudiendo incluso comprometer la vida del paciente como en el caso del Síndrome de Steven- Johnson.⁽⁴⁴⁾

Existen ciertos manejos alternativos que han demostrado buenos resultados, entre éstos se encuentran el uso de trimetoprim/sufametoxazol a dosis de 80 mg/400 mg cada 12 horas, asociado a 1mg/kg día de prednisolona, la cual se debe iniciar 3 días después del inicio del antibiótico. Este tratamiento ha demostrado ser muy similar en eficacia con respecto a la terapia clásica en ciertos estudios clínicos aleatorizados^(44,52). También se encuentra como opción de tratamiento, la terapia farmacológica cuádruple, la cual es similar a la terapia clásica, agregando clindamicina a dosis de 300 mg cada 6 horas. La clindamicina como monoterapia o asociada a espiramicina, minociclina, azitromicina, atrovacuona y claritromicina también ha demostrado buenos resultados en el manejo de las lesiones. Sin embargo, estos medicamentos tienden a ser difíciles de conseguir en algunos países y la mayoría no viene en presentación de jarabe, lo cual limita el tratamiento en pacientes pediátricos; la terapia con láser y crioterapia ha sido reportada como coadyuvante en el tratamiento.⁽⁴⁴⁾

El tratamiento intravítreo es eficaz como segunda línea, y tiene la ventaja de presentar menor toxicidad y efectos adversos, al ser una terapia local. La clindamicina y dexametazona aplicados directamente dentro del globo ocular han demostrado una alta penetrancia celular y buen manejo de la infección por Tg. En pacientes con reciente infección de toxoplasmosis, con IgM elevada se recomienda el manejo sistémico sobre el intravítreo.^(44,52)

Se han iniciado investigaciones en la búsqueda de péptidos candidatos vacunales para el futuro desarrollo de vacunas tanto preventivas como terapéuticas, evidenciando el papel del péptido 2017 de la proteína P30 y la necesidad de modulación de la desviación de la respuesta de Th2 a Th1.⁽³³⁾

Terapia profiláctica

Se denomina terapia profiláctica al tratamiento secundario administrado con el propósito de disminuir o evitar recaídas en pacientes con TO.

Se ha reportado que el uso intermitente de trimetoprim 160 mg/sulfametoxazol 800mg (cada 2-3 días) luego de una lesión activa de TO reduce significativamente el riesgo de recurrencias, por lo menos por 1 año. Los efectos secundarios hematológicos, gastrointestinales y dermatológicos, deben ser monitoreados.

Por lo tanto, el tiempo necesario durante el cual es más apropiado dar profilaxis, parece ser por lo menos el primer año, posiblemente los 2 primeros años, después de sufrir una recurrencia⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Se debe considerar discutir con el paciente la administración de terapia antibiótica profiláctica en los siguientes casos: 1) Durante el primer año después de presentar una lesión activa, especialmente en caso de una lesión primaria de TO. 2) En pacientes ancianos, especialmente si presentan infección primaria con Tg en edad avanzada^(59,60).

Tratamiento quirúrgico

La fotocoagulación laser, puede destruir quistes y taquizoitos y de esta manera inhibir la diseminación de la infección; sin embargo, ha demostrado tener una efectividad limitada en el tratamiento de TO. Se considera su uso especialmente en recurrencia de TO en pacientes embarazadas, intolerancia a medicamentos y las formaciones de membranas neo vasculares en la retina. Entre las complicaciones por éste procedimiento podemos encontrar hemorragia vítrea, desarrollo de membrana epirretiniana y membrana neo vascular coroidea^(2,61).

La vitrectomía vía pars plana resulta útil para la extracción de opacidades vítreas, así como para disminuir el riesgo de tracción vitreoretiniana y de desprendimiento de retina. Esta técnica también ha demostrado ser útil para la remoción de proteínas y células inflamatorias^(2,62).

CONCLUSIÓN

La TO es un problema de salud pública en Colombia, afectando a una importante proporción de la población. Esta patología merece atención no solo en lo relacionado con promoción y prevención, sino también en el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno y adecuado, para evitar secuelas irreversibles que llevan a un deterioro en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Teniendo en cuenta

la severidad de la enfermedad, relacionada con su morbilidad e impacto en la calidad de vida de los afectados, los aportes investigativos que Colombia ha realizado en la última década en el campo de la TO, han sido de importancia mundial, permitiendo conocer más acerca del tipo de cepas parasitarias infectantes, la epidemiología, la presentación clínica, la respuesta inmune, el diagnóstico y el tratamiento.

REFERENCIAS

1. De-La-Torre A, Sauer A, Pfaff AW, Bourcier T, Brunet J, Speeg-Schatz C, et al. Severe South American ocular toxoplasmosis is associated with decreased Ifn- γ /Il-17a and increased Il-6/Il-13 intraocular levels. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(11):e2541.
2. Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis & Treatment of Uveitis*. JP Medical Ltd; 2013.
3. Pino LE, Salinas JE, López MC. Descripción de un brote epidémico de toxoplasmosis aguda en pacientes inmunocompetentes miembros de las fuerzas militares de Colombia durante operaciones de selva. *Infectio*. 2009;13(2):83-91.
4. De-la-Torre A, López-Castillo C, Gomez-Marin J. Incidence and clinical characteristics in a Colombian cohort of ocular toxoplasmosis. *Eye*. 2009;23(5):1090.
5. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(6):973-88.
6. Arevalo JF, Belfort Jr R, Muccioli C, Espinoza JV. Ocular toxoplasmosis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(2):57-69.
7. De-La-Torre A, González-López G, Montoya-Gutiérrez JM, Marín-Arango V, Gómez-Marín JE. Quality of life assessment in ocular toxoplasmosis in a Colombian population. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(4):262-6.
8. Zuluaga C, Sierra MV, Asprilla E. Causas de ceguera infantil en Cali, Colombia. *Colomb Médica*. 2005;36(4):235-8.
9. Alvarez C, De-La-Torre A, Vargas M, Herrera C, Uribe-Huertas LD, Lora F, et al. Striking divergence in *Toxoplasma* ROP16 nucleotide sequences from human and meat samples. *J Infect Dis*. 2014;211(12):2006-13.
10. Triviño-Valencia J, Lora F, Zuluaga JD, Gomez-Marin JE. Detection by PCR of pathogenic protozoa in raw and drinkable water samples in Colombia. *Parasitol Res*. 2016;115(5):1789-97.
11. Hernandez-Cortazar IB, Acosta-Viana KY, Guzman-Marin E, Ortega-Pacheco A, Segura-Correa JC, Jimenez-Coello M. Presence of *Toxoplasma gondii* in Drinking Water from an Endemic Region in Southern Mexico. *Foodborne Pathog Dis*. 2017;14(5):288-92.
12. Guo M, Dubey JP, Hill D, Buchanan RL, Gamble HR, Jones JL, et al. Prevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in meat animals and meat products destined for human consumption. *J Food Prot*. 2015;78(2):457-76.
13. Lora F, Aricapa HJ, Pérez JE, Arias LE, Idarraga SE, Mier D, et al. Detección de *Toxoplasma gondii* en carnes de consumo

- humano por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tres ciudades del eje cafetero. *Infectio*. 2011;11(3).
14. Gómez-Marin JE, de-la-Torre A, Angel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, et al. First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1195.
 15. de-la-Torre A, González G, Díaz-Ramírez J, Gómez-Marín JE. Screening by ophthalmoscopy for *Toxoplasma retinochoroiditis* in Colombia. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(2):354-6.
 16. Juliao O, Corredor A, Moreno G. *Toxoplasmosis en Colombia*. Estudio Nacional de Salud. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1988. Eval Trat Toxoplasmosis Gestacional En Una Cohorte Colomb Infect. 2005;9:16-23.
 17. Cañón-Franco WA, López-Orozco N, Gómez-Marín JE, Dubey JP. An overview of seventy years of research (1944–2014) on toxoplasmosis in Colombia, South America. *Parasit Vectors*. 2014;7(1):427.
 18. Gilbert R, Dunn D, Lightman S, Murray P, Pavesio C, Gormley P, et al. Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol Infect*. 1999;123(2):283-9.
 19. de Paula CHT, Vasconcelos GC, Nehemy MB, Granet D. Causes of visual impairment in children seen at a university-based hospital low vision service in Brazil. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus JAAPOS*. 2015;19(3):252-6.
 20. De-la-Torre A, López-Castillo CA, Rueda JC, Mantilla RD, Gómez-Marín JE, Anaya J. Clinical patterns of uveitis in two ophthalmology centres in Bogota, Colombia. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(5):458-66.
 21. Rathinam S, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(3):173.
 22. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015;93(6):561-7.
 23. Gómez-Marín JE, de-la-Torre A, Barrios P, Cardona N, Álvarez C, Herrera C. Toxoplasmosis in military personnel involved in jungle operations. *Acta Trop*. 2012;122(1):46-51.
 24. Delair E, Latkany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézina A. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(2):91-102.
 25. Rudzinski M, Meyer A, Khoury M, Couto C. Is reactivation of toxoplasmic retinochoroiditis associated to increased annual rainfall? *Parasite*. 2013;20.
 26. Talabani H, Mergely T, Yera H, Delair E, Brezin A, Langsley G, et al. Factors of occurrence of ocular toxoplasmosis. A review. *Parasite*. 2010;17(3):177-82.
 27. Gomez-Marin J. Positive benefit of postnatal treatment in congenital toxoplasmosis. *Arch Dis Child*. 2007;92(1):88-9.
 28. Lonngi M, Aguilar MC, Ríos HA, Aristizábal-Duque CH, Rodríguez FJ, de-la-Torre A. Pediatric uveitis: experience in Colombia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):410-4.
 29. Pfaff AW, de-la-Torre A, Rochet E, Brunet J, Sabou M, Sauer A, et al. New clinical and experimental insights into Old World and neotropical ocular toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2014;44(2):99-107.
 30. de-la-Torre A, Rios-Cadavid A, Cardozo-García C, Gomez-Marin J. Frequency and factors associated with recurrences of ocular toxoplasmosis in a referral centre in Colombia. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1001-4.
 31. Bertranpetit E, Jombart T, Paradis E, Pena H, Dubey J, Su C, et al. Phylogeography of *Toxoplasma gondii* points to a South American origin. *Infect Genet Evol*. 2017;48:150-5.
 32. Sánchez V, De-la-Torre A, Gómez-Marín JE. Characterization of ROP18 alleles in human toxoplasmosis. *Parasitol Int*. 2014;63(2):463-9.
 33. Cardona N, de-la-Torre A, Siachoque H, Patarroyo MA, Gomez-Marin JE. *Toxoplasma gondii*: P30 peptides recognition pattern in human toxoplasmosis. *Exp Parasitol*. 2009;123(2):199-202.
 34. De-la-Torre A, Pfaff AW, Grigg ME, Villard O, Candolfi E, Gomez-Marin JE. Ocular cytokinome is linked to clinical characteristics in ocular toxoplasmosis. *Cytokine*. 2014;68(1):23-31.
 35. Naranjo-Galvis C, de-la-Torre A, Mantilla-Muriel L, Beltrán-Angarita L, Elcoroaristizabal-Martín X, McLeod R, et al. Genetic Polymorphisms in Cytokine Genes in Colombian Patients with Ocular Toxoplasmosis. *Infect Immun*. 2018;86(4):e00597-17.
 36. Park Y-H, Nam H-W. Clinical features and treatment of ocular toxoplasmosis. *Korean J Parasitol*. 2013;51(4):393.
 37. Lopez-Castillo C, De-la-Torre A. Definition of acquired toxoplasmosis infection: when is it congenital or acquired? *Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed*. 2011;86(7):224-5.
 38. Xavier GA, Cademartori BG, Cunha Filho NA da, Farias NA da R. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2013;55(1):25-30.
 39. Dodds EM. Toxoplasmosis ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(10):531-41.
 40. Gómez JE. Guía de práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia: Clinical practice guidelines for toxoplasmosis during pregnancy and congenital toxoplasmosis in Colombia. *Infectio*. 2007;11(3):129-41.
 41. Silveira C. A maior Epidemia do mundo. *Toxoplasmose Dúvidas E Controv 1st Ed Erechim Edifapes*. 2002;79-82.
 42. Toledo González Y, Soto García M, Chiang Rodríguez C, Rúa Martínez R, Estévez Miranda Y, Santana Alas ER. Toxoplasmosis ocular. *Rev Cuba Oftalmol*. 2010;23:812-26.
 43. Johnson MW, Greven CM, Jaffe GJ, Sudhalkar H, Vine AK. Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology*. 1997;104(1):48-57.
 44. De-La-Torre A, Stanford M, Curi A, Jaffe GJ, Gomez-Marin JE. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(5):314-20.
 45. Garweg JG, Candolfi E. Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):211-20.
 46. Stanford M, Gilbert R. Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):312-5.
 47. Pradhan E, Bhandari S, Gilbert RE, Stanford M. Antibiotics versus no treatment for toxoplasma retinochoroiditis. *Cochrane Libr*. 2016;
 48. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis

- in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(8):e277.
49. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis H, Brinkman C, Baarsma G, Boen-Tan T, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(4):517-23.
 50. Soheilian M, Sadoughi M-M, Ghajarnia M, Dehghan MH, Yazdani S, Behboudi H, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1876-82.
 51. Oréface F. *Uveíte Clínica e Cirúrgica texto e atlas. 2ª edição*. Ed Cult Médica. 2005;703-4.
 52. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2011;118(1):134-41.
 53. Zuluaga LM, Hernández JC, Castaño CF, Donado JH. Effect of antenatal spiramycin treatment on the frequency of retinochoroiditis due to congenital toxoplasmosis in a Colombian cohort. *Biomédica*. 2017;37:86-91.
 54. Sauer A, de la Torre A, Gomez-Marin J, Bourcier T, Garweg J, Speeg-Schatz C, et al. Prevention of retinochoroiditis in congenital toxoplasmosis: Europe versus South America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):601-3.
 55. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis1, 2. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):102-14.
 56. Silveira C, Belfort R, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):41-6.
 57. Kopec R, Caro GD, Chapnick E, Ghitan M, Saffra N. Prophylaxis for ocular toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):e147-8.
 58. Silveira C, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort Jr R. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis: 10 years of follow-up. 2015;
 59. Reich M, Ruppenstein M, Becker MD, Mackensen F. Time patterns of recurrences and factors predisposing for a higher risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Retina*. 2015;35(4):809-19.
 60. Reich M, Becker MD, Mackensen F. Influence of drug therapy on the risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(2):195-9.
 61. Ghartey KN, Brockhurst RJ. Photocoagulation of active toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(6): 858-64.
 62. Adan A, Giralt J, Alvarez G, Alforja S, Bures-Jeslstrup A, Casaroli-Marano RP, et al. Pars plana vitrectomy for vitreoretinal complications of ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(6):1039.



Outcomes in patients with boston type 1 keratoprosthesis in a specialized center in Medellín

Desenlaces en pacientes operados con queratoprótesis boston tipo 1 en un centro oftalmológico especializado en la ciudad de Medellín

Autores: Juan C. Abad, MD¹, María C. Jaramillo, MD^{2*}, James E. Jaramillo, MD², Miguel Cuevas, MD³, Juan Gonzalo Sanchez, MD⁴, Oscar A. Villada, MD⁵.

- 1 Oftalmólogo, supraespecialista en córnea y superficie ocular, clínica CLOFAN. Medellín, Colombia
- 2 Oftalmólogo, Universidad de Antioquia.
- 3 Oftalmólogo, supraespecialista en córnea, inmunología y superficie ocular, clínica CLOFAN. Medellín, Colombia
- 4 Oftalmólogo, supraespecialista en retina y vítreo, clínica CLOFAN. Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología (INIO), Medellín, Colombia
- 5 Médico epidemiólogo, Docente en Facultad de Medicina Universidad de Antioquia y Hospital San Vicente Fundación.

*Autor responsable: Maria Clara Jaramillo. Dirección: calle 16A# 43B-126, Medellín, Colombia. Correo electrónico maclaja@hotmail.com. Teléfono (4)4998086.

Los autores no tienen ningún interés comercial en el material o los productos discutidos en el artículo.

REFERENCIA: Abad JC, Jaramillo MC, Jaramillo JE, Cuevas M, Sanchez JG, Villada OA. Desenlaces en pacientes operados con queratoprótesis boston tipo 1 en un centro oftalmológico especializado en la ciudad de Medellín. Rev SCO. 2018; 51(1): 29-36

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 01/03/2018

Aceptado: 06/05/2018

Palabras clave:

queratoprótesis, queratoplastia penetrante, quemaduras químicas, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide benigno de la membrana mucosa, rechazo de injerto, glaucoma

RESUMEN

Objetivo: reportar las características y desenlaces de pacientes con queratoprótesis Boston tipo 1.

Diseño: estudio observacional descriptivo de corte transversal.

Método: se incluyeron los pacientes operados con queratoprótesis Boston tipo 1 residentes en Colombia, mayores de 17 años, sin queratoprótesis previas y que tuviera más de 6 meses de seguimiento, para un total de 39 ojos de 39 pacientes. La cirugía se indicó en los casos con o sin queratoplastia previa que tuvieran agudeza visual (AV) igual o inferior a cuenta dedos y déficit de

limbo bilateral o vascularización corneal profunda en más de 3 cuadrantes. Se recolectó y analizó la información de la historia clínica en forma retrospectiva y prospectiva. Las variables principales fueron: agudeza visual, retención del dispositivo y complicaciones. Se realizó un análisis univariado presentando los resultados en frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas y para las variables cuantitativas como promedio y desviación estándar (DE) si tienen distribución normal o como mediana y rango intercuartil si no tienen distribución normal.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 53.5 meses. (rango 6 meses a 10 años). La mayoría de pacientes (66.7%) habían tenido previamente queratoplastia penetrante. El diagnóstico de base fue en 53.8% condiciones no inflamatorias y en 46.2% condiciones inflamatorias. La AV preoperatoria en todos los ojos estaba entre percepción de luz y cuenta dedos; posterior a la cirugía el 97.4% tuvieron mejoría de la AV. Para el final del seguimiento la AV permaneció mejor que la preoperatoria en 53.8%, fue igual a esta en 17.94% y peor que esta en 28.2%. Hubo necrosis periprotética en 28.2%, y 38.5% tuvieron recambio del dispositivo. Al final del seguimiento 89.7% de los pacientes tenían una queratoprótesis in-situ.

Conclusión: la queratoprótesis Boston tipo 1 es una opción viable para mejorar la AV en pacientes con trasplantes de córnea fallidos o en quienes se prevé alta tasa de fallo o rechazo de este. En la gran mayoría de los pacientes se logra mejoría inicial significativa de la AV, la cual se mantiene al final del seguimiento en más de la mitad de ellos. Refinamientos progresivos en la técnica quirúrgica y el manejo postoperatorio disminuirán las complicaciones que llevan a la pérdida visual progresiva

Keywords:

Keratoprosthesis, penetrating keratoplasty, chemical burns, Stevens-Johnson syndrome, benign mucous membrane pemphigoid, graft rejection, glaucoma.

A B S T R A C T

Purpose: to report characteristics and outcomes in patients with Boston type 1 keratoprosthesis.

Design: observational descriptive cross-sectional study

Method: Patients with Boston type 1 keratoprosthesis who were living in Colombia, 17 years or older, without previous keratoprosthesis and with more than 6 months follow up were included, for a final of 39 eyes from 39 patients. Surgery was indicated for those with or without previous keratoplasty who had visual acuity (VA) of counting fingers or worse and bilateral limbal stem cell deficiency or deep corneal vascularization in more than 3 quadrants. Information was collected retrospectively and prospectively from medical registries and was analyzed. Main variables were: visual acuity, device retention and complications. An univariate analysis was conducted and results are presented in absolute frequencies and percentages for categorical variables and for quantitative variables in average and standard deviation (SD) if they have normal distribution and in median and interquartile range if they do not have normal distribution.

Results: Median follow up was 53.5 months (range 6 months to 10 years). Most patients (66.7%) had previous penetrating keratoplasty. Baseline diagnoses were in 53.8% non-inflammatory conditions and in 46.2% inflammatory conditions. Preoperative VA ranged between light perception and counting fingers in all eyes; after surgery 97.4% had improvement in VA. By the end of follow up VA remained better than preoperative in 53.8%, was the same as preoperative in 17.94% and worse than preoperative in 28.2%. There was periprosthetic necrosis in 28.2%, and 38.5% had keratoprosthesis exchange. At the end of follow up 89.7% of patients had a keratoprosthesis in-situ.

Conclusion: Boston type 1 keratoprosthesis is a viable option to improve VA in patients with previously failed corneal transplants or in cases that anticipate bad prognosis for keratoplasty. In most patients there was a significant initial improvement in vision, and more than half of them retained better than initial VA on their last follow up. Further refinements in surgical technique and postoperative care would decrease complications that lead to progressive visual loss.

INTRODUCCIÓN

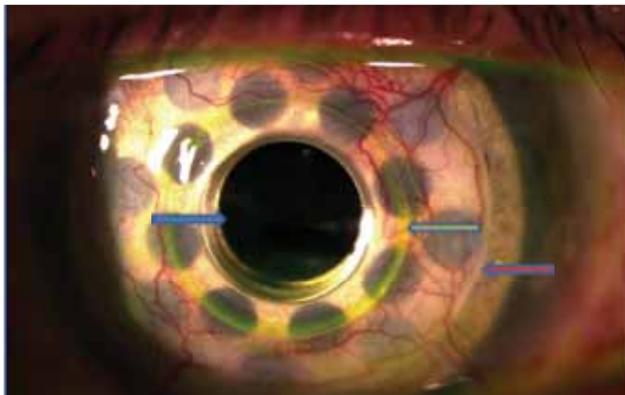
La queratoprótesis es una alternativa útil de recuperación visual en pacientes con ceguera corneal (que se estima son 4.9 millones a nivel mundial), y que no sean buenos candidatos para queratoplastia por tener vascularización corneal e insuficiencia limbar.¹⁻⁴ Tanto la queratoplastia como la queratoprótesis pueden tener complicaciones como perforación corneal, glaucoma progresivo, úlceras infecciosas y desprendimiento de retina (DR); mientras que hay algunas complicaciones exclusivas de la queratoprótesis como formación de membrana retroprotésica y endoftalmitis espontánea.⁵ Existen múltiples diseños de este dispositivo, la Boston tipo 1 es la más usada a nivel mundial, fue desarrollada en el Massachusetts Eye and Ear Infirmary y aprobada por la FDA en 1992.^{4,6} (Figuras 1 y 2). Se recomienda para pacientes con adecuada función de parpadeo y lubricación ocular.¹

Figura 1. Queratoprótesis Boston tipo 1



De arriba abajo: placa anterior y tallo óptico, córnea donante, placa posterior fenestrada, anillo de titanio.

Figura 2. Fotografía de una queratoprótesis Boston tipo 1 implantada.



Tallo óptico (flecha azul), bordes de la placa anterior (flecha amarilla) y de la placa posterior (flecha roja).

Los estudios que reportan desenlaces en pacientes con queratoprótesis Boston tipo 1 han sido realizados en su mayoría en los Estados Unidos, con cortos periodos de seguimiento y de Latinoamérica solo hay datos para Brasil.⁶⁻¹⁹ Se presentaron datos preliminares previamente y con el presente estudio el objetivo es reportar los desenlaces de pacientes sometidos a queratoprótesis Boston tipo 1, siendo la serie de casos individual más numerosa y con seguimiento más prolongado hasta hoy en Latinoamérica (PanKpro Study Group, Jose de la Cruz, *sometido a publicación*).²⁰

MÉTODO

Diseño y muestra

Diseño y muestra observacional descriptivo de corte transversal que tomó como muestra a todos los pacientes sometidos a cirugía de implantación de queratoprótesis boston tipo 1 en la ciudad de Medellín por un único cirujano (Juan Carlos Abad) entre los años 2007 y 2016. Los criterios de inclusión es que fueran residentes en Colombia, mayores de 17 años y los criterios de exclusión que tuvieran queratoprótesis previas, menos de seis meses de seguimiento y el ojo izquierdo en los casos bilaterales, pues la presencia de enfermedad sistémica podría influenciar los desenlaces. La indicación del procedimiento fue en pacientes con o sin queratoplastia previa, que tuvieran agudeza visual en el ojo a intervenir igual o inferior a cuenta dedos y déficit de limbo bilateral o vascularización corneal profunda en más de 3 cuadrantes.^{1,4,21}

Técnica quirúrgica

Se inicia con la toma de un botón de córnea donante, al cual se realiza una trepanación central de 3mm para introducir el tallo óptico, luego se ensambla este a la placa posterior y se fija con el anillo de titanio;

posteriormente se trepana el receptor y se sutura el complejo córnea-queratoprótesis con nylon 10-0. La placa posterior podía ser de polimetilmetacrilato (PMMA) o titanio, y esta última podía ser grande (más de 1mm mayor que la trepanación en la córnea receptora), pequeña (menor que la trepanación de la córnea receptora) o igual (mayor que la trepanación en la córnea receptora, pero con diferencia menor de 1mm). Los procedimientos realizados simultáneamente con la implantación de queratoprótesis fueron modificándose en la medida en que aparecía evidencia sobre su indicación y beneficios como se muestra en la Tabla 1. Si en la ecografía o evaluación endoscópica preoperatoria había evidencia de DR la vitrectomía se hacía a través de una queratoprótesis temporal antes de colocar la queratoprótesis definitiva. Al final de la cirugía se puso a todos lente de contacto blando de 15 a 18mm de diámetro (Kontur Kontakt Lens, Hercules, CA, USA) para uso permanente, con recambio cada 3 a 6 meses, se indicó protector para dormir durante 3 meses y se prohibió inmersión en aguas potencialmente contaminadas.

Seguimiento

El manejo tópico se realizó con vancomicina preparación magistral 14mg/ml y aminoglucósido en colirio oftálmico, ambos se aplicaron inicialmente 4

veces al día y luego de 1 mes cada 12 horas en forma indefinida; además prednisolona 1% las primeras dos semanas y posteriormente medroxiprogesterona 4 veces al día en forma indefinida y en cada visita aplicación de yodopovidona 5% y limpieza del lente con solución impregnada en yodopovidona si no correspondía cambiarlo. Se emplearon además hipotensores tópicos u orales en caso de hipertensión ocular, inmunomoduladores sistémicos en pacientes con enfermedad inflamatoria sistémica (penfigoide ocular, síndrome de Stevens Johnson y queratoconjuntivitis vernal/atópica severa). Se evitó el uso de medicamentos inductores de colagenasas: quinolonas de 4ª generación y análogos de prostaglandinas y se indicó en todos los pacientes ácido ascórbico 2 gramos/día y doxiciclina 100mg/día vía oral. El seguimiento se realizó al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes y luego cada 3 meses.

Análisis estadístico

Se obtuvo análisis estadístico de la clínica Clofan y del comité de ética de la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia. La información fue tomada de fuentes secundarias, en este caso de las historias clínicas. Se registraron datos preoperatorios: género, edad, diagnóstico de base, comorbilidades, cirugías oculares previas y agudeza visual; datos

Tabla 1. Procedimientos realizados simultáneamente con la inserción de queratoprótesis.

Procedimiento	Indicaciones
Lensectomía	Todos los pacientes fáquicos
Explante de LIO	A partir de 2010: todos los pacientes pseudofacos
Implante de válvula de Ahmed	Entre 2007 y 2011: en pacientes con diagnóstico previo de glaucoma A partir de 2012: todos los pacientes
Vitrectomía	2007 a 2009: vitrectomía anterior en pacientes áfacos o en caso de pérdida de integridad de la cápsula posterior 2010 a 2011: VPP parcial sin pelaje de base del vítreo a todos los pacientes 2012 en adelante: VPP con pelaje de base del vítreo y desprendimiento de hialoides posterior a todos los pacientes luego implantar complejo córnea - queratoprótesis
Endolaser	A partir de 2010: en desgarros retinales y degeneraciones periféricas
Tarsorrafia lateral	Pacientes con aumento de hendidura palpebral
Crosslinking al botón donante	A partir de 2014 a todos los pacientes

LIO: lente intraocular, VPP: vitrectomía vía pars plana

intraoperatorios: tamaño y material de la placa posterior y procedimientos adicionales realizados; y datos postoperatorios: AV, retención, y complicaciones.

La información obtenida se consignó en una base de datos en Microsoft Excel®, se realizó un análisis univariado; los resultados se presentan en frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas y para las variables cuantitativas como promedio y desviación estándar (DE) si tienen distribución normal según las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, o como mediana y rango intercuartil si no tienen distribución normal. La retención primaria se reporta tomando en cuenta el dispositivo implantado inicialmente en cada paciente y la retención final si para la última visita el paciente tenía implantada una queratoprótesis, aún si esta hubiese sido recambiada. Para el análisis de AV y complicaciones se incluyen hasta la última visita los pacientes a quienes se les ha realizado recambio del dispositivo, mientras que si este se retira en forma definitiva se incluyen solo hasta ese momento. La PIO se midió en forma digital, el DR se diagnosticó por visualización al fondo de ojo o por ecografía, se definió progresión de glaucoma como aumento de la relación copa/disco, necesidad de acetazolamida oral o de implante (o revisión) de válvula de glaucoma.

RESULTADOS

La muestra inicial fue de 43 ojos, se excluyeron 2 por seguimiento inferior a 6 meses, 1 por queratoprótesis previa y 1 por ser ojo izquierdo en paciente con procedimiento bilateral, quedando 39 ojos de 39 pacientes: 27 ojos (69%) hombres y 12 ojos (31%) mujeres. La edad al momento de la cirugía fue en promedio de 48,75 años (DE 19) siendo el paciente más joven de 17 años y el de mayor edad de 85 años. El diagnóstico de base se ilustra en la Tabla 2 y las características preoperatorias de los pacientes en la Tabla 3. LA AV preoperatoria se ilustra en la Figura 3. La AV del ojo no intervenido estaba entre NPL y CD en 29 ojos (74.4%), entre 20/400 y 20/200 en 5 ojos (12.8%), entre 20/150 y 20/50 en 2 ojos (5,1%) y era 20/40 o mejor en 3 ojos (7.7%). Las características intraoperatorias se muestran en la Tabla 4.

Tabla 2. Diagnóstico de base

Diagnósticos preoperatorios	No. de ojos (%)
Condiciones no inflamatorias	21 (53.8%)
Descompensación endotelial (pseudofáquica, por válvula o silicón)	8
Trauma	5
Queratocono	3
Disgenesia del segmento anterior	2
Secuelas de queratitis infecciosa	2
Queratopatía por exposición	1
Condiciones inflamatorias	18 (46.2%)
Quemadura química o térmica	8
Síndrome de Stevens Johnson	7
Queratoconjuntivitis vernal	2
Penfigoide ocular cicatricial	1
Total	40

Tabla 3. Características preoperatorias

QPP fallida previa	26 (66.7%)
No QPP previa	13 (33.3%)
Glaucoma	29 (74.4%)
Válvula para glaucoma	12 (30.8%)
Trabeculectomía	3 (7.7%)
Válvula y trabeculectomía	2 (5.1%)
Desprendimiento de Retina	6 (15.4%)

QPP: Queratoplastia penetrante

Tabla 4. Características intraoperatorias

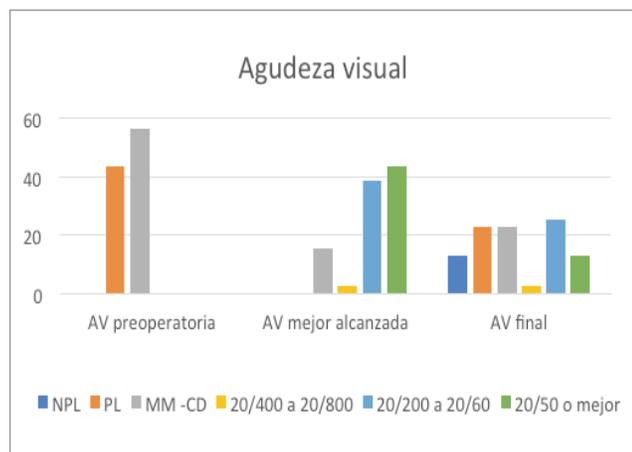
Placa posterior PMMA	11 (28.2%)
Placa posterior titanio grande	17 (43.6%)
Placa posterior titanio igual	9 (23.1%)
Placa posterior titanio pequeña	2 (5.1%)
Prótesis en afaquia	33 (84.6%)
Prótesis en pseudofaquia	6 (15.4%)
Vitrectomía anterior	17 (43.6%)
Vitrectomía parcial vía pars plana	12 (30.8%)
Vitrectomía exhaustiva vía pars plana	10 (2.6%)
Retinotomía + Banda + Silicon	1 (2.6%)
Inserción de válvula para glaucoma	21 (53.8%)
Tarsorrafia lateral	9 (23%)
Crosslinking al botón donante	6 (15.4%)

PMMA: polimetilmetacrilato

El seguimiento de los pacientes osciló entre los 6 meses y los 9 años y medio, con una mediana de 53.5 meses (rango intercuartil 22.5 a 81.7). 38 ojos (97.4%)

presentaron mejoría de la AV, sin embargo, en la última visita este porcentaje se redujo; la evolución de la AV se muestra en la **Figura 3**. Al final del seguimiento la AV fue mejor que la preoperatoria en 21 ojos (53.8%), igual a la preoperatoria en 7 ojos (17,94%) y peor que la preoperatoria en 11 ojos (28.2%). Los ojos que terminaron con visión de NPL fue en 2 casos por DR, 2 por progresión de glaucoma y 1 por endoftalmitis.

Figura 3



Agudeza visual (se muestra en porcentaje: eje vertical)
 AV: agudeza visual, NPL: no percepción de luz, PL: percepción de luz, MM: movimiento de manos, CD: cuenta dedos.

La retención primaria del dispositivo fue de 56.4%: al final del seguimiento 17 ojos (43,6%) no tenían el dispositivo implantado inicialmente; a 16 (41%) ojos se les realizó recambio y de estos 3 tuvieron posteriormente remoción definitiva. A 1 ojo se realizó remoción definitiva sin recambio previo. La necesidad de recambio o remoción fue en 12 ojos por derretimiento preriprostésico, en 2 ojos pseudofacos por membrana interlenticular severa, en 2 ojos por estafiloma anterior progresivo relacionado con la enfermedad de base y en 1 ojo por queratitis infecciosa. Para el final del seguimiento 35 ojos (89.7%) tenían implantada queratoprótesis y 4 ojos (10.3%) estaban sin el dispositivo. Las complicaciones se presentan en la Tabla 5. De los ojos con progresión de glaucoma: 8 requirieron implantación de válvula, 1 revisión de válvula y 1 retiro de silicón. De los 8 ojos que presentaron DR, 4 pudieron ser reparados. De las 10 MRP, 8 resolvieron con YAG laser y 2 requirieron vitrectomía. Para el edema macular todos recibieron inyecciones intravítreas de antiangiogénicos. 3 de los 4 ojos con hemorragia vítrea posoperatoria requirieron vitrectomía. Para la extrusión de válvula

se realizó cirugía de recambio. El ojo con endoftalmitis secundaria a exposición del plato de la válvula evolucionó hacia DR en embudo y ptisis a pesar del manejo.

Tabla 5. Complicaciones

Complicación	% (No. de ojos)
Progresión de glaucoma	35.9% (14)
MRP	25.6% (10)
Desprendimiento de retina	20.5% (8)
Derretimiento periprostético	12 (30.8%)
MER	17.9% (7)
Edema macular	12.8% (5)
Hemorragia vítrea	10.3% (4)
Queratitis infecciosa	2.6% (1)
Extrusión de válvula	2.6% (1)
Vitreitis esteril	5,1% (2)
Endoftalmitis	2.6% (1)

MRP: membrana retroprotésica, MER: membrana epirretinal

DISCUSIÓN

La queratoprótesis Boston tipo 1 permite recuperar la visión a personas con trastornos corneales que por diferentes condiciones no son candidatos para trasplante de córnea. En este estudio la selección de los pacientes, técnica quirúrgica y manejo posoperatorio fueron evolucionando con la incorporación de las placas de titanio, la válvula de glaucoma profiláctica y la vitrectomía pars plana primaria como se ha ido reportando recientemente en la literatura. Tiene como limitación que la muestra es pequeña, sin embargo, es significativa. No se hacen análisis bivariados ya que se están aportando los datos a grupos internacionales que conforman muestras más significativas.

Se encontró un comportamiento de la AV similar a lo descrito en la literatura con mejoría inicial en casi todos los pacientes y posterior disminución de esta debido principalmente a glaucoma y complicaciones retinales, logrando en nuestra serie una mejor AV posoperatoria igual o superior a 20/200 en 82% de los pacientes, similar a series internacionales que reportan entre 57 a 89%.^{7-10,13-15,17-19, 22} Es de anotar que en ojos sometidos a queratoplastias repetidas la AV también tiende a reducirse en el tiempo reportándose como

20/200 o mejor entre 29.6 a 52% de los ojos.^{23,24} Se encontró incidencia similar a lo descrito en progresión de glaucoma: 35.9% en nuestro caso y 22 a 43% en series internacionales y en necesidad de cirugía filtrante: 20.5% en nuestro caso y 18 a 29% en series internacionales.^{8-10,15,19,20} La progresión de glaucoma ha buscado mejorarse mediante la colocación profiláctica de válvula de Ahmed.²⁵ El porcentaje de glaucoma posqueratoplastia penetrante también puede ser elevado reportándose entre 5.5 y 47.9%.²⁶ La formación de membrana retroprotésica de la serie: 25.6% fue menor a la reportada en la literatura donde se describe entre 27 a 52% en las series de 20 o más meses de seguimiento.^{7-10,13,15,17,19,22} Esto posiblemente por el uso de placas posteriores de titanio y de tamaño grande que parecen reducir su aparición al generar menor inflamación y bloquear el sitio de unión entre córnea donante y receptora impidiendo la migración de queratocitos a la superficie posterior de la córnea.¹⁻⁴ El derretimiento periprostético ha procurado reducirse fenestrando la placa posterior, usando corneas frescas con buen recuento endotelial, crosslinking en el botón donante, lente de contacto permanente, e inmunosupresión sistémica en pacientes con condiciones inflamatorias severas.^{3,4,7,27,28} Se tuvo esta complicación en 30.8%, mayor que lo reportado en la literatura: entre 5% y 25%, lo cual podría deberse a nuestro mayor tiempo de seguimiento, a lo severo de la enfermedad de base (solo 2 de los ojos con derretimiento tenían enfermedad no inflamatoria) y también a las condiciones del sistema de salud que no permiten en ocasiones un adecuado seguimiento y manejo de los pacientes.^{6-9,11,12,15,16,18,19,22} Asociado con lo anterior, hubo en esta serie menor retención primaria del dispositivo 56.4%, comparada con las series de más de 2 años de seguimiento donde se reporta entre 75 a 93%.^{6-9,11,12,14,16,18,19,22} La incidencia de desprendimiento de retina de esta serie: 20.5% está dentro de los rangos reportados en la literatura, que oscilan entre 3.5% y 26.8%.^{7, 8,10,11,13,14,18,22,29} Las complicaciones retinales han intentado reducirse mediante la realización de vitrectomía completa vía pars plana simultánea con la inserción de queratoprótesis y aunque no se ha logrado demostrar que esto reduzca significativamente la incidencia de DR, si se ha evidenciado disminución en la formación de MRP y pérdida visual por progresión de glaucoma.³⁰ Se postulan como factores de riesgo para el DR: cirugías adicionales de segmento posterior, presencia de válvula y formación de membrana retroprotésica.²⁹ La incidencia encontrada de endoftalmitis: 2.6% y queratitis infecciosa: 2.6% fue

similar a la reportada en la literatura: 0 a 15% y 3 a 21% respectivamente y no hubo en esta serie ningún caso de infección micótica a pesar de ser un país tropical, esto por la adhesión a las recomendaciones de uso permanente de antibióticos que incluyen un aminoglucósido o quinolona para gram negativos y vancomicina para gram positivos y esterilización de la superficie ocular con yodopovidona 5% en cada visita para reducir la colonización por hongos.^{4,7-11,15,19,24,31} Aunque en nuestra serie solo se empleó en un paciente con Síndrome de Stevens Johnson, estudios preliminares en ratones sugieren que el uso de agentes biológicos como el infliximab pueden reducir el glaucoma y el desprendimiento de retina asociados a la queratoprótesis de Boston, pues estos pueden tener una fisiopatología inflamatoria.³²

Los resultados obtenidos en esta primera serie de casos reportada en nuestro país y en la que se han obtenido desenlaces similares a lo descrito en la literatura internacional indica que en nuestro medio se cuenta con los recursos y conocimientos suficientes para que la queratoprótesis sirva como alternativa de recuperación visual a pacientes que no son buenos candidatos para recibir un trasplante de córnea.

CONCLUSIÓN

Los desenlaces de pacientes con queratoprótesis Boston tipo 1 en la ciudad de Medellín son comparables a los descritos en la literatura internacional en comportamiento de la AV y aparición de complicaciones, obteniendo en casi todos ellos recuperación inicial de la AV con posterior deterioro en algunos casos, pero logrando mantener al final del seguimiento una AV mejor que la inicial en 54%. Es necesario seguir buscando soluciones a las complicaciones que llevan a pérdida visual definitiva en estos pacientes, principalmente glaucoma y desprendimiento de retina, para así mejorar aún más los desenlaces a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Avadhanam VS, Liu C S. A brief review of Boston type-1 and osteo-odonto keratoprotheses. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99(7):878-887
2. Jasinskis V, Rudalevicius P, Miliuskas A, Milcius D, Jurkunus UV. Keratoprosthesis Surgery as an Alternative to Keratoplasty.

- Medicina (Kaunas). 2013; 49(6): 291-299
3. Abad JC, Dohlman CH. Queratoprótesis. En: Benitez JM, Duran JA, Rodríguez MT. Superficie ocular. Ed 1. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2004. 463-470
 4. Magalhães FP, de Sousa LB, de Oliveira L A. Boston type I keratoprosthesis. Review. Arq Bras Oftalmol. 2012; 75(3): 218-222
 5. Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB. Penetrating Keratoplasty: indications, outcomes, and complications. Eye (Lond). 2009; 23(6): 1288-1294.
 6. Ciolino JB, Belin MW, Todani A, Al-Arfaj K, Rudnisky CJ. Retention of the Boston keratoprosthesis type 1: multicenter study results. Ophthalmology. 2013; 120(6): 1195-1200
 7. Muñoz-Gutierrez G, Alvarez De Toledo J, Barraquer RI, Vera L, Couto Valeria R, Nadal J, et al. Pronóstico visual y complicaciones posquirúrgicas en queratoprótesis de Boston tipo 1. Arch Soc Esp Oftalmol. 2013; 88(2): 56-63
 8. Srikkumaran D, Munoz B, Aldave AJ, Aquavella JV, Hannush SB, Schultze R, et al. Long-term Outcomes of Boston Type 1 Keratoprosthesis Implantation. A Retrospective Multicenter Cohort. Ophthalmology. 2014; 121(11): 2159-2164.
 9. Patel AP, Wu EI, Ritterband DC, Seedor JA. Boston type 1 keratoprosthesis: the New York Eye and Ear experience. Eye. 2012; 26(3): 418-425.
 10. Lekhanont K, Thaweesit P, Muntham D. Medium-term Outcomes of Boston Type 1 Keratoprosthesis. Cornea. 2014; 33(12): 1312-1319.
 11. Zerbe BL, Belin MW, Ciolino JB. Results from the Multicenter Boston Type 1 Keratoprosthesis Study. Ophthalmology. 2006; 113(10): 1779 e1-7.
 12. Wang Q, Harissi-Dagher M. Characteristics and Management of Patients With Boston Type 1 Keratoprosthesis Explantation—the University of Montreal Hospital Center Experience. Am J Ophthalmol. 2014; 158(6): 1297-1304
 13. Goins KM, Kitzmann AS, Greiner MA, Kwon YH, Alward WLM, Ledolter J, Wagoner MD. Boston Type 1 Keratoprosthesis: Visual Outcomes, Device Retention, and Complications. Cornea. 2016; 35(9): 1165-1174
 14. Dunlap K, Chak G, Aquavella JV, Myrowitz E, Utine CA, Akpek E. Short-term visual outcomes of Boston type 1 keratoprosthesis implantation. Ophthalmology. 2010; 117(4): 687-692.
 15. Greiner MA, Li JY, Mannis MJ. Longer-term vision outcomes and complications with the Boston type 1 keratoprosthesis at the University of California, Davis. Ophthalmology. 2011; 118(8): 1543-1550.
 16. Bradley JC, Hernandez EG, Schwab IR, Mannis MJ. Boston type 1 keratoprosthesis: the university of california davis experience. Cornea. 2009; 28(3): 321-327
 17. Chew HF, Ayres BD, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Laibson PR, Myers JS. Boston keratoprosthesis outcomes and complications. Cornea. 2009; 28(9): 989-996
 18. Aldave AJ, Sangwan VS, Basu S, Basak SK, Hovakimyan A, Gevorgyan O, et al. International results with the Boston type I keratoprosthesis. Ophthalmology. 2012; 119(8): 1530-1538.
 19. de Oliveira LA, Pedreira Magalhaes F, Hirai FE, de Sousa LB. Experience with Boston keratoprosthesis type 1 in the developing world. Can J Ophthalmol. 2014; 49(4): 351-357
 20. Avances recientes en la queratoprótesis Boston. Abad JC. Rev Soc Col Oftalmol 40: 388-399, 2007
 21. Hsu K.M., Cortina MS. (2018) The Use of Boston Keratoprosthesis in Severe Ocular Surface Disease. In: Djalilian A. (eds) Ocular Surface Disease. Springer, Cham
 22. Ahmad S, Akpek EK, Gehlbach PL, Dunlap K, Ramulu PY. Predictors of Visual Outcomes Following Boston Type 1 Keratoprosthesis Implantation. Am J Ophthalmol. 2015. 159(4): 739-747
 23. Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U, Rumelt S. The profile of repeated corneal transplantation. Ophthalmology. 2001; 108(3): 461-469
 24. Al- Mezaine H, Wagoner MD, King Khaled Eye Specialist Hospital Cornea Transplant Study Group. Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. Br J Ophthalmol. 2006; 90(3): 324-327.
 25. Dohlman CH, Abad JC, Dudenhofer EJ, Graney JM. Keratoprosthesis: Beyond Corneal Graft Failure En: Spaeth G. Ophthalmic Surgery - Principles and Practice. Ed 3. Philadelphia: WB Saunders; 2002: 199-207
 26. Baltaziak M, Chew HF, Podbielski DW, Ahmed IIK. Glaucoma after corneal replacement. Sriv Ophthalmol. 2017; [Epub ahead of print]
 27. UV Cross-Linking of donor corneas confers resistance to keratolysis. Arafat SN, Robert MC, Shukla AN, Dohlman CH, Chodosh J, Ciolino JB. Cornea. 2014; 33(9): 955-959
 28. Robert MC, Crnej A, Shen LQ, Papaliodis GN, Dana R, Foster CS et al. Infliximab after Boston Keratoprosthesis in Stevens-Johnson Syndrome: an Update. Ocul Immunol Inflamm. 2017; 25(3): 413-417
 29. Petrou P, Banerjee PJ, Wilkins MR, Singh M, Eastlake K, Limb GA, Charteris DG. Characteristics and vitreoretinal management of retinal detachment in eyes with Boston keratoprosthesis. Br J Ophthalmol. 2017; 101(5): 629-633
 30. Perez VL, Leung EH, Berrocal AM, Albin TA, Parel JM, Amescua G, et al. Impact of Total Pars Plana Vitrectomy on Postoperative Complications in Aphakic, Snap-On, Type 1 Boston Keratoprosthesis. Ophthalmology. 2017; [epub ahead of print]
 31. Barnes SD, Dohlman CH, Durand ML. Fungal colonization and infection in Boston keratoprosthesis. Cornea 2007; 26(1): 9-15.
 32. Robert MC, Crnej A, Shen LQ, Papaliodis GN, Dana R, Foster CS et al. Infliximab after Boston Keratoprosthesis in Stevens-Johnson Syndrome: an Update. Ocul Immunol Inflamm. 2017; 25(3): 413-417



Pseudoexfoliation syndrome at the clinic of glaucoma of the national unit of ophthalmology. Guatemala city. Cross-sectional study

Síndrome de pseudoexfoliación en la clínica de glaucoma de la unidad nacional de oftalmología. Ciudad de Guatemala. Estudio transversal

Autores: *Javier Eduardo Spinel Peñuela MD¹, María del Pilar Alonzo MD²*

1 Glaucomatólogo - Clínica de Glaucoma, Unidad Nacional de Oftalmología. Ciudad de Guatemala.

2 Glaucomatóloga, Jefe de la Clínica de Glaucoma, Unidad Nacional de Oftalmología. Ciudad de Guatemala

Información de contacto: Javier Eduardo Spinel Peñuela

Cra. 14 a # 151 a - 39 T4 Apto 201 Bogotá - Colombia, Móvil 3104657849, e-mail: drspinelglaucoma@gmail.com

No hay patrocinadores

No hay interés comercial en este estudio

REFERENCIA: Spinel JE, Alonso MP. Síndrome de pseudoexfoliación en la clínica de glaucoma de la unidad nacional de oftalmología. Ciudad de Guatemala. Estudio transversal. Rev SCO. 2018; 51(1): 37-45

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 25/09/2017

Aceptado: 06/05/2018

Palabras clave:

Síndrome de pseudoexfoliación, síndrome exfoliativo, glaucoma secundario, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo.

RESUMEN

Objetivo: Identificar la prevalencia de la pseudoexfoliación ocular y sus características en la población de la Clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología en la Ciudad de Guatemala.

Diseño del estudio: Descriptivo de corte transversal.

Método: Se incluyeron en el estudio, todos los pacientes que presentaron característica clínica del síndrome pseudoexfoliativo a nivel ocular y consultaron a la Clínica, en un periodo de 6 meses del año 2016. Se desarrolló una hoja de recolección de datos; se tomaron los datos durante la consulta; se describieron las características generales de los pacientes; se evaluó la frecuencia de las diferentes

características del síndrome y se calculó asociación según género y edad.

Resultados: La prevalencia puntual de pseudoexfoliación fue 4.77% en mayores de 45 años, más frecuente en hombres ($p=0,024$), bilateral y su frecuencia aumentó con la edad ($p=0,043$). El glaucoma tuvo una frecuencia de 60% y más de la mitad de estos pacientes tuvo daño campimétrico severo. La frecuencia de ruptura capsular durante facoemulsificación en la Clínica, fue casi tres veces mayor en los pacientes con el síndrome.

Conclusión: La pseudoexfoliación es una condición frecuente en esta población, principalmente en varones mayores de 70 años, se presenta con importante deterioro campimétrico y alta frecuencia de complicaciones quirúrgicas en cirugía de catarata.

Keywords:

Pseudoexfoliation syndrome, exfoliation syndrome, secondary glaucoma, open angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma.

A B S T R A C T

Purpose: To determine the prevalence of ocular pseudoexfoliation and its characteristics within the population of the Clinic of Glaucoma of the National Unit of Ophthalmology, Guatemala City.

Study design: Descriptive, cross-sectional study.

Method: All patients presenting signs of ocular pseudoexfoliation, and who consulted the Clinic from February to July 2016, were included in the study. A case report form was completed during the clinical consultation; general characteristics of the patients are described; the frequency of different characteristics of the syndrome was evaluated and their association to gender and age were established.

Results: Prevalence of pseudoexfoliation was 4.77% in patients older than 45 y/o, frequency was higher in men ($p = 0.024$), bilateral (70%) and increased with age ($p = 0.043$). Glaucoma's frequency was 60% and more than half of these patients had severe campimetric damage. Results show that the frequency of capsular rupture during phacoemulsification is almost three times higher in patients with the syndrome at the Clinic.

Conclusion: Pseudoexfoliation is a frequent condition in the Glaucoma Clinic of the National Ophthalmology Unit, mainly in men older than 70 y/o, and it presents with important deterioration of the visual field and high frequency of surgical complications during cataract surgery.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de pseudoexfoliación (SPX) es un desorden de la matriz extracelular, relacionado con la edad, caracterizado por la producción y depósito de un material fibrilar en varios tejidos intraoculares y extraoculares.^[1] Puede ser unilateral o bilateral y es un factor de riesgo mayor para desarrollar glaucoma

secundario de ángulo abierto^{[1][2]}. Constituye la causa identificable más común de glaucoma en el mundo^[3-5] y la causa más frecuente de glaucoma unilateral.^[3, 6,7] El SPX tiene una distribución geográfica amplia comprometiendo aproximadamente 70 millones de personas en todo el mundo.^[5]

Desde el año 2007 se ha sugerido que el gen “lysyl oxidase-like” (LOXL1), responsable de una enzima que sintetiza y mantiene las fibras elásticas, es un factor de riesgo para desarrollar SPX y glaucoma pseudoexfoliativo [8, 9]. Damji y colaboradores mencionaron en su estudio de 1988 [10], que es posible que una combinación de factores genéticos y no genéticos esté involucrada en la etiología y patogenia del SPX. En 2015 Anastasopoulos y cols. [11] reportan que hay evidencia que sugiere que el estrés celular y procesos de inflamación crónica de bajo grado están involucrados en la patogénesis del SPX, además está fuertemente relacionado con la edad, siendo así una patología multifactorial. En el estudio de Framingham se describió una prevalencia general de síndrome de pseudoexfoliación de 1,8%; en personas de 52 a 64 años de edad fue del 0.6% aumentando hasta el 5% en el grupo entre 75 a 85 años de edad [6, 7]. En una revisión bibliográfica en 2009, la Dra. Urrutia-Bretón reporta una distribución mundial de la enfermedad con una prevalencia aproximadamente de 10 a 30% en pacientes mayores de 60 años [11]. También se reporta una prevalencia de 0% en esquimales y de 40.6 % en mayores de 80 años en países nórdicos [5]. En un estudio publicado en 2018, el Dr. Konstas [4] sugiere que la prevalencia de la enfermedad es en realidad difícil de esclarecer en la actualidad, debido a la gran variabilidad en cuanto a la metodología de los diferentes estudios, además sugiere que puede haber un gran subregistro e indica que algunos autores están incluyendo un nuevo grupo de pacientes, los sospechosos de SPX.

Varios estudios sugieren que el SPX es un factor de riesgo importante para el desarrollo de glaucoma [12], por ejemplo el “Blue Mountains Eye Study” [13] encontró que el glaucoma era 8 veces más frecuente en los pacientes con SPX. El glaucoma pseudoexfoliativo, tiene un curso clínico agresivo, con presiones intraoculares altas al inicio, mayor velocidad de progresión, poca respuesta al manejo médico y mayor necesidad de intervención quirúrgica [2, 5]. La pseudoexfoliación es un conocido factor de riesgo para desarrollar catarata [5, 9], por lo anterior es bastante frecuente la cirugía de catarata en estos pacientes y es alto el riesgo de complicaciones debido a la pobre dilatación pupilar y debilidad zonular [2, 5, 6, 9]. La pérdida de vítreo puede ser 5-10 veces más frecuente en estos ojos [2].

Se desconocen las principales manifestaciones del síndrome a nivel ocular, la severidad del daño por glaucoma y la morbilidad en cirugía de catarata en

pacientes guatemaltecos. Se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos sin encontrar publicación alguna sobre la frecuencia del síndrome, la mayoría de estudios se han realizado en Europa, Asia y Estados Unidos [4, 14].

El presente estudio pretende establecer la prevalencia y describir las características del SPX en la población mencionada.

MÉTODO

Diseño y muestra

Se diseñó un estudio descriptivo de corte transversal, en la población de la Clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología (C.G.U.N.O) en Ciudad de Guatemala, centro de referencia a nivel Nacional, comprendiendo así sujetos de todo el país.

Durante el año 2015 fueron valorados en la Clínica, 7596 pacientes y de estos, 5744 mayores de 45 años. Según la CIE-10, el glaucoma pseudoexfoliativo pertenece al grupo H401 junto con el glaucoma crónico simple, de tensión normal y pigmentario, limitando el uso de esta para identificar a los pacientes objeto de este estudio.

Se incluyeron en el estudio, todos los pacientes que presentaron características clínicas del síndrome pseudoexfoliativo a nivel ocular (material blanco pseudoexfoliativo en el borde pupilar o la cápsula anterior del cristalino), en un periodo de 6 meses del año 2016. Esta población, con alta frecuencia consulta con disfunción visual moderada y severa secundaria a glaucoma (la cual es irreversible) y catarata.

Seguimiento

Desde 1 de febrero hasta 31 de julio de 2016, fueron incluidos en el estudio todos los sujetos elegibles. Se desarrolló una hoja de recolección de datos que incluyó las características demográficas de la población (Procedencia, edad, género), características clínicas del síndrome a nivel ocular (Lateralidad, localización del material pseudoexfoliativo, presencia de córnea guttata, atrofia iridiana peripupilar, tamaño pupilar después de dilatación, facodonesis, presión intraocular (PIO), ángulo abierto o cerrado, línea de Sampaolesi), presencia de glaucoma, el grado de daño funcional por glaucoma (Mediante desviación media de último

campo visual confiable), antecedente de cirugía de catarata y complicación durante la misma; esta hoja fue diligenciada por 12 oftalmólogos entrenados; a todos los pacientes que consultaron a la C.G.U.N.O. durante el periodo mencionado se les realizó un examen oftalmológico completo en lámpara de hendidura con y sin dilatación, gonioscopia, tonometría con tonómetro de Goldmann y valoración de fondo de ojo. Al detectar un sujeto elegible se procedió a completar la hoja de recolección de datos.

El glaucoma se diagnosticó al encontrar evidencia de anomalías estructurales del nervio óptico o la capa de fibras nerviosas, o por campo visual confiable característico, con base en las Guías de Práctica Clínica de la Academia Americana de Oftalmología [15]. Se determinó hipertensión ocular cuando se encontró PIO mayor a 21 mmHg o ≤ 21 si estaba medicado o había recibido cirugía láser o filtrante para reducir la PIO en ausencia de evidencia de daño del nervio óptico [16].

Para el control de calidad de los datos, las hojas de recolección, fueron revisadas por el investigador principal. Al detectar datos faltantes se procedió a revisar las historias clínicas y completar las hojas.

Análisis estadístico

Los datos fueron extraídos de la hoja de recolección, en Microsoft Excel y exportados al software estadístico SPSS V.22.0. Se describieron las características generales de los sujetos, las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y relativas, las cuantitativas con medianas y rango intercuartílico dado que su distribución no fue normal (evaluado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov); se exploró la asociación de las variables cualitativas edad y género con el síndrome mediante tablas cruzadas y Chi cuadrado, para un nivel de confianza del 95%.

Consideraciones éticas [17]. Es un estudio descriptivo que no generó riesgo para los participantes, estos fueron informados acerca del estudio y dieron su consentimiento verbal; se tomaron los datos de la historia clínica y fueron manejados de manera confidencial, además fue aprobado por la junta institucional y se adhirió a la declaración de Helsinki 1975, revisada en 2013.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero y el 31 de julio de 2016, fueron valorados en la C.G.U.N.O. un total de 4788 pacientes de todas las edades, el 36.7% hombres (H) y 63.3% mujeres (M); se encontraron 3752 de 45 años o más y de estos, 179 con signos clínicos de pseudoexfoliación (44,7% H y 55,3% M), para una prevalencia puntual de 3.74% en la población general (4.5% H y 3.3% M) y de 4.77% para los mayores de 45 años (6.86% H y 3.83% M (p valor= 0,024)). La mediana de edad de los sujetos con SPX (análisis tomado del grupo de 45 años o más) fue 75 años (Rango intercuartílico (RQ): 71 – 80 años), en el grupo de 45 – 59 años la prevalencia puntual fue de 0.71%, de 60 – 69 años de 2.4%, de 70 – 79 años de 10.06%, y en el grupo de ≥ 80 años de 10.78%, al explorar la significancia estadística de la presencia del síndrome en los diferentes grupos de edad, se obtuvo un p valor de 0,043 (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Frecuencia por edad y género

Edad (años)	Masculino		Femenino	
	SPX (%)	Total	SPX (%)	Total
45-59	2 (0,64)	314	6 (0,73)	819
60-69	17 (4,62)	368	13 (1,47)	882
70-79	39 (12,34)	316	52 (8,83)	589
≥ 80	22 (13,10)	168	28 (9,46)	296

Tabla 2. Variables cuantitativas

	Mediana (p25 - p75)
Edad (años)	75,0 (71 - 80)
PIO ojos con SPX (mmHg)	14,0 (10 - 16)
PIO ojos sin SPX (mmHg)	12 (10 - 16)

PIO. Presión intraocular

SPX. Síndrome pseudoexfoliativo

Se incluyeron en el estudio 353 ojos (304 con SPX, 49 ojos sin SPX (había 5 ojos únicos). Se encontró entre los ojos con SPX, antecedente de cirugía de catarata en el 32,57%. El 21,2% de ellos habían presentado alguna complicación, siendo la más frecuente la ruptura de cápsula en el 66.7% (14.1% del total de ojos operados), seguido de afaquia 28,6% y requerimiento de conversión de técnica de facoemulsificación a técnica extracapsular en el 9,52% (Tabla 4). La prevalencia puntual de SPX monocular fue 30,2% y binocular en 69,8%. La localización más frecuente de material pseudoexfoliativo fue borde pupilar 88,5%, seguido de cápsula del cristalino 52.6%, ángulo 20.1%, endotelio corneal 1.6%, hialoides anterior 1% y subconjuntival 0.3%. (Figura 1).

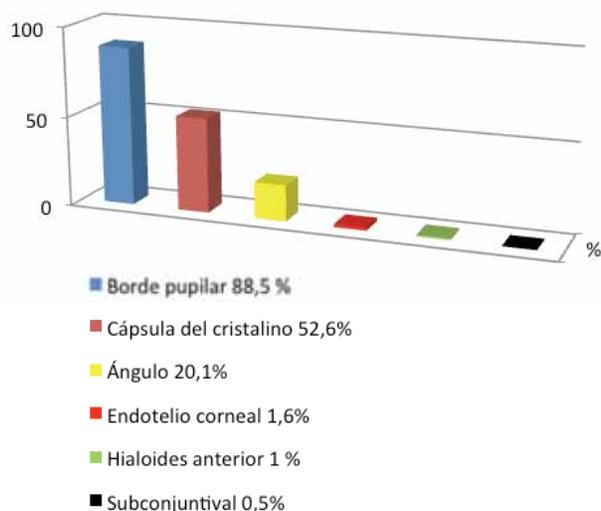
Tabla 3. Características ojos con PSX

	Característica	n (%)
Ángulo	Abierto	222 (73,03)
	Cerrado	78 (25,66)
Línea de Sampaolesi		209 (68,75)
Cornea guttata		65 (21,38)
PIO (mmHg)	< 21	267 (87,83)
	> 21	37 (12,17)
Total		304 (100)

Tabla 4. Antecedente de cirugía de catarata en ojos con SPX

	n (%)
Cirugía de catarata	99 (32,57)
Complicación de cirugía	21 (21,21)
	Luxación de cristalino 2 (9,5)
	Ruptura de cápsula 14 (66,7)
	Edema corneal 2 (9,52)
Tipo de complicación	Afaquia 6 (28,57)
	Dialísis Zonular 1 (4,76)
	Conversión de técnica 2 (9,52)

Figura 1. Localización de material pseudoexfoliativo



Entre los ojos con SPX el 73% presentó ángulo abierto y el 25,66% ángulo cerrado (0,33% no valorables (N.V.)). El 68,8% presentó línea de Sampaolesi (51% en ojos sin SPX) y el 21,4% córnea guttata (8 % en ojos sin SPX); la mediana de PIO para los ojos con SPX fue de 14.0 mmHg (10-16 (*p*25 - *p*75)) y 12.0 mmHg (10-16 (*p*25 - *p*75)) para los ojos sin SPX; el 87,8% presentaron PIO ≤ 21 (93.9 % en ojos sin SPX) y el 12,2% PIO > 21 (4% en ojos sin SPX)

(Tablas 2, 3). Se encontró presencia de glaucoma en los ojos con SPX en el 60,2%, sospecha de glaucoma en el 10.9 %, hipertensión ocular en el 4,6% y 19.7% eran sanos. Entre los ojos con pseudoexfoliación y glaucoma el 23% presentó desviación media mejor a -6db (decibeles), el 12% entre - 6db y - 12db, el 43.7% menor a - 12db, y por último en el 9.3% de los ojos se encontró no percepción luminosa (ceguera absoluta) (Tabla 5).

Tabla 5. Presencia de glaucoma en ojos con SPX

	n (%)	
Sospecha	33 (10,86)	
Hipertensión ocular	14 (4,61)	
Glaucoma* db (decibeles)	< -6 db	42 (22,95)
	-6 ; -12 db	22 (12,02)
	> -12	80 (43,72)
	No percepción luminosa	17 (9,29)
	Total	183 (60,2)

*Severidad de glaucoma mediante último campo visual confiable por desviación media.

SPX. Síndrome Pseudoexfoliativo

DISCUSIÓN

Se realizó un estudio descriptivo a una población de pacientes con SPX. Este es el primero que examina la frecuencia y características oculares del síndrome, en el país (Guatemala). Dentro de los hallazgos más importantes, la frecuencia de pseudoexfoliación en la población estudiada fue de 4,77% en mayores de 45 años, similar a lo encontrado por Shazly T. y cols. [6] en Egipto en pacientes mayores de 40 años donde la prevalencia encontrada fue de 4.14%, pero menor que lo encontrado en otros estudios hospitalarios como los realizados por Rao R. y cols. [18] en Pakistán 6.45% entre mayores de 45 años, Lamba Pa. y cols. [19] en India 7.4% y Al-Bdour y cols. en otro estudio hospitalario realizado en Jordania entre pacientes de 40 a 90 años, 9.1% [20].

La presentación de este síndrome aumenta progresivamente con la edad, lo cual ha sido confirmado mediante diferentes estudios [12, 18, 21], siendo principalmente después de los 70 años, dato confirmado por el análisis realizado para esta población (*p* valor=0,043). En los múltiples estudios

que se han realizado a nivel mundial algunos reportan mayor prevalencia en mujeres, otros en hombres y otros no encuentran diferencia^[12]. En la C.G.U.N.O. se encontró una frecuencia casi del doble en hombres que, en mujeres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p valor= 0,024), a pesar de que el género predominante en la consulta fue el femenino con una relación de 2:1.

Ritch y cols^[12], compararon la frecuencia de binocular contra monocular, encontrando que el compromiso binocular es más frecuente en la literatura europea con frecuencias de 3:1^[22-27] mientras que el compromiso monocular es más frecuente en Norteamérica con la misma relación^[28-33], en Japón se ha encontrado frecuencia unilateral hasta en el 80%^[34, 35]. En el presente estudio se encontró que el 69,8% de los pacientes con pseudoexfoliación, tenían la condición en ambos ojos, condición similar a la de la población europea. Una hipótesis que surge respecto a este punto es que posiblemente en Norteamérica y Japón se están detectando a los pacientes de manera más temprana y por esto solo manifiestan la enfermedad en un ojo, ya que se sabe que es frecuente la conversión a binocular con el paso del tiempo^[4, 36] y que hay signos sutiles en el ojo contralateral que pueden indicar pseudoexfoliación en estado muy temprano^[4].

Respecto a las características oculares del síndrome en el presente estudio, el hallazgo más frecuente en los ojos con pseudoexfoliación fue la presencia de material pseudoexfoliativo en el borde pupilar, seguido de depósitos en el cristalino y en el ángulo, lo cual está acorde con la literatura^[2,12,18].

La gonioscopia en el SPX comúnmente muestra un ángulo abierto, acorde con los resultados obtenidos; según la literatura^[2, 37, 38] el 9 a 18% de pacientes con pseudoexfoliación pueden tener el ángulo ocluíble y desarrollar ataque agudo; en el presente estudio fue mayor (25%), lo cual puede ser influenciado por lo que el estudio se realizó en una clínica sub-especializada en glaucoma.

Otra característica del ángulo es la presencia de pigmento anterior a la línea de Schwalbe, lo que se conoce como línea de Sampaolesi. Se encontró línea de Sampaolesi en el 68,75% de ojos con SPX. y 50% de ojos sin SPX (con pseudoexfoliación contralateral.); la alta frecuencia en los ojos sin SPX encontrada en el presente estudio se considera, es debido a que el

ojo contralateral tiene pseudoexfoliación y como dice la literatura^[2, 4], el aumento de pigmento en la malla trabecular puede ser el primer signo de pseudoexfoliación en el otro ojo.

Se describe entre los hallazgos de ojos con pseudoexfoliación, mayor frecuencia de córnea gutatta^[12], un signo de deterioro funcional del endotelio corneal y en el presente estudio fue bastante alta (21,38%). Drolsum^[39] en 1993 reportó este hallazgo en 9.4% de ojos con pseudoexfoliación que iban a ser sometidos a cirugía de catarata; esto sugiere que siendo relativamente alta la presencia de córnea guttata en los pacientes con pseudoexfoliación estudiados, sería recomendable realizar paquimetría y recuento endotelial a los pacientes con esta condición para confirmar posible deterioro funcional del endotelio corneal.

Se ha demostrado que los ojos con SPX tienen un promedio de PIO mayor que los ojos sin el síndrome^[40, 41]. En el presente estudio se describe que entre los ojos con pseudoexfoliación el 12,2% presentaron una PIO ≥ 21 mmHg contra 4% de los ojos sin SPX, observando una tendencia de los ojos con pseudoexfoliación a tener mayor frecuencia de hipertensión ocular y un promedio de PIO más elevado. Se conoce que los pacientes con SPX tienen mayor riesgo de desarrollar glaucoma; en el Blue Mountains Eye Study^[36], un estudio poblacional realizado en Australia, se encontró que el glaucoma era 8 veces más frecuente entre los pacientes con SPX y además el riesgo era acumulativo en el tiempo. En el presente estudio se obtuvo una frecuencia bastante alta de glaucoma entre los ojos con pseudoexfoliación, 60,2% y similarmente alta, 51% entre los ojos sin pseudoexfoliación (con pseudoexfoliación contralateral).

Más de la mitad de ojos con glaucoma pseudoexfoliativo tenían daño severo (DM peor de -12 db o NPL) en el momento del examen. Este hallazgo es acorde con la literatura, donde se ha demostrado que los ojos con glaucoma pseudoexfoliativo, presentan mayor daño en el momento del diagnóstico que los ojos con GPAA^[34, 42], además progresa más rápido que el glaucoma primario de ángulo abierto y el de presión normal^[2]. Por consiguiente, alerta para desarrollar políticas de tamizaje que eviten detectar a los pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo en una etapa tan tardía de la enfermedad.

Múltiples reportes demuestran un mayor riesgo de complicaciones en cirugía de catarata en pacientes con SPX, principalmente con la técnica Extracapsular^[39, 43-45], un estudio incluso reporta una incidencia 10 veces mayor de ruptura zonular^[46]. Con la evolución de la cirugía de catarata, han surgido nuevos reportes que demuestran un riesgo similar entre los dos grupos de pacientes^[47, 48]. En el presente estudio el 32% de los ojos con SPX, tenían antecedente de cirugía de catarata y de estos el 25% había tenido complicaciones en la cirugía. Principalmente pérdida vítrea 14% de las cirugías de catarata y afaquia 6% de las cirugías de catarata.

En un estudio realizado en la C.G.U.N.O. (Programa de Postgrado) que relacionaba la frecuencia de ruptura capsular, en Facoemulsificación de cristalino más lente intraocular, con los años de entrenamiento del cirujano (Residente, Fellow o Jefe de la clínica) entre los años de 2012 a 2014^[49], se encontró una frecuencia de ruptura de cápsula posterior de 5%. Este hallazgo sugiere que la presencia de SPX puede triplicar la posibilidad de desarrollar esta complicación.

El presente estudio es un estudio descriptivo transversal basado en consultas institucionales y se limita a los pacientes que acuden a la C.G.U.N.O. Los datos son recolectados por diferentes personas (posible sesgo interobservador), durante su análisis se encontró que estos no siguen una distribución normal, obligando al uso de pruebas no paramétricas, lo cual puede llevar a obtener resultados de diferencias u asociaciones erróneas (se requirió más cuidado al momento de interpretar dichos resultados).

Al ser un estudio descriptivo no permite establecer relaciones causales entre las variables y al ser de corte transversal es susceptible a sesgo de selección y de clasificación errónea. Además se limita a un periodo de tiempo de seis meses.

CONCLUSIÓN

El síndrome de pseudoexfoliación es una condición frecuente en la C.G.U.N.O., principalmente en varones mayores de 70 años, es igualmente frecuente el glaucoma en esta población con importante deterioro del campo visual y tienen alta frecuencia de complicaciones quirúrgicas en cirugía de catarata. Se requiere desarrollar diferentes estrategias con el fin de que esta patología sea detectada a tiempo y no de manera tardía como sucede actualmente.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa su agradecimiento a:

Doctora Pilar Alonzo, Asesora del Proyecto.

Jefe Clínica de Glaucoma. Unidad Nacional de Oftalmología
Doctora Magda Francisca Velásquez Tohón. Epidemióloga
Clínica. Universidad de San Carlos
de Guatemala.

Doctora Ana Rafaela Salazar.

Jefe de Docencia e Investigación,
Unidad Nacional de Oftalmología.

Jefes de Clínica de Glaucoma, Residentes y

Fellow de la Clínica de Glaucoma 2016.

REFERENCIAS

1. Anastasopoulos E. y cols. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015; 26: 82-9.
2. Khawaja A. y cols. Pseudoexfoliative Glaucoma. [monografía en Internet] EyeWiki*. American Academy of Ophthalmology; 30 de septiembre de 2014. [acceso 16 de enero de 2016]. Disponible en: http://eyewiki.org/Pseudoexfoliative_Glaucoma
3. Ritch R. Exfoliation syndrome: The most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1994; 3(2): 176-78
4. Konstas AGP. Epidemiology of Exfoliation Syndrome. *J Glaucoma.* 2018 Feb; in press.
5. Nazari S. y cols. What have we learned about exfoliation syndrome since its discovery by John Lindberg 100 years ago. *BJO.* 2018 Mar; in press.
6. Shazly T. y cols. Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma in Upper Egypt. *BMC Ophthalmology.* 2011: 11-18
7. Majka Ch. y cols. Diagnosis and management of pseudoexfoliation glaucoma. *EyeNet Magazine* [revista en internet] 2014 Junio. [acceso 16 de enero de 2016] Disponible en: <http://www.aaopt.org/eyenet/article/diagnosis-management-of-pseudoexfoliation-glaucoma>
8. Schlötzer - Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2011; 18: 30-6
9. Sangal N. y cols. Cataract Surgery in Pseudoexfoliation Syndrome. *Seminars in Ophthalmology.* 2014; 29 (5-6): 403-8.
10. Damji y cols. Is pseudoexfoliation syndrome inherited ? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalm Gen,* 1998; 19(4): 175-85
11. Urrutia-Breton I. Síndrome de pseudoexfoliación. Revisión bibliográfica. *Rev Mex Oftalmol,* 2009; 83(2): 57-66
12. Ritch R. y cols. Exfoliation Syndrome. Major Review. *Surv. Ophthalmol.* 2001; 45 (4): 265-315
13. Kanthan GL., y cols. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: The Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155: 83-8.
14. Ringvold A. y cols. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77 (4): 371-75
15. Prum BE. y cols. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Ophthalmology,* 2016; 123(1): 41-111
16. Varma R. y cols. Prevalence of Open-Angle Glaucoma and

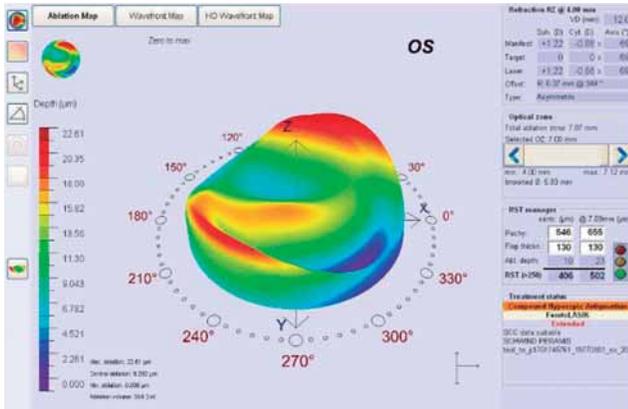
- Ocular Hypertension in Latinos. *Ophthalmology*. 2004; 111(8): 1439-48
17. Lo B., Grady D. Abordaje de cuestiones éticas. Diseño de investigaciones clínicas. 4a ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2014
 18. Rao R. y cols. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Pakistan. Hospital based study. *BMC Ophthalmology*. 2006; 6: 27-31
 19. Lamba PA. y cols. Pseudoexfoliation syndrome (Prevalence based on Random Survey Hospital data), *Indian J Ophthalmol*. 1984; 32(3):169-73
 20. Al-Bdour y cols. Pseudoexfoliation syndrome at Jordan University Hospita. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86(7): 755-7
 21. Aström S. y cols. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in Northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007; 85: 832-7
 22. Kozobolis VP. y cols. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75 (6): 726-9
 23. Madden JG. y cols. Factors in the exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1982; 66 (7): 432-7
 24. Moreno J. y cols. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989; 67 (4):383-5
 25. Ruprecht KW. y cols. Pseudoexfoliation syndrome. Clinical and statistical studies. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1985; 187 (1): 9-13
 26. Stefanidou M. y cols. The frequency of pseudoexfoliation in a region of Greece (Epirus). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1990; 68 (3):307-9
 27. Summanen P. y cols. Exfoliation syndrome among Saudis. *Acta Ophthalmol*. 1988; 184 (Suppl): 107-11
 28. Henry JC. y cols. Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 1987; 94 (5): 545-52
 29. Brooks AM. y cols. The presentation and prognosis of glaucoma in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology*. 1988; 95 (2): 271-6
 30. Crittendon JJ. y cols. Exfoliation syndrome in the southeastern United States. II. Characteristics of patient population and clinical course. *Acta Ophthalmol*. 1988; 184(Suppl): 103-6
 31. Esmail F. Pseudoexfoliation syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1991; 198 (5): 335-9
 32. Klemetti A. Intraocular pressure in exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1988; 184(Suppl): 54-8
 33. Layden WE. y cols. Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1974; 78(5): 835-41
 34. Futa R. y cols. Clinical features of capsular glaucoma in comparison with primary open- angle glaucoma in Japan. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992; 70 (2): 214-9
 35. Shimizu K. y cols. Prevalence of exfoliation syndrome in the Japanese. *Acta Ophthalmol*. 1988; 184(Suppl): 112-5
 36. Mitchell P. y cols. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117 (10): 1319-24
 37. Wishart PK. y cols. Anterior chamber angle in the exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69: 103-7.
 38. Gross FJ. y cols. Increased prevalence of occludable angles and angle-closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1994; 117: 333-6.
 39. Drolsum L. y cols. Pseudoexfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction. *Acta Ophthalmol*. 1993; 71 (6): 765-70
 40. Hiller R. y cols. Pseudoexfoliation, intraocular pressure, and senile lens changes in a population based survey. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100 (7):1080-2
 41. Thomas R. y cols. Pseudoexfoliation in southern India:the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46 (4):1170-6
 42. Konstas A. y cols. Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997; 28 (2): 111-7
 43. Alfaite M. y cols. Prevalence and surgical complications of pseudoexfoliation syndrome in Portuguese patients with senile cataract. *J Cataract Refract*. 1996; 22 (7): 972-6
 44. Guzek JP. y cols. Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. *Ophthalmology*. 1987; 94 (5):461-6
 45. Drolsum L. y cols. Phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg*. 1998; 24 (6): 787-792
 46. Goder GJ. Our experiences in planned extracapsular cataract extraction in the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1988; 184(Suppl): 126-8
 47. Hyams M. y cols. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31 (5): 1002-5
 48. Nagashima RJ. Decreased incidence of capsule complications and vitreous loss during phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30 (1):127-31
 49. Morán C. Ruptura de cápsula posterior durante cirugía de facoemulsificación según grado de experiencia del cirujano. [Tesis de maestría, no publicada] Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala. 2016. Disponible a solicitud en: dramoran.oftalmo@gmail.com

DISEÑO PERSONALIZADO DE PERFILES WAVEFRONT CON EL AMARIS: HERRAMIENTAS PARA PERFILES ÚNICOS



El combi wavefront analyzer de Schwind: Sirius + Peramis + Amaris

Cada ojo es único como la huella dactilar. SCHWIND AMARIS cuenta con la más alta tecnología para estudiar y tratar cada sistema óptico y generar perfiles personalizados.

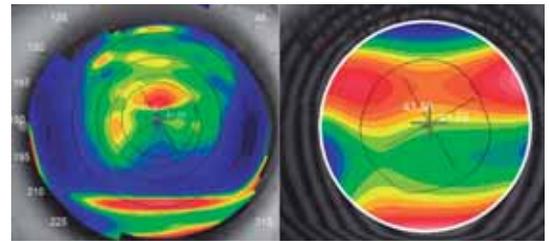


- Plataforma de Wavefront corneal y Wavefront Ocular (SCHWIND CAM): Permite comparar los datos de frente de onda corneal y ocular del paciente de una manera fácil y versátil.
- Total acceso al manejo de las aberraciones a corregir y su relación con la refracción del paciente con el Excimer Laser Amaris.
- Análisis de volumen y profundidad de las diferentes aberraciones de alto orden (HO) de forma individual y en conjunto con Schwind Amaris.
- Relaciona la refracción del paciente y el comportamiento óptico de las aberraciones de alto orden, proporcionando la refracción producto de esta relación.

CASO CLÍNICO WAVEFRONT CORNEAL CON SCHWIND AMARIS

Corrección paciente con lesión corneal ocasionada por corte de un microqueratomo al momento de hacer el flap

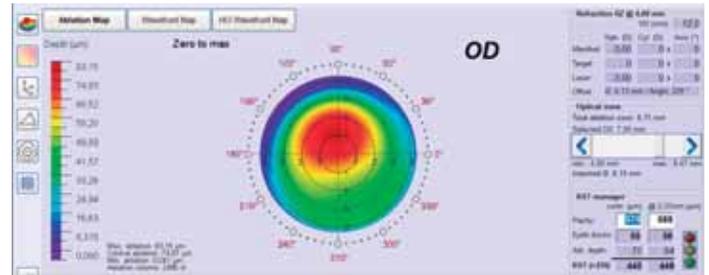
Topografía Prequirúrgica



Fuente: Caso clínico Dr. Hector Escobar MD; Oftalmólogo (Manizales – Colombia)

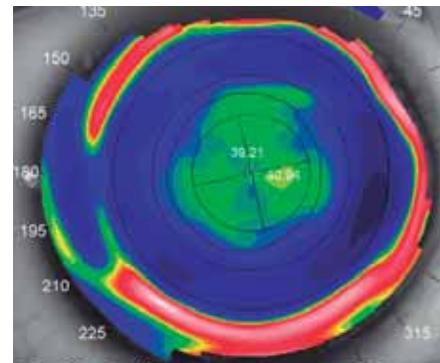
Aberraciones corneales de alto orden muy elevadas.

Mapa de Ablación



Fuente: Caso clínico Dr. Hector Escobar MD; Oftalmólogo (Manizales – Colombia)

Topografía Postquirúrgica



Fuente: Caso clínico Dr. Hector Escobar MD; Oftalmólogo (Manizales – Colombia)

- Aberraciones corneales superiores y asimetría fueron corregidas
- Curvatura uniforme postoperatoria
- Zona óptica funcional amplia
- Paciente muy satisfecho



Anti-VEGF therapy for retinal diseases treatment: Recommendations for its practice in Colombia.

Terapias anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades de la retina: Recomendaciones para la práctica en Colombia

Autores: Juan Gonzalo Sánchez M., MD¹, Hugo H. Ocampo D., MD², Francisco J. Rodríguez, MD³, Mauricio A. Grisales E., MD⁴, Carlos Abdala Caballero, MD⁵, Álvaro J. Ruiz M., MD, FACP, MSc.⁶

- 1 Especialista Retina y Vítreo, Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología, Clínica CLOFAN, Profesor Adscrito, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia y Universidad CES, juangosa@inio.com.co, Medellín, Colombia.
- 2 Especialista Retina y Vítreo, o/Trauma Ocular, Coordinador Unidad de Diabetes y Salud Visual, Clínica de Oftalmología de Cali, S.A., Cali, Colombia.
- 3 Especialista Retina y Vítreo, Director Científico, Fundación Oftalmológica Nacional, Profesor Titular de Oftalmología, Jefe Departamento de Oftalmología, Escuela de Medicina y Ciencia de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia
- 4 Especialista Retina y Vítreo, Clínica de Oftalmología San Diego, Clínica de Oftalmología Santa Lucía. Medellín, Colombia
- 5 Especialista Retina y Vítreo, Clínica Unidad Láser del Atlántico, Jefe Departamento de Retina, Barranquilla Colombia,
- 6 Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Departamento de Medicina Interna, Profesor Titular, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana,

Conflictos de interés: Bayer: L,C, Novartis: L,C, Allergan: L,C.

REFERENCIA: Sánchez JG, Ocampo HH, Rodríguez FJ, Grisales MA, Abdala C, Ruiz AJ. Terapias anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades de la retina: recomendaciones para la práctica en Colombia. Rev SCO. 2018; 51(1): 46-62

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 01/03/2018

Aceptado: 06/05/2018

Palabras clave:

inyecciones intraoculares, anti-VEGF, degeneración macular relacionada con la edad, neovascular, edema macular diabético, retinopatía diabética (RD), edema macular, oclusión venosa, neovascularización subretiniana, miopía patológica (MP).

RESUMEN

Objetivo: Exponer la experiencia local sobre el tratamiento de las enfermedades retinales con terapias anti factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) y crear conciencia en relación con la atención centrada en el paciente reconociendo el papel de los médicos especialistas en la determinación del tratamiento más apropiado basado principalmente en la evidencia científica,

pero también teniendo en cuenta la experiencia y práctica exitosas en el manejo de cada paciente, con base en sus características únicas e individuales.

Método: Revisión y comparación de la literatura científica con la experiencia de los autores, en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que involucran inyecciones intraoculares, haciendo especial énfasis en la degeneración macular relacionada con la edad neo vascular (DMRE-NV), el edema macular diabético (EMD), la retinopatía diabética (RD), edema macular por oclusión venosa de rama de vena central de la retina (ORVR), la oclusión de vena central de la retina (OVCR) y la neo vascularización sub retiniana asociada a miopía patológica (MP).

Resultados: la revisión realizada reafirma que tanto cuando hablamos de clases de medicamentos, de algoritmos de tratamiento o de perfiles de paciente, los diferentes agentes de una misma clase terapéutica pueden tener eficacias o perfiles de seguridad variables. Se debe considerar la importancia clínica que representa la valoración adecuada de los resultados pos tratamiento, pero sobre todo, la selección cuidadosa para determinar el agente y esquema más apropiado en la intención de tratar a un paciente. Si bien existen recomendaciones y guías de tratamiento para las patologías, los protocolos en el manejo individualizado y la exposición de estas experiencias de vida real se hacen necesarios, ya que no todos los pacientes ni todas las enfermedades de la retina responden de igual forma a cada agente terapéutico.

Conclusión: La eficacia y seguridad en el uso de las terapias anti-VEGF son aspectos de suma importancia cuando se trata de proporcionar una atención verdaderamente centrada en el paciente. No hay ninguna solución, intervención o alternativa terapéutica que se ajuste a todas las enfermedades oculares complejas, por lo que es importante hacer un balance que considere la evidencia disponible, la experiencia, y las expectativas de los pacientes y tratantes. Esto permitirá acceder a las alternativas terapéuticas adecuadas, en el momento adecuado siempre teniendo en mente los perfiles de eficacia, seguridad, farmacovigilancia activa y los costos asociados a las alternativas terapéuticas utilizadas en el país.

Keywords:

intraocular injections, anti-VEGF, Neovascular Age-related Macular Degeneration, Diabetic Macular Edema, Diabetic Retinopathy (DR), Macular Edema, Vein Occlusion, Sub-retinal Neovascularization, Pathological Myopia (PM).

A B S T R A C T

Purpose: To display local experience on treatment for retinal diseases with anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) therapies and to raise awareness regarding patient-centered care, recognizing the role of medical specialists in determining the most appropriate treatment mainly based on scientific evidence, but also considering the successful experience and practice handling each patient, based on their unique and individual characteristics.

Method: Review and comparison of scientific literature according to the authors experience to diagnose and treat diseases involving intraocular injections, focusing on Neovascular Age-related Macular Degeneration (NV-AMD), Diabetic Macular Edema (DME), Diabetic Retinopathy (DR), Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO), Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) and Sub-retinal Neovascularization associated with Pathological Myopia (PM).

Results: the review confirms that, when speaking of drug classes, treatment algorithms or patient profiles, different agents of the same therapeutic class can result in variable efficacies or safety profiles. The clinical relevance represented by the adequate assessment of post-treatment results must be considered, but specially, the careful screening to determine the most appropriate agent and regimen in the intention-to-treat a patient. Though recommendations and treatment guidelines for pathologies exist, protocols in individualized management and exposure of these real-life experiences are necessary, since not all patients or all retinal diseases respond in the same way to each therapeutic agent.

Conclusion: Efficacy and safety using anti-VEGF therapies are extremely important when it comes to providing truly patient-centered care. There is no therapeutic solution, intervention or alternative that fits all complex ocular diseases, so it is important to weigh the available evidence, the experience and the expectations of both patients and prescribers. This will allow to get access to the appropriate therapeutic alternatives, in a timely manner, always considering the efficacy and safety profiles, active pharmacovigilance and the costs associated with the therapeutic alternatives used locally.

INTRODUCCIÓN

La salud ocular representa una garantía de desarrollo individual familiar y social; por tanto, la discapacidad visual se convierte en un problema mundial de salud pública por sus implicaciones, no sólo en el aspecto humano, sino en el socioeconómico. Actualmente existen en el mundo 285 millones de personas con discapacidad visual, de las cuales 39 millones son ciegos y 246 millones presentan baja visión. Aproximadamente un 90 % de la carga mundial de discapacidad visual se concentra en los países en desarrollo y de bajos ingresos; debe enfatizarse que esta discapacidad se puede evitar o curar hasta en 80 % del total mundial.¹

El cuidado de la visión es un área de poca atención en relación con políticas de salud en nuestra región; por ello, es necesario promover conciencia para llevar a cabo revisiones de manera regular, establecer y exponer experiencias sobre tratamientos proactivos y continuos, aumentar la eficacia terapéutica y especialmente identificar y evaluar nuevas alternativas terapéuticas para enfermedades visuales no tratadas actualmente.²

Como especialistas de retina de diferentes centros académicos y de atención pública y privada en Colombia, reconocemos la necesidad de exponer nuestras recomendaciones basadas en la fisiopatología, en la farmacodinamia y en la experiencia de uso de las terapias disponibles para el manejo de enfermedades de la retina, claramente establecidas como un

importante problema de salud pública que afecta a un número cada vez mayor de colombianos.

Aproximaciones Terapéuticas disponibles: introducción al uso de anti-VEGF

Con el envejecimiento de la población se han hecho cada vez más frecuentes las alteraciones de la retina. Muchas de estas enfermedades están asociadas con el desbalance en la interacción de factores promotores e inhibidores del crecimiento, que generan un proceso de angiogénesis desequilibrado³. Los niveles elevados de VEGF intraocular están asociados con la neo vascularización intraocular, anormalidad vascular común en muchas condiciones de la retina, como la DMRE-NV, el EMD, la RD, las enfermedades oclusivas de la retina como la ORVR y la OVCR y las membranas neo vasculares maculares (MNVC) en miopes altos. Se ha demostrado que el bloqueo de la acción del VEGF, cuando se inyecta directamente en la cavidad vítrea del ojo, restaura y mejora la función visual en estas condiciones clínicas. El advenimiento de las terapias anti-VEGF ha cambiado drásticamente el paradigma del tratamiento de varias enfermedades comunes y graves de la retina, conduciendo a un pronóstico significativamente mejor y con mejores resultados sobre la capacidad visual.

Son varias las moléculas que se han desarrollado para actuar directamente sobre el VEGF o intervenir en su expresión genética; algunas de ellas se usan como

terapia en el tratamiento del cáncer^{4,5}. Las moléculas que se encuentran con uso aprobado como terapias oftálmicas son: ranibizumab (Lucentis; Novartis AG, Basilea, Suiza) y aflibercept (Eylea; VEGF-Trap Eye, Bayer AG, Alemania); otros, están bajo investigación o se usan fuera de indicación (offlabel) como el caso específico de bevacizumab (Avastin; F. Hoffman – La Roche LTD, Basilea, Suiza). La tabla 1 resume las características moleculares de las moléculas anti-VEGF⁶.

De las tres terapias anti-VEGF disponibles en Colombia (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab), sólo dos (aflibercept y ranibizumab) han sido aprobadas para uso en enfermedades de la retina por el Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), institución adscrita al Ministerio de Salud y de la Protección Social⁷. La tabla 2 describe los compuestos anti-VEGF usados en Colombia para tratar condiciones retinianas.

Tabla 1. Caracterización Molecular de las moléculas anti-VEGF

PARAMETER	AFLIBERCEPT	BEVACIZUMAB	RANIBIZUMAB
Size: Molecular weight (kDa)	115	149	48
Binding affinity: target of action	VEGF-A VEGF-B PIGF	VEGF-A	VEGF-A
Binding affinity: Kd for VEGF ₁₆₅ (pM)	0.5	58–1100	46–192
PD: VEGF suppression time (days)	71	ND	36
Ocular PK: Intravitreal half-life (days)	4.5–4.7 (rabbits) 11 (humans)	4.32–6.61 (rabbits) 3.1 (monkeys) 6.7–10 (humans)	2.6–2.88 (Conejos) 3–3.2 (mono) 7.1 (humanos)
Systemic PK: Serum half-life in human (days)	5–7	21	0.25
Composition:	Recombinant fusion protein comprising portions of human VEGFR-1 and VEGFR-2 extracellular domains, fused to the Fc portion of human IgG1	Monoclonal Antibody	Antibody fragment
Immunogenic component:	Portion Fc of human IgG	Humanized IgG	NO

KDa;Kilodalton, Fc: Fracción del complemento, VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular, PIGF: Factor de crecimineto placentario, Ig: Inmunoglobulina, pM : peso Molecular , PD: farmacodinamica, PK : farmacocinetica, Kd: Constante de disociación

Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, Ramskold L, Pasu S. 2015. Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. J Ophthalmol. 2015:627674.

Zhang Y, Han Q, Ru Y, Bo Q, Wei RH. 2015. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: from molecular characterization to update on clinical application. Drug Des Devel Ther. 9:3413-21.

Tabla 2. Terapias anti-VEGF usadas para el tratamiento de enfermedades retinianas en Colombia.

Producto (Fabricante/Titular del Registro Sanitario)	Compuesto (Nombre Genérico)	Indicación aprobada por el INVIMA(*)	Fecha de la aprobación
Eylea (BAYER PHARMA A.G)	Aflibercept	* Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada con la Edad(DMAE Húmeda) *Tratamiento del Edema Macular (EM) Secundario a la Oclusión de la Vena Central de la Retina (OVCR) *Tratamiento del EM Secundario a la Oclusión de la Rama de La Vena Central de la Retina (OVCR) *Tratamiento del Edema Macular Diabético (EMD) *Tratamiento de la Neo vascularización Coroidea Miópica (NVC Miópica) *Tratamiento de la degeneración Macular asociada a la Edad (DMAE) de tipo Neovascular (Húmeda) *Tratamiento de la disfunción visual debido a Edema Macular Diabético (EMD)	19/06/2012
Lucentis (NOVARTIS PHARMA AG)	Ranibizumab	*Tratamiento de la disfunción visual debida a EM Secundario a Oclusión de vena retiniana (OVCR) (Oclusión de Rama Venosa retiniana-ORVR-u Oclusión de la vena central de la Ratina-OVCR) *Tratamiento de la Disfunción Visual a Neo vascularización Coroidea(NVC) Secundaria a Miopía Patológica(MP)	6/07/2007
Avastin (Hoffmann- La Roche)	Bevacizumab	NA	20/09/2005

(*) Fuente de Información: RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DE PRODUCTO (RCP) EN MEDICAMENTOS – Registro Sanitario INVIMA (7)

EVIDENCIA, EXPERIENCIA Y RECOMENDACIONES DE USO DE TERAPIAS ANTI- VEGF EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LA RETINA EN COLOMBIA

Degeneración Macular Asociada con la Edad (DMRE)

La DMRE es la principal causa de ceguera irreversible en la población mayor de 55 años del mundo desarrollado y es una afección crónica que afecta la mácula, lo que resulta en una reducción o pérdida de la visión central. La DMRE-NV o húmeda se caracteriza por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos anormales bajo la retina, representa sólo el 10-20 % de todos los casos de DMRE, pero el 90 % de la ceguera asociada con esta condición⁸.

Prevalencia y factores de riesgo en la población colombiana

En el año 2009 se reportó un estudio de prevalencia y factores de riesgo en DMRE que se realizó en cuatro ciudades de Colombia (Bogotá, Cali, Bucaramanga y Barranquilla). La mayoría de los participantes fueron mujeres (70.8 %) y el promedio de edad 67.1 años (rango: 55-95; DE 8.7). La prevalencia de DMRE en el grupo general fue de 4,86 % (IC 95: 2.94-6.78). La prevalencia de DMRE avanzada por grupos de edad fue de 0.7 % para el grupo entre 55 y 59 años; 1.0 % para 60-69 años; 8.0 % para 70-79 años y 22.7 % para mayores de 80 años. La prevalencia de DMRE temprana fue 11.8 % (IC 95: 8.9-14.6). La prevalencia en fumadores fue de 6.4 % (IC 95: 2.5-10.4) y en no fumadores fue de 2.4 % (IC 95: 0.3-8.2). La prevalencia fue mayor en personas con baja escolaridad (9.3 %) que con mayor escolaridad (2.9 %)⁹. Estos resultados muestran estadísticas similares a los reportados en otros estudios epidemiológicos mundiales¹⁰.

En marzo de 2012 la Sociedad Panamericana de Retina y Vítreo y The Angiogenesis Foundation realizaron un panel de expertos en DMRE en Bogotá, y publicaron el reporte titulado “*Advocating for Improved Treatment and Outcomes for Wet Age-Related Macular Degeneration*”¹¹. En éste reporte, se planteó el reto de diagnosticar y tratar en forma oportuna y efectiva a los pacientes con la forma húmeda de la enfermedad. Se expusieron estrategias para afrontar el impacto social que genera la enfermedad, con el fin de aminorar la pérdida visual secundaria: Educación médica (en

todos sus niveles de atención) y a la población general (incluyendo al Estado); investigación y análisis epidemiológico relacionado con la enfermedad, diagnóstico oportuno y confiable (basado en tecnología de referencia), oportunidad en la atención inicial y seguimientos por médicos especializados, protocolos de tratamiento según el medicamento utilizado y garantía de la oportunidad en el suministro del medicamento en caso de ser necesitado.

Freun y colaboradores publicaron un artículo de revisión en el 2015, sobre los diferentes regímenes para tratar y extender el manejo de enfermedades retinianas.¹² Para el tratamiento de la degeneración macular de tipo húmedo hay en la actualidad dos regímenes de tratamiento médico: el esquema PRN (pro re nata o a necesidad), en el cual se aplica tres dosis de carga o secado del medicamento y posteriormente se hace seguimiento mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) y toma de agudeza visual, estableciendo la necesidad de aplicar terapia antiangiogénica intravítrea en caso de recurrencia de la enfermedad, con la limitante de no diagnosticar y tratar a tiempo los pacientes en quienes recurre, con lo cual se presenta pérdida de visión irreversible. Por este motivo, en los últimos años se ha establecido como terapia de elección en las diferentes guías de tratamiento a nivel occidental, el esquema de “tratar y extender”, con lo cual se ha encontrado mayor control respecto al seguimiento de los pacientes y la estabilidad en la agudeza visual, debido a diagnósticos más tempranos de recurrencia y mayor exposición al medicamento antiangiogénico.

El esquema de “tratar y extender” (Figura1) consiste en dosis de tratamiento fijas hasta que se presenta la remisión de la enfermedad. Este criterio se cumple cuando hay ausencia de líquido en la TCO, ausencia de nuevas hemorragias en el examen clínico o dos tomas de tomografía óptica sin cambios en el volumen retiniano, asociado con ausencia de variación en la agudeza visual. Estos hallazgos se consideran la respuesta máxima al tratamiento médico¹².

Posteriormente se extiende en dos semanas el intervalo de la terapia, hasta un máximo de diez a doce semanas, entre cada dosis, sin que se presente actividad neo vascular (Figura 2). Cabe anotar, que el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina no se consideró como un signo de actividad neo vascular.

Figura 1. Diagrama del régimen de tratamiento “tratar y extender”.

Régimen de Tratamiento Tratar y Extender
Indicadores de respuesta máxima en las inyecciones mensuales iniciales
1. Resolución completa del FSR y del FIR sin nueva hemorragia retiniana.
2. Ninguna reducción adicional de FSR o FIR en el TCO por lo menos dos visitas consecutivas en ausencia de nueva hemorragia retiniana.
3. Ningún aplanamiento adicional de los DER seroso o vascularizado
4. Ninguna mejoría adicional en la AVMC, en su definición de respuesta máxima.

FSR; Fluido subretinal, FIR: fluido intrarregional, TCO: Tomografía Óptica coherente, DEPR: Desprendimiento del Epitelio pigmentario retinal, AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida

Tomado y modificado de referencia:

Freund KB1, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, Hoerauf H, Lanzetta P, Michels S, Mitchell P, Monés J, Regillo C, Tadayoni R, Talks J, Wolf S. 2015. Treat and extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations. Retina. 35(8):1489-506

Figura 2. Diagrama esquema tratar y extender (Continuación)

FASE DE EXTENSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Se basa en TCO y AVMC <input type="checkbox"/> AF o AVI: RAP o VCP <input type="checkbox"/> Extensión máxima 12 semanas.

Régimen de Tratamiento Tratar y Extender
Claves para ampliar fase de extension
1. Ausencia continúa FIR o FSR 2 inyecciones consecutivas.
2. Estabilización Del FIR y/o FSR 2 inyecciones consecutivas.
3. No hemorragia.

FSR; Fluido subretinal , FIR: fluido intraretinal, TCO: Tomografía Óptica coherente, , AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida , RAP: Proliferación angiomasiosa intraretinal , VCP: Vasculopatía Polipoidea.

Tomado y modificado de referencia:

Freund KB1, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, Hoerauf H, Lanzetta P, Michels S, Mitchell P, Monés J, Regillo C, Tadayoni R, Talks J, Wolf S. 2015. Treat and extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations. Retina. 35(8):1489-506

En el esquema descrito, se realiza disminución o acortamiento del intervalo en una a dos semanas, en caso de recurrencia de la enfermedad neo vascular evidente, como leve acúmulo de líquido intra o subretiniano, o pérdida de agudeza visual menor de seis letras, o la presencia de hemorragias extrafoveales, incluso con agudeza visual estable. Si la recurrencia es severa, evidenciada como gran acúmulo de líquido a nivel retiniano o pérdida visual mayor de 6 letras, o hemorragias subfoveales, se debe individualizar el caso, buscar la causa y se sugiere retomar el régimen mensual de tratamiento (Figura3).

El estudio de elección para determinar si hay actividad neovascular, y usado en cada uno de los controles oftalmológicos, es la tomografía óptica coherente de mácula. Como segunda opción se encuentra la angiografía fluoresceínica, especialmente en caso de recurrencia de la enfermedad, dudas de escape a pesar de tener TCO en parámetros de normalidad o investigación de pérdida de visión inexplicable.

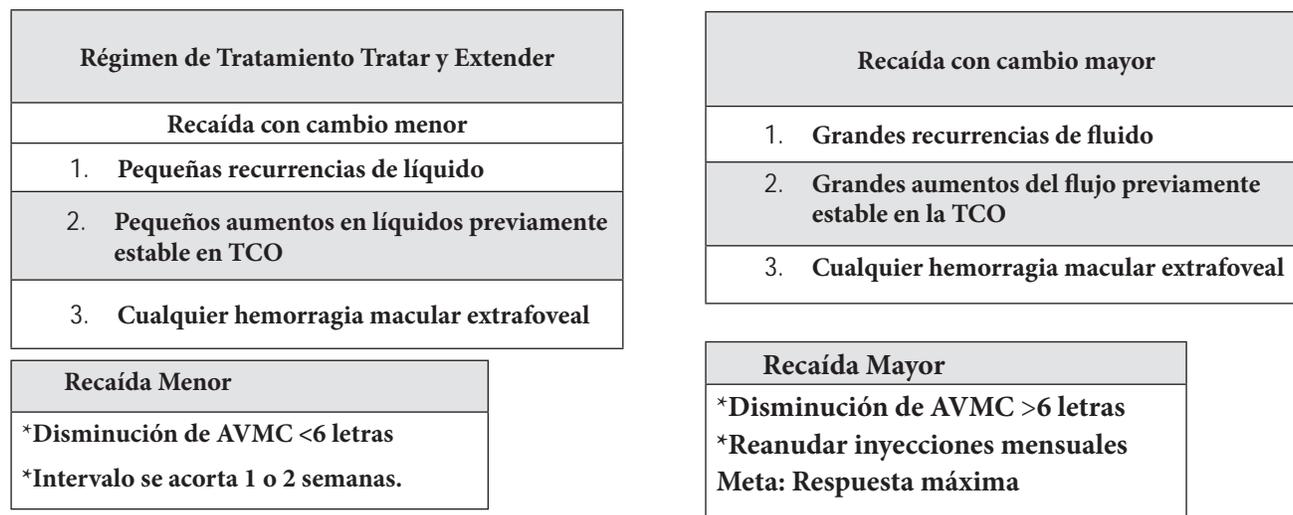
Actualmente en Colombia no existen datos de parte de las entidades gubernamentales en los que se referencie la situación del tratamiento de pacientes con DMRE húmeda y no se conoce si los esquemas de tratamiento

son llevados como lo sugiere la literatura. Con base en la actual limitación de acceso a terapias anti-VEGF en nuestro país puede pensarse que las posibles estadísticas sean muy similares a aquellas reportadas en los recientes estudios de vida real para el tratamiento de ésta enfermedad, en los que se demuestra que los pacientes están subtratados con menos dosis de las ideales para llegar a conservar la visión y prevenir la ceguera.¹³

Edema macular diabético

La Diabetes Mellitus (DM) se considera en la actualidad una epidemia mundial. La RD es una complicación microvascular que afecta a una de cada tres personas con DM (14). Es la tercera causa de ceguera irreversible en el mundo, pero la primera en personas en edad productiva en países en vías de desarrollo (15). Específicamente en Colombia, se ha determinado que la prevalencia de diabetes es de 7,2 %, estadísticas determinadas por la CEPAL (Comisión Económica para América Latina - OMS) y corroborada por la Encuesta Nacional de Salud 2017 (16). Conociendo que al menos el 12 % de los pacientes diabéticos van a tener EMD, se estima que hay una población de 425 879 personas con la enfermedad.

Figura 3. Diagrama esquema tratar y extender (Continuación).



FSR; Fluido subretinal, FIR: fluido intraretinal, TCO: Tomografía Óptica coherente, AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida,

Tomado y modificado de referencia:
 Freund KB1, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, Hoerauf H, Lanzetta P, Michels S, Mitchell P, Monés J, Regillo C, Tadayoni R, Talks J, Wolf S. 2015. Treat and extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations. Retina. 35(8):1489-506

Estas estadísticas reafirman la importancia de los estudios epidemiológicos para orientar el manejo más adecuado en los pacientes con DM y compromiso retiniano.

Muchos estudios han demostrado que más allá del manejo del edema macular (EM) con medidas locales, es igual de importante el óptimo control de la glucemia, de la presión arterial (PA) y del manejo de lípidos, para evitar las complicaciones retinianas surgidas de esta descompensación sistémica. En regiones como EEUU, Australia, Europa y Asia, el 34,6 % de la población con DM tiene algún grado de RD y el 10,2 % tienen amenaza de pérdida visual por esta complicación^{14,17}. Es importante notar que no existen estudios epidemiológicos en Colombia que ilustren la realidad del problema en la población de nuestros pacientes; esto se constituye en una gran limitación para el desarrollo de programas costo-efectivos en el manejo de los pacientes diabéticos.

Sin embargo en el 2016 el ministerio de salud de Colombia reporto en el Análisis de la Situación visual en salud convenio 519 de 2015 el incremento de la retinopatía diabética de un año a otro, reportando una prevalencia de 12,86 por cada 100.000 habitantes en el 2009 y de 19,76 en 2014. Al desagregar la información por sexo, se tuvo una prevalencia estimada para las mujeres de 10,41/100.000 en el 2009 y 19,51 en 2014, presentando un aumento de 9,1/100.000 en los seis años analizados. Por otro lado, en los hombres se reporta una prevalencia de 9,20/100.000 en el 2009 y 16,06 en 2014, con un incremento de 6,86 por cada 100.000 habitantes en los seis años.¹⁸

El informe del último barómetro reporta 415 millones de personas con DM en el mundo, en 2015, que llegarán a 642 millones para el 2040.¹⁹ Para Sudamérica y América Central, esto representa 29,6 millones para el 2015, con proyección de 48,8 millones en el 2040. En Colombia se entrevistaron 134 pacientes con diabetes, de los cuales el 28 % tenían RD, y un 12 % tenían EMD. El 25 % de los pacientes (1 de cada 4) no cree que su enfermedad esté bien controlada.

Curiosamente, refirieron estar cinco veces más preocupados por la pérdida de la visión que por otras complicaciones de la diabetes. Sin embargo, el 10 % de los pacientes jamás consultaron con su médico sobre las implicaciones visuales de la diabetes. Se identificaron tres barreras importantes en el adecuado

control de la RD y del EMD: 1) Tiempo: el 53 % de los pacientes identificaron los largos tiempos de espera para obtener una cita como una barrera; 2) Ubicación geográfica: el 35% de los pacientes expresaron que los sitios de atención se encontraban muy lejos de su hogar; y 3) Costos: El 13 % de los pacientes expresaron que los exámenes oftalmológicos eran muy costosos.²⁰

Los datos anteriormente referidos son de importancia capital en el contexto del presente documento; la propuesta y consenso debe ir más allá de diseñar un protocolo de manejo farmacológico basado en hallazgos anatómicos (TCO y fondo de ojo) y resultados visuales.

En la actualidad, el manejo del paciente diabético en Colombia se puede definir como un manejo “fragmentado”; es decir, generalmente, los pacientes son remitidos por internistas, endocrinólogos, oftalmólogos generales u optómetras. Al retinólogo únicamente es remitido por pérdida de visión importante porque amerita valoración especializada. Generalmente el cuadro clínico está muy avanzado y bien podría destinarse un mayor porcentaje de los recursos a educación y prevención, buscando mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes, que les permita acudir más tempranamente a consulta, antes de que se presente daño irreversible en la retina, así como usualmente se hace con el daño renal, cardíaco y de otros órganos blanco.²¹⁻²⁴

Evidencia del manejo actual del edema macular diabético

Cuando se revisan los artículos y las guías de manejo del EMD, los esquemas son similares a los mencionados, ratificando la importancia de la clasificación de la retinopatía diabética.

En este sentido, se toman como ejemplo las guías del International Council of Ophthalmology (ICO), (Tabla 3). Con base en esa clasificación, la decisión de referir el paciente al oftalmólogo puede definirse en situaciones de elevados recursos disponibles o en el caso de cursos intermedios o limitados.¹⁴

Varios esquemas terapéuticos se han generado según el estado de la retinopatía diabética, pero todos tienen en común un primer punto, la optimización del manejo sistémico. Se insiste mucho en el control de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como parámetro

Tabla 3. Clasificación Internacional de retinopatía diabética (RD) y edema macular diabético (EMD).

Retinopatía Diabética Hallazgos observables en la Oftalmoscopia dilatada	
No aparente RD	Sin anormalidades
RD Leve no proliferativa	Solo microaneurismas
RD moderada no proliferativa	Microneurimas y otros signos(p.ej. Hemorragia en punto y en mancha, exudados duros, exudados algodonosos), pero menos severas que en RD severa no proliferativa
RD severa no proliferativa	RD moderada no proliferativa con cualquiera de los siguientes hallazgos: *Hemorragias intraretinales(≥ 20 en cada cuadrante) *Arrosamiento venoso (en 2 cuadrantes) *Anormalidades microvasculares intraretinales, y *Sin signos de retinopatía proliferativa
RD proliferativa	RD severa no proliferativa y uno o más de los siguientes hallazgos: Neovascularización Hemorragia vítrea/preretinal
Edema Macular Diabético Hallazgos observables en la oftalmoscopia dilatada	
sin EMD	sin engrosamiento de la retina ni exudados duros en la mácula
Edema Macular Difuso	Engrosamiento retinal de la mácula que compromete más allá de la zona central macular de 1mm de diámetro.
Edema Macular Focal	Engrosamiento retinal en la mácula que compromete la zona macular de 1mm de diámetro.

Tomado y modificado de ICO International Council of Ophthalmology | Guidelines for Diabetic Eye Care. Copyright © ICO January 2017.

de un buen manejo de la glucemia. En efecto, el barómetro resalta la importancia del descenso de la HbA1c: Descender un 1% representa un 37 % menos de complicaciones micro vasculares, un 43 % menos de amputación o afección severa de los vasos, un 21% menos de muertes relacionadas con la DM, un 14% menos de infarto de miocardio y un 12% menos de ictus cerebrales.²⁵ En otras palabras, el control sistémico representa el pilar del manejo de los pacientes con daño retiniano por DM. En diabetes el factor que desencadena el VEGF es la isquemia, generada a su vez por el daño microvascular secundario a la hiperglucemia sostenida y factores asociados (HTA, dislipidemia, etc.).

Manejo de la RD/EMD en Colombia.

En el escenario ideal, el primer objetivo es mejorar las condiciones sistémicas: procurar tener una HbA1c con valores alrededor del 7 %, control adecuado de tensión arterial y lípidos. Si no hay RD, o si ésta es leve a moderada, se recomienda seguimiento clínico a intervalos definidos según guías del International Council of Ophthalmology (ICO). Cualquier paciente Diabético con o sin control adecuado de su enfermedad

puede coexistir con EMD, cuyo manejo se definirá más adelante. Si existe RD no proliferativa (RDNP) severa se recomienda seguimiento estrecho para vigilar el desarrollo de proliferación. Se debe considerar la panfotocoagulación (PFC) en pacientes con alto riesgo o pobre cumplimiento. Si hay RD proliferativa (RDP) se recomienda panfotocoagulación retiniana asociada con el uso de anti-VEGF^{26,27} El uso de la PFC es conocido desde los años 80, y desde 2006 los anti-VEGF entraron como parte del arsenal terapéutico.²⁸

En pacientes con EMD, la terapia de elección es el uso de anti-VEGF,²⁹⁻³³ como segunda alternativa se ha definido el uso de esteroides intravítreos, entre los que encuentra el implante intravítreo con liberación sostenida de dexametasona y la inyección de triamcinolona.³⁴ Cabe destacar que el láser no ha perdido su valor terapéutico y en nuestro medio sigue siendo una estrategia costo-efectiva muy útil. En este sentido se utiliza como coadyuvante láser en rejilla y láser focal.³⁵

En caso de retinopatía diabética proliferativa avanzada, hemorragia vítrea y desprendimiento traccional de retina, el paciente requerirá cirugía vitreoretiniana

En el manejo del paciente diabético, el éxito estriba en el manejo multidisciplinario. Si bien los anti-VEGF, los esteroides de depósito, el láser micropulsado y la cirugía se convierten en estrategias de control muchas veces efectivas, en tanto no se controle el proceso sistémico se seguirán presentando las alteraciones y las medidas locales perderán su efecto, haciendo de éste un tratamiento poco costo-efectivo, si se aborda desde la estrategia retiniana como manejo principal.

Oclusión venosa de la retina (OVR)

Tal y como se ha comentado en varios apartes en este documento, el VEGF tiene un papel muy importante en la patogénesis de varios trastornos retinianos con potencial riesgo de pérdida visual tal como las OVR, avalado por los resultados de los principales estudios clínicos.³⁷⁻⁴²

Rogers y col. reportan resultados muy globales en su estudio de prevalencia de OVR, que se presenta en aproximadamente 16.4 millones de personas y en los que la prevalencia estandarizada por edad y sexo fue de 5.2 por 1000 (IC95 % 4.40-5.99) para cualquier tipo de OVR, con mayor frecuencia entre hispanos;⁴³ por tanto, la RVO se considera una enfermedad crónica que requiere atención individualizada, centrada en las necesidades particulares del paciente y de la que debe hacerse un seguimiento riguroso para la adecuada valoración y evolución de la enfermedad.

En el EM secundario a las oclusiones venosas, el VEGF, al igual que otras citoquinas, también tiene un papel muy importante en su desarrollo con potencial riesgo de pérdida visual, avalado por los resultados de los principales estudios clínicos.³⁷⁻⁴² Sin embargo, los dos tipos de oclusiones venosas de la retina, de la vena central de la retina (OVCR) y venosa de rama (ORVR) son entidades diferentes en su patogénesis, curso natural y pronóstico visual y morfológico. El edema es mayor en la OVCR comparada con la ORVR.⁴⁴

Existen factores de riesgo, tanto locales como sistémicos, que deben tomarse en cuenta para mejorar su tratamiento por medicina interna. En caso de que no existan los factores de riesgo conocidos, de que se trate de pacientes jóvenes o de que la presentación sea bilateral, es ideal remitir a los pacientes para valoración por hematología y reumatología. Al momento del diagnóstico es importante realizar una angiografía fluoresceínica, siempre y cuando, las hemorragias

intrarretinianas lo permitan, para establecer el grado de isquemia, tanto macular como periférico, en las dos entidades. Es ideal continuar en el seguimiento con TCO para evaluar tanto el espesor retiniano como la presencia de la membrana limitante externa y de la zona elipsoide. Con estas dos últimas valoraciones, se puede establecer el pronóstico visual de los pacientes.

En la literatura se han propuesto diferentes algoritmos para el manejo adecuado de la OVR, en la intención de estandarizar el manejo de esta entidad con agentes anti-VEGF. Es bastante robusta la evidencia que sustenta que el uso de agentes anti-VEGF mejora sustancialmente los resultados en pacientes con esta enfermedad⁴⁵⁻⁴⁷ siempre y cuando iniciando el tratamiento con anti-VEGF lo más temprano posible. El retraso en recibir tratamiento por seis meses resultó en una pérdida de visión no recuperable.⁴⁵ Tanto ranibizumab como aflibercept han sido analizados en experimentos clínicos con pacientes con ORVR u OVCR, que fueron asignados al azar a una de dos dosis de cada medicamento.^{37, 38, 48} Después de seis meses, los que estaban en los brazos simulados de inyección fueron cruzados a un brazo de tratamiento con cada molécula. Si bien el tratamiento con cada anti-VEGF durante seis meses resultó en una reducción rápida del edema, este grupo tratado posteriormente no alcanzó las mismas ganancias visuales que los dos grupos tratados inicialmente con los medicamentos mencionados.

Otra opción para el manejo del EM asociado con OVR es el uso de esteroides intravítreos, bien con un implante intravítreo de liberación sostenida de dexametasona (cada 4 a 6 meses) o con la inyección intravítrea de triamcinolona^{49, 50} que modula la producción de citoquinas y factores de crecimiento. El motivo por el cual se consideran de segunda opción de tratamiento en algunos estudios clínicos es por los efectos secundarios locales como el glaucoma y la formación de cataratas.^{51, 52}

En nuestra experiencia, y con base en la disponibilidad y acceso de las terapias anti-VEGF, se considera la realización de tratamientos solos o combinados de anti-VEGF asociados con fotocoagulación láser, teniendo en cuenta los resultados de la angiografía fluoresceínica y TCO. El láser está indicado únicamente cuando el paciente presente neovascularización de la retina o glaucoma neovascular. Con las dificultades económicas actuales, no se desconocen los resultados

del estudio de Branch Vein Occlusion Study (BVOS) en el que se dispuso el láser para el tratamiento del EM OVRR en pacientes con agudeza visual menor de 20/40, con resultados favorables en comparación con no hacer tratamiento;⁵³ el láser podría ser tomado como de rescate, en caso de no disponer de las terapias anteriormente mencionados (anti-VEGF y esteroides).

Usualmente utilizamos tanto la estrategia PRN como tratar y extender de acuerdo a la respuesta. Campochiaro y col concluyen que después de la resolución del edema con terapia intravítrea antiangiogénica mensual de ranibizumab, en sujetos con ORVR, se mantuvieron los resultados visuales a los 15 meses de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativa entre los sujetos tratados con PRN y aquellos a los que se les aplicaron inyecciones mensuales.⁵⁴

Miopía Patológica

La miopía patológica se define como la presencia de ojos con un error de refracción de más de -6 dioptrías o una longitud axial de más de 26,5 mm y con cambios típicos en el fondo de ojo.⁵⁵ La miopía patológica es la causa más frecuente de neovascularización coroidea (NVC) en los jóvenes y la segunda causa más frecuente de degeneración macular relacionada con la edad en la población general.⁵⁶ La NVC es una complicación que puede llevar a una pérdida de visión central y ocurre en aproximadamente en 5,2 % a 10,2 % de los ojos altamente miopes.^{57, 58} La formación de NVC produce pérdida visual, lo que tiene un profundo impacto en la productividad, calidad de vida y expectativas de desempeño profesional en los jóvenes.⁵⁹ En general, existe el acuerdo de que los fármacos antiangiogénicos intravítreos son el tratamiento de primera línea para la NVC miópica, con buenos resultados funcionales y anatómicos a largo plazo.⁶⁰ La evidencia inicial se basó principalmente en estudios retrospectivos y experiencia clínica y se han publicado un número creciente de experimentos clínicos aleatorizados y varios se están realizando actualmente. Uno de estos experimentos fue el RADIANCE⁶¹ en el que se comparaba el ranibizumab intravítreo con la terapia fotodinámica con veteporfina (vTFD) y demostrando mejoría de la agudeza visual a los 12 meses en el brazo de tratamiento con ranibizumab. Otro estudio importante fue el MYRROR,⁶² en el que se comparó aflibercept con placebo. También demostrando mejoría de la agudeza visual al final del seguimiento. Se ha demostrado que la edad, la agudeza visual basal

mejor corregida, la localización de la NVC miópica, cambios degenerativos coriorretinianos preexistentes (lacquer cracks y atrofia coriorretiniana) y la terapia fotodinámica previa se correlacionan con el resultado visual después del tratamiento anti-VEGF para la NVC miópica.⁶³

DISCUSIÓN

Previamente hemos mencionado que de los tres fármacos anti-VEGF disponibles en Colombia (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab) sólo dos (aflibercept y ranibizumab) están aprobados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), institución adscrita al Ministerio de Salud y de la Protección Social para su uso en enfermedades de la retina (Tabla 1).

Igualmente hemos expuesto nuestras recomendaciones y experiencias con base en guías de tratamiento publicadas y la evidencia de vida real sobre el uso de éstos agentes para el tratamiento de las enfermedades descritas. En las figuras 1-3 muestran el esquema reportado por Freund y colaboradores para degeneración macular relacionada a la edad húmeda que en nuestra opinión debe ser usado como base para el régimen de tratamiento de tratar y extender también en edema macular por retinopatía diabética y edema macular por oclusiones venosas.

Consideramos importante rescatar que tanto con cualquier clase de medicamentos o algoritmos de tratamiento como para cualquier paciente en particular, los diferentes agentes de una misma clase pueden tener una eficacia variable o perfiles de efectos secundarios. Esto nos invita a considerar la importancia clínica que representa la valoración adecuada de los resultados pos tratamiento, pero, sobre todo la selección cuidadosa para determinar el agente y esquema más apropiado en la intención de tratar a un paciente. Si bien existen recomendaciones y guías de tratamiento, los protocolos en el manejo individualizado y la exposición de estas experiencias de vida real se hacen necesarios, ya que no todos los pacientes ni todas las enfermedades de la retina responden de igual forma a cada agente.

En los apartes anteriores se ha expuesto la evidencia reportada y en algunos casos, la evidencia de uso local en el manejo de pacientes y subgrupos de pacientes con aspectos y características clínicas particulares;

cualquier recomendación sobre tratar a subgrupos de pacientes de la misma manera, no tiene fundamento en la evidencia reportada y publicada.^{33, 64}

En los estudios cabeza a cabeza en los que se han comparado los tres agentes anti-VEGF para el manejo del EMD, se demostró que después de uno y dos años de tratamiento hubo respuestas diferenciales a los diferentes fármacos. Los factores diferenciales entre los 3 Anti-VEGF se observan en la respuesta terapéutica (AV y CRT) además del uso concomitante de láser: Aunque a los dos años de seguimiento el resultado en espesor retiniano central es similar en los tres fármacos, también es claro que en el primer año, y especialmente en los 6 primeros meses, bevacizumab tuvo menor efecto que los otros dos fármacos, y requirió de mayor uso de láser. En el grupo de pacientes de peor agudeza visual basal, y que no recibieron láser, la respuesta en disminución del espesor retinal central fue más evidente con aflibercept (-209 micras) que con bevacizumab (-144 micras) y ranibizumab (-153 micras).⁶⁵ En EMD se busca alcanzar la máxima respuesta en el menor tiempo posible. Para efectos de mejorar el pronóstico visual al exponer por menor tiempo a los fotorreceptores a los factores oxidativos generados en el edema macular, los AntiVEGF que generan respuesta terapéuticas adecuada durante el primer año y se mantienen en el segundo año, deberán ser considerados por el efecto costo efectivo que esto genera a largo plazo.

No existe un tratamiento único para todas las enfermedades de la retina. Los diversos paradigmas de tratamiento para diferentes enfermedades son complejos y variables en el tiempo que se obtienen resultados satisfactorios.

Es por ello que el objetivo de exposición de éste documento va en la línea de compartir la evaluación de esta literatura sobre el tratamiento para cada condición clínica en particular y en la intención de proporcionar orientación sobre los criterios de elegibilidad de los pacientes, las pautas para iniciar el tratamiento, las directrices para la realización del tratamiento, por ejemplo los intervalos y dosis del anti-VEGF, el seguimiento y la vigilancia farmacológica necesarios para guiar la terapia y establecer criterios para la continuación y la interrupción de la terapia; pues es importante modificar o interrumpir el tratamiento si no se está obteniendo la respuesta esperada.

En algunos estudios y experiencia clínica reportada se han identificado problemas significativos en relación con la composición y el almacenamiento de bevacizumab, lo que plantea serias preocupaciones acerca de su seguridad en caso de uso generalizado. El riesgo de un evento adverso o de una complicación devastadora, como la inflamación ocular aguda o la endoftalmatitis se incrementa cuando un fármaco se vuelve a utilizar y se usa de una manera no indicada por el fabricante.^{66, 67}

Son varios los reportes en los que se evidencian y comparan la tasa de eventos adversos oculares graves como inflamación intraocular severa en pacientes en tratamiento fuera de indicación con bevacizumab⁶⁷ u otras complicaciones vasculares, tanto oculares como sistémicas y que deben ser consideradas al seleccionar esta modalidad de tratamiento, con el fin de reducir la rara posibilidad de eventos devastadores que puedan llevar a la ceguera e incluso a la muerte, situación que potencialmente puede presentarse con cualquiera de los tres Anti-VEGF, pero que tendría una connotación más compleja si llegara a ocurrir con el uso de un medicamento considerado off-label.

La comunidad de oftalmólogos debe estar consciente de las posibles complicaciones vasculares sistémicas que involucran el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, los riñones y los pulmones.^{66, 67} En este mismo sentido, diferentes sociedades oftalmológicas internacionales y diferentes Instituciones regulatorias han alertado sobre brotes de eventos adversos oculares graves en pacientes tratados con bevacizumab^{65, 70-74} y advierten que la tasa de notificación y reporte de eventos adversos espontáneos subestiman el riesgo del uso de un agente que no se ha formulado con este fin. Los episodios de inflamación severa y eventos adversos descritos pueden ocurrir debido a impurezas que pueden tolerarse por vía intravenosa, pero no en el ojo.^{73, 74} Es muy importante resaltar que la administración de bevacizumab en los principales estudios clínicos se realizó mediante el uso de un solo vial para cada inyección y en condiciones estrictas de preparación y protocolo de ensayo. Cada lote de bevacizumab re envasado se sometió a pruebas de esterilidad, pureza y potencia⁶⁶ limitando la capacidad para generalizar conclusiones de seguridad de estos experimentos a las prácticas de preparar diluciones y alícuotas de cada vial en la práctica de vida real.

La legislación Colombiana no es clara en este sentido: Después de los estudios realizados por IETS (Instituto de Estudios Tecnológicos en Salud) en torno al bevacizumab, el Ministerio de Salud consideró la autorización de uso del bevacizumab para DMRE tipo húmeda solamente. Sin embargo, cuando se lee el documento del radicado # 201624002244491, con fecha 01-12-2016, tiene un párrafo que debe tener nuestra atención: “Cabe recalcar que toda prescripción por fuera del uso aprobado por registro sanitario es responsabilidad del Médico tratante, y cómo tal los establecen los artículos 12 y 13 de la ley 23 de 1981, los cuales rezan...”. En otras palabras, si decidimos tratar otras patologías diferentes a MNVC con bevacizumab, debemos tener consentimientos informados exclusivos que aclaren al paciente que el uso sigue siendo off-Label en todas las entidades, incluyendo MNVC húmeda, además de EMD y OVCR/ORV. El hecho de que el Ministerio haya incluido este medicamento en el listado UNIRS (usos no incluidos es registro sanitario), no le confiere el carácter de un medicamento aprobado para DMRE húmedo, simplemente sigue siendo off-label, pero “reconocido” por el ministerio para esta indicación. Aún queda pendiente que INVIMA aclare cómo se va a manejar el fraccionamiento del medicamento, y si al llenar el MIPRES (aplicativo de MIN Salud sobre Mi prescripción), al escoger la opción “ampolla”, despacharán una ampolla entera del medicamento sin fraccionar, o “ampolla”, se refiere a una dosis fraccionada en un sitio autorizado y avalado por INVIMA. Como se puede entender, existen aún vacíos jurídicos muy grandes que exponen a los retinólogos cuando deciden utilizar bevacizumab como terapia, vacíos que deben aclararse en conjunto con el INVIMA y el Ministerio de Salud a fin de ofrecer seguridad tanto a los retinólogos en el ejercicio de su profesión, como a los pacientes cuando se les garantice una sistema de fraccionamiento que cumpla las Buenas Prácticas de Manufactura.

Esta situación amerita un estudio más profundo de la realidad actual en lo que concierne a la -hasta ahora- llamada autonomía médica, y que esperamos trabajar y publicar a la mayor brevedad desde la Asociación Colombiana de Retina y Vítreo - ACOREV.

Es necesario entonces presentar y apoyar la necesidad de un programa para asegurar el manejo, almacenamiento y distribución apropiados de bevacizumab para disminuir el riesgo de contaminación. Los especialistas clínicos y los pacientes requieren

transparencia y responsabilidad en cuanto al manejo adecuado y uso fuera de indicación, que debe ser supervisado y monitorizado según las consideraciones del sistema y políticas de salud en Colombia. El aseguramiento de la calidad y los procedimientos de vigilancia farmacológica tendrían que incluir la biodisponibilidad, la potencia, la esterilidad y las pruebas de pureza. Este programa también debe incluir la capacidad de medir y monitorear los resultados de los pacientes y los eventos adversos.

Es oportuno mencionar que las limitaciones rígidas que necesariamente son utilizadas en los experimentos clínicos no necesariamente son aplicables en la práctica clínica del mundo real, pues no siempre es posible adherirse a los tiempos y esquemas rigurosos de las guías y algoritmos de tratamiento. Muchos factores influyen en la capacidad de los pacientes para programar y asistir a las citas, acceso a la terapia anti-VEGF indicada y acceso a los tratamientos para las comorbilidades. Los oftalmólogos necesitan la flexibilidad para ofrecer regímenes de tratamiento que considere las características individuales del paciente y sus circunstancias particulares y que reflejen una base de evidencia en constante evolución. Es por tanto una invitación a exponer y compartir la experiencia local sobre los protocolos manejados en nuestra práctica clínica como evidencia de vida real en el tratamiento de enfermedades de la retina.

CONCLUSIÓN

Los autores de este documento reconocen que para las diferentes opciones terapéuticas anti-VEGF actualmente disponibles en Colombia existe evidencia suficientemente robusta en lo que se refiere a su uso en el tratamiento de las enfermedades de la retina. Las características de nuestra población, así como las características de atención médica y manejo interdisciplinario de los pacientes, unido a las características particulares de nuestro sistema de salud y acceso a terapias anti-VEGF, hacen que sea necesario entablar un diálogo sostenido para el desarrollo de un marco científico y clínicamente sólido para el uso de estas terapias en nuestro país.

Es fundamental reconocer que la eficacia y la seguridad en el uso de las terapias anti-VEGF son de suma importancia cuando se trata de proporcionar una atención verdaderamente centrada en el paciente.

El trabajo conjunto planteado desde una plataforma en la que se aproveche el trabajo en colaboración y poder exponer y compartir la experiencia de vida real, tal y como se ha abordado en el presente documento, permitirá atender necesidades insatisfechas y cubrir brechas que apunten hacia garantizar el acceso a la terapia adecuada, en el momento adecuado, con la necesidad de farmacovigilancia de las terapias disponibles y ajustados a la realidad de las consideraciones de costo para el paciente y las instituciones.

Es importante destacar que al presente, y con base en los objetivos de los programas de salud establecidos y en curso en nuestro país, las recomendaciones presentadas en este documento, que reúnen evidencia sólida disponible y la mejor experiencia colectiva de los especialistas, contribuyen como argumento para la valoración y evolución de guías y algoritmos de tratamiento, específicamente en las enfermedades de la retina en la que las terapias anti- VEGF están indicadas y recomendadas.

REFERENCIAS

- Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. septiembre de 2017;5(9):e888-97.
- Bayer Innovación. Pérdida de la visión, principal causa de discapacidad en edad avanzada. 2015;4:15 <https://bayerinnovacion.wordpress.com/2015/04/13/perdida-de-la-vision-principal-causa-de-discapacidad-en-edad-avanzada/>
- Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new? *Pharmacological Research*. enero de 2016;103:253-69.
- Campochiaro PA, Aiello LP, Rosenfeld PJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Treatment of Retinal Disease. *Ophthalmology*. octubre de 2016;123(10):S78-88.
- Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, et al. Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015:1-13.
- Zhang Y, Han Q, Ru Y, Bo Q, Wei R. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: from molecular characterization to update on clinical application. *Drug Design, Development and Therapy*. julio de 2015;3413.
- Consultas registros sanitarios INVIMA. 2016;4:14 Available: <https://www.invima.gov.co/consultas-registros-sanitarios.html>
- Han F, Chen, Han F. Profile of ranibizumab: efficacy and safety for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. julio de 2012;343.
- Rodríguez JR, Posso H, Abdala CA, Vergara O, Varón C. Prevalencia y Factores de riesgo en degeneración macular relacionada con la edad en Colombia. *Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología*. 2009, 42:117-127.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. febrero de 2014;2(2):e106-16.
- The Angiogenesis Foundation 2012. *Advocating for Improved Treatment and Outcomes for Wet Age-Related Macular Degeneration*. One Broadway, 14th Floor, Cambridge, Massachusetts 02142 USA 617.401.2779. Available: https://www.angio.org/wp-content/uploads/2013/10/AMD_Final_Report_2012.pdf
- Freund KB, Korobelnik J-F, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina*. agosto de 2015;35(8):1489-506.
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. febrero de 2015;99(2):220-6.
- ICO International Council of Ophthalmology | Guidelines for Diabetic Eye Care. Copyright © ICO January 2017. Available: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
- Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. marzo de 2017;40(3):412-8.
- Colombia, editor. Encuesta nacional de salud 2007: resultados nacionales. 1ra. edición. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, República de Colombia; 2009. 342 p.
- Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Various Ethnic Groups: A Worldwide Perspective. *Survey of Ophthalmology*. julio de 2012;57(4):347-70.
- Gaviria A, Ruiz F, Davila C, Burgos G, Osorio E, Watson G, Silva JC, Suanca A, Arciniegas L. Análisis de la Situación visual en salud convenio 519 de 2015. Available: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/asis-salud-visual-colombia-2016.pdf>
- DR Barometer. 2017. The Diabetic Retinopathy Barometer Report: Global Findings. International Federation on Ageing. Toronto, ON. Canada.
- DR Barometer. 2017. The Diabetic Retinopathy Barometer Report: Colombia. International Federation on Ageing. Toronto, ON. Canadá.
- Riccardi G, Vaccaro O, Rivellesse A, Romano G, Cambri V, Rubba P, et al. Association between retinopathy and impaired peripheral arterial circulation in insulin-dependent diabetic patients. *Arteriosclerosis*. octubre de 1988;8(5):509-14.
- El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, Moharram OA, Kangave D. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol*. 2001;24(1):1-11.

23. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic Retinopathy Predicts All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Both Type 1 and 2 Diabetes: Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2011;34(5):1238-44.
24. Nguyen-Khoa B-A, Goehring EL, Werther W, Fung AE, Do DV, Apte RS, et al. Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmology* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 16 de mayo de 2018];12(1). Disponible en: <http://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2415-12-11>
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 de agosto de 2000;321(7258):405-12.
26. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. julio de 1981;88(7):583-600.
27. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: relationship of adverse treatment effects to retinopathy severity. *Diabetic retinopathy study report no. 5. Dev Ophthalmol*. 1981;2:248-61.
28. Stewart MW. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports* [Internet]. agosto de 2014 [citado 16 de mayo de 2018];14(8). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-014-0510-4>
29. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 1 de noviembre de 2010;33(11):2399-405.
30. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study. *Ophthalmology*. abril de 2011;118(4):615-25.
31. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. abril de 2012;119(4):789-801.
32. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. noviembre de 2014;121(11):2247-54.
33. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. junio de 2016;123(6):1351-9.
34. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. junio de 2010;117(6):1064-1077.e35.
35. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. diciembre de 1985;103(12):1796-806.
36. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye*. junio de 2015;29(6):721
37. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. junio de 2010;117(6):1102-1112.e1.
38. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. junio de 2010;117(6):1124-1133.e1.
39. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. febrero de 2016;123(2):330-6.
40. Ogura Y, Roider J, Korobelnik J-F, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 18-Month Results of the Phase 3 GALILEO Study. *American Journal of Ophthalmology*. noviembre de 2014;158(5):1032-1038.e2.
41. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. julio de 2014;121(7):1414-1420.e1.
42. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, Rubio RG. Predictive Value in Retinal Vein Occlusions of Early Versus Late or Incomplete Ranibizumab Response Defined by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. mayo de 2013;120(5):1057-63.
43. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. febrero de 2010;117(2):313-319.e1.
44. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Implication of VEGF as a Critical Stimulator. *Molecular Therapy*. abril de 2008;16(4):791-9.
45. Berger AR, Cruess AF, Altomare F, Chaudhary V, Colleaux K, Greve M, et al. Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica*. 12 de junio de 2015;234(1):6-25.
46. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. octubre de 2011;118(10):2041-9.
47. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. agosto de 2011;118(8):1594-602.
48. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. mayo de 2012;119(5):1024-32.

49. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *British Journal of Ophthalmology*. julio de 2015;99(7):954-
50. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Hartnett ME, et al. Baseline Predictors of Visual Acuity and Retinal Thickness Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion: Standard Care versus CORTicosteroid for REtinal Vein Occlusion Study Report 10. *Ophthalmology*. febrero de 2011;118(2):345-52.
51. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. diciembre de 2011;118(12):2453-60.
52. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. junio de 2010;117(6):1134-1146.e3.
53. Iacat-Bernard AG, Coscas G, Zourhani A, Soubrane G, Souied EH. Steroids and Macular Edema from Retinal Vein Occlusion. *European Journal of Ophthalmology*. noviembre de 2011;21(6_suppl):37-44.
54. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 15 de septiembre de 1984;98(3):271-82.
55. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, et al. Monthly Versus As-Needed Ranibizumab Injections in Patients with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. diciembre de 2014;121(12):2432-42.
56. Neelam K, Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Lai TYY, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Progress in Retinal and Eye Research*. septiembre de 2012;31(5):495-525.
57. Yetik H, Guzel H, Ozkan S. Structural features of attached retina in rhegmatogenous retinal detachments. *Retina (Philadelphia, Pa)*. febrero de 2004;24(1):63-8.
58. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1992;12(2):127-33.
59. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and Disease Burden of Pathologic Myopia and Myopic Choroidal Neovascularization: An Evidence-Based Systematic Review. *American Journal of Ophthalmology*. enero de 2014;157(1):9-25.e12.
60. Yoon JU, Kim YM, Lee SJ, Byun YJ, Koh HJ. Prognostic factors for visual outcome after intravitreal anti-VEGF injection for naive myopic choroidal neovascularization. *Retina (Philadelphia, Pa)*. mayo de 2012;32(5):949-55.
61. Lai TYY, Luk FOJ, Lee GKY, Lam DSC. Long-term outcome of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with bevacizumab or ranibizumab as primary treatment for subfoveal myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. julio de 2012;26(7):1004-11.
62. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. marzo de 2014;121(3):682-692.e2.
63. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik J-F, Vittori R, Li T, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. junio de 2015;122(6):1220-7.
64. Qureshi F, Saeed MU, Kamal A. Primary intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularisation. *Semin Ophthalmol*. marzo de 2011;26(2):52-4.
65. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, Wells JA, Ayala AR, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 1 de diciembre de 2016;134(12).
66. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 26 de marzo de 2015;372(13):1193-203.
67. Berger A, Sharma S. Severe intraocular inflammation/endophthalmitis Following off-label treatment with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology Scientific Update*. Toronto 2009. Available: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.631.4913&rep=rep1&type=pdf>
68. Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, Hollands S, Brissette A. Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Can J Ophthalmol*. junio de 2012;47(3):275-9.
69. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)*. julio de 2013;27(7):787-94.
70. Azmeah AM. Ocular and Systemic Vascular Adverse Events Following Intravitreal Bevacizumab Injection. *J Ophthalmol & Vis Sci*. 2016; 1(1): 1004.69.
71. Fielden M, Nelson B, Kherani A. Acute intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab - a large cluster of cases. *Acta Ophthalmol*. diciembre de 2011;89(8):e664-665.
72. Hall R, et al. Incidence of ocular complications following intravitreal Bevacizumab (Avastin®) injections. Paper presented at: 72nd Annual Meeting of the Canadian Ophthalmological Society; June 22, 2009; Toronto, Ontario. Abstract 1434.
73. Holland S, et al. Outbreak of acute intraocular inflammation after Bevacizumab intravitreal injection: An epidemiological investigation. Paper Presented at: 72nd Annual Meeting of the Canadian Ophthalmological Society; June 22, 2009; Toronto, Ontario. Abstract 1444.
74. Orozco-Hernández A, Ortega-Larrocea X, Sánchez-Bermúdez G, García-Aguirre G, Cantón VM, Velez-Montoya R. Acute sterile endophthalmitis following intravitreal bevacizumab: case series. *Clin*



Optical coherence tomography angiography: a new diagnostic tool.

Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica

Autores: Erika Vallejo Mesa, MD¹, Héctor Fernando Gómez Goyeneche, MD, ME²,
Luz Catherine Martínez Malo, MD³

- 1 Médico oftalmóloga, fellow glaucoma Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central. Bogotá, DC
- 2 Médico Oftalmólogo especialista en Glaucoma Unidad médica Clínica del Country, Profesor titular Universidad Militar Nueva Granada, Profesor Emérito Hospital Militar Central, Bogotá, DC
- 3 Médico General. Unidad Médica Clínica del Country Bogotá, DC.

Contacto : Carrera 16 # 82-95 - Bogotá | Colombia, , e-mail: hfgomezgo@gmail.com, Tel: (57 1) 621-4621

Conflictos de interés

REFERENCIA: Vallejo E, Gomez HF, Martinez LC. Angiografía por tomografía de coherencia optica: una nueva herramienta diagnóstica. Rev SCO. 2018; 51(1): 63-71

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 28/03/2018

Aceptado: 06/05/2018

Palabras Claves:

Angiografía, Tomografía de coherencia óptica, OCT-A, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, nervio óptico, capa de fibras nerviosas retiniana.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura sobre angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), sus principales características y potenciales usos como herramienta diagnóstica en oftalmología.

Diseño del estudio: Revisión de la literatura.

Método: Búsqueda de la literatura electrónica en PUBMED, Scopus y Google Scholar.

Conclusión: La tomografía de coherencia óptica (OCT) ha revolucionado el manejo tanto de la patología retiniana como el diagnóstico del glaucoma. La angiografía por OCT (OCT-A), es una técnica de no contacto, no invasiva que utiliza múltiples algoritmos para la detección del flujo sanguíneo permitiendo

la visualización en alta resolución de imágenes angiográficas volumétricas de la retina. Esta revisión, resalta las características diferenciales existentes entre los distintos métodos de angiografía disponibles en la actualidad y realiza una revisión de la literatura disponible sobre sus aplicaciones como: retinopatía diabética (RD), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), oclusiones vasculares retinianas (OVR) y glaucoma.

Keywords:

Optical coherence tomography angiography, glaucoma, fluorescein angiography, Optic coherence tomography, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, optic nerve, nerve fiber layer.

A B S T R A C T

Purpose: To perform a review of the available literature on angiography by optical coherence tomography (OCT-A) its main characteristics and potential uses as a diagnostic tool in ophthalmology.

Study Design: Literature Review.

Method: A literature search was made in PUBMED, Scopus and Google Scholar.

Conclusion: Optical coherence tomography (OCT) has transformed the approach to diagnosis and management of retinal pathology and glaucoma. Recently this technology has also been the object of constant improvement, therefore OCT (OCT-A) angiography can now be performed, which is a non-invasive technique that uses multiple algorithms of flow detection allowing the visualization of volumetric images of the retina. The differential characteristics existing between the angiographic methods currently available are denoted below. A review of the available literature on the subject and its applications in ophthalmic pathologies of the retina such as: diabetic retinopathy (RD), age-related macular degeneration (AMD), retinal vascular occlusions (OVR), and glaucoma.

INTRODUCCIÓN

La evaluación de la vasculatura retiniana se realiza desde hace 50 años con diferentes técnicas, siendo la angiografía fluoresceínica (AF) el estándar de oro. Los fundamentos básicos de la angiografía con fluoresceína se basan en los principios de la luminiscencia y de la fluorescencia. El colorante utilizado es la fluoresceína sódica (hidrocarburo cristalino de color rojo anaranjado de bajo peso molecular), el cual se difunde con rapidez por la mayoría de los fluidos corporales, a través de la coriocapilaris y permite observar la vasculatura retiniana. El colorante absorbe la luz en el rango azul de longitudes de onda con un pico entre los 465 a 490nm y emite la luz entre los 500 y 600nm, la cual es detectada por la cámara de angiografía cuando se emplean los filtros de excitación y absorción. Las fotografías secuenciales tomadas en un lapso de tiempo corto (entre 10 segundos y 20 minutos) desde

el momento de la inyección del medio de contraste, (fluoresceína o indocianina verde) permiten evaluar los hallazgos de hiperfluorescencia, fugas de la fluoresceína o la presencia de hipofluorescencia gracias a lo cual permiten el diagnóstico y seguimiento de numerosas enfermedades vasculares y exudativas de la retina. Sin embargo, es un método invasivo y tiene numerosos efectos secundarios.¹⁻³

Las reacciones adversas a la inyección intravenosa de fluoresceína pueden ir de leves a graves. Las reacciones leves son aquellas que presentan efectos transitorios, que se resuelven por completo sin ningún tratamiento como son las náuseas y el vómito. Las reacciones moderadas requieren la intervención médica como la tromboflebitis, prurito, urticaria, síncope, fiebre, necrosis tisular local, desorientación, cambios de

humor y en su mayoría también se resuelven por completo. Por el contrario, las reacciones graves requieren manejo médico rápido y pueden tener una recuperación variable o resultan en ocasiones fatales como es el caso del edema laríngeo, broncoespasmo, anafilaxia, shock, infarto de miocardio, paro cardíaco y convulsiones. Es por eso las unidades de angiografía necesitan acceso rápido a la presencia de un anesmiólogo, disponer de personal idóneo y elementos como carro de paro, oxígeno, dispositivo bolsa-máscara y medicamentos especiales.⁴⁻⁶

Estas reacciones indeseables y limitaciones han llevado a investigar y desarrollar otro tipo de tecnologías. La principal ventaja de la OCT-A es que es un método no invasivo, no usa medio de contraste y por eso no se presentan los efectos secundarios descritos. Otros dispositivos para evaluar la vasculatura retiniana son el Doppler y la angiografía con verde de indocianina; sin embargo estas técnicas presentan inconvenientes ya sea por la poca precisión para evaluar las capas vasculares más profundas o porque no permiten la segmentación de la retina y mucho menos detectar el flujo en vasos pequeños.^{4,7-9} En la (Tabla 1) se describen

las principales diferencias entre la angiografía fluoresceínica y la OCT-A.

Fujimoto et. al, desarrollaron el prototipo inicial de la tomografía de coherencia óptica, mostrando que con esta nueva tecnología se podrían evaluar por medio de imágenes las microestructuras tisulares en seres humanos. A este hallazgo siguieron múltiples avances que llevaron a lograr una imagen in vivo de la retina; y en el 2001 se presenta una revolución con la aparición del OCT-DT (tomografía de coherencia óptica de dominio de tiempo) que generaba imágenes de 15 micras de resolución gracias a una rápida aceleración de 400 A-scans por segundo. En el 2006 se da otro gran paso con la OCT-DS (dominio espectral) que consta de una fuente de luz de 840 nm con la cual se pasa de 400 a 50.000 A-scans por segundo y pasa de una resolución axial de 15 micras a una de 3 a 10 micras.¹⁻³ Makita et al (2006) desarrollan los primeros angiogramas por OCT y para el 2011 Kim et al. desarrollan la OCT-A. En la actualidad ya se encuentran en el mercado seis equipos con esta tecnología. En la (Tabla 2) se señalan las principales características de los distintos OCT-A disponibles en el mercado.

Tabla 1. Principales diferencias entre la angiografía fluoresceínica y la OCT-A.

Característica	Angiografía fluoresceínica	Angiografía por OCT
Método	Invasiva	No invasiva
Tiempo de adquisición	10 a 15 minutos	6 segundos
Imagen	Bidimensional	Tridimensional
Medio de contraste	Fluoresceína	No
Evaluación de capas	solo muestra tres principales redes capilares (retina superficial, retina profunda y coriocapilar)	Segmentación de varias capas de la retina en plexos
Contraindicaciones	Paciente con insuficiencia renal, embarazadas, historia de alergia a la fluoresceína	No tiene
Ventana de tiempo para toma del examen	Si debido a que está limitada a la duración del flujo del colorante	No está limitada por el tiempo

Tabla 2. Principales características de los distintos OCT-A disponibles en el mercado.

	Nidek Angio Scan	AngioVue	Angio eXpert	Triton OCT	Spectralis OCT	AngioPlex
Exploracion por segundo	53,000	70,000	70,000	100,000	85,000	68,000
Eye Tracking	Si	No		No	Si	Si
Algoritmo de analisis	OMAG modificado	SSADA	No datos sobre algoritmo	OCTARA	Amplitud decorrelacion	OMAG
Fuente de luz	880 nm	840 nm	855 nm	1050 nm	870 nm	840 nm
Segmentacion	Permite evaluar plexo Superficial, profund, retina externa y coriocalpilar	Permite evaluar plexo Superficial, profund, retina externa y coriocalpilar	Permite evaluar plexo Superficial, profundo (no coroides)	Permite evaluar plexo Superficial, profund, retina externa y coriocalpilar	Permite evaluar plexo Superficial, profund, retina externa y coriocalpilar	Permite evaluar plexo Superficial, profund, retina externa y coriocalpilar
Area de imagen	3x3 mm, 6x6 mm, 9x9 mm scans plus 12x9 mm	3x3 mm 4.5x4.5 mm, 6x6 mm and 8x8 mm OCT angiograma	3x3 to 8x8 mm OCT	3.0x3.0 mm, 4.5x4.5 mm, 6.0x6.0 mm, Mosaico de 12 x 9 mm	30°x30°, 20°x20°, 15°x15°	3x3 mm, 6x6 mm OCT (angiograma 8x8 mm and 12x12 mm)
Tiempo adquisicion de imagen	40 segundos	3 segundos	3 segundos		Modo rápido: 19 milisegundos Modo alta resolución: 38 milisegundos	3.8 segundos

*(OMAG) Microangiografía óptica basada en OCT, (SSADA) la angiografía de decorrelación de amplitud de espectro dividido, el análisis de la angiografía OCT (OCTARA) Analisis de radio angiografico por OCT.

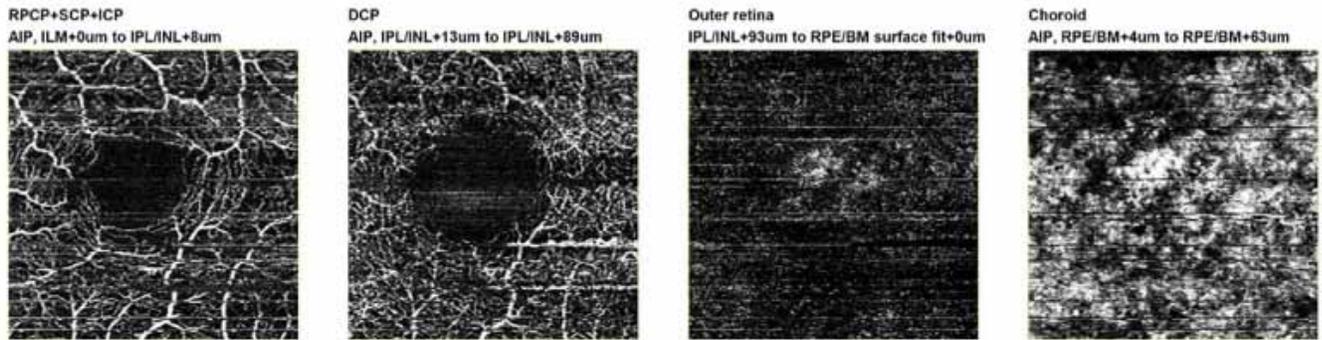
A diferencia de la AF; la OCT-A tiene la capacidad de crear imágenes gracias a la detección del movimiento de la sangre en los vasos sanguíneos, esto se logra por medio de la suma de múltiples A-scan que forman imágenes B-scan de la retina; luego de la sobre posición de numerosos B-scan obtenidos secuencialmente en la misma localización se genera la imagen volumétrica de la OCT-A. El espectro de ondas OCT se divide en muchas bandas estrechas, con las que luego gracias a diferentes algoritmos se calcula la decorrelación de amplitud de reflectancia en un solo lugar. Esto nos permite visualizar en alta resolución las tres

dimensiones de la vasculatura retiniana, incluyendo pequeños vasos.^{1,3-8}

Con el OCT-A podemos evaluar 4 capas vasculares: (Figura 1)

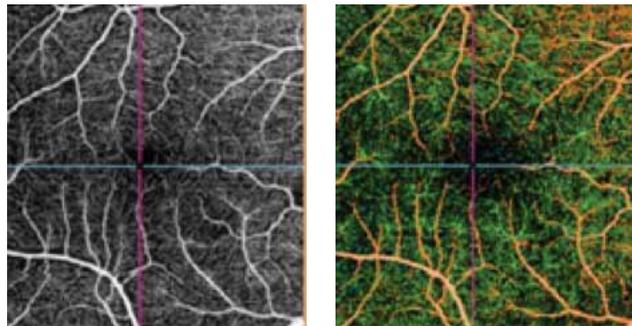
1. Red vascular superficial (capa de células ganglionares y de fibras nerviosas)
2. Red vascular profunda (capilares en medio de las capas plexiforme interna y externa)
3. Retina externa (fotorreceptores, no tiene vasos, pero hay índices de perfusión)
4. Coriocalpilaris.

Figura 1. Capa superficial, capa profunda, retina externa y coroides en angiografía por OCT, Equipo NIDEK Advance RS-3000.



Algunos instrumentos permiten dar codificación de color a cada una de las capas retinianas para obtener información adicional y delimitar mejor la profundidad de las alteraciones. (Figura 2)

Figura 2. Angiografía por OCT (AngioPlex) Interfaz retino-coroidea de área macular y codificación de color de la misma imagen (Fotografía tomada de Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) Principles and Applications. CPD in Australia, TBA in New Zealand, 30 January 2017)



Desventajas

Todavía no se conocen las indicaciones precisas para el uso de angiografía por OCT, ni tampoco todos los alcances de esta nueva tecnología. Algunas de las principales limitaciones que presenta son: el tiempo de captura de la imagen es todavía largo (3 a 6 segundos) lo cual genera artefactos en las imágenes por movimientos oculares, parpadeo o movimientos del paciente; el campo de visualización de la OCT-A es limitado al polo posterior, la sombra de los vasos superficiales más grandes genera artefactos al evaluar capas más profundas. El hecho de que no reporta extravasaciones (fugas en el lenguaje de la AF), no permite ver desprendimientos serosos así como tampoco detecta áreas donde el flujo sanguíneo es muy lento como pólipos o algunos micro aneurismas. ^{1,3,6,10}

OCT-A en enfermedades retinianas

Numerosos reportes describen la evaluación de patologías como la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), las oclusiones vasculares retinianas (OVR), retinopatía diabética (RD) y otras alteraciones vasculares. ¹⁻³

En la DMRE la OCT-A permite evaluar alteraciones en la densidad vascular a nivel de la coriocapilaris e identificar membranas neovasculares. (Figura 4). En las oclusiones de vena o arteria de retina, se evidencian áreas de no perfusión, las cuales suelen ser más frecuentes en la región más profunda del plexo superficial, permite identificar áreas de atrofia retiniana, dilatación vascular, shunts vasculares y edema intrarretiniano. (Figura 5)

En la retinopatía diabética se ha demostrado presencia de microaneurismas, áreas de no perfusión e incluso edema macular, sin embargo, el hecho de que las dilataciones vasculares tengan bajo flujo sanguíneo las hace más difícil de detectar. (Figura 6)

Figura 3. Artefacto de parpadeo y movimiento en angio OCT.

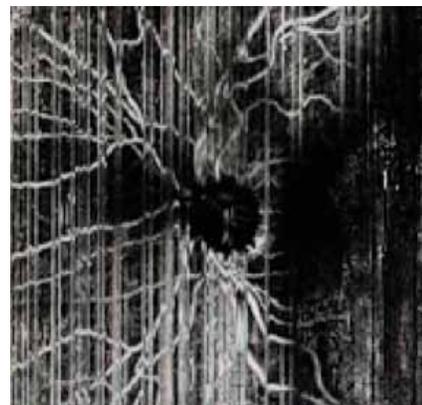


Figura 4. Angiografía por OCT que muestra neovascularización en plexo profundo parafoveal, correspondiente a una degeneración macular relacionada con la edad.

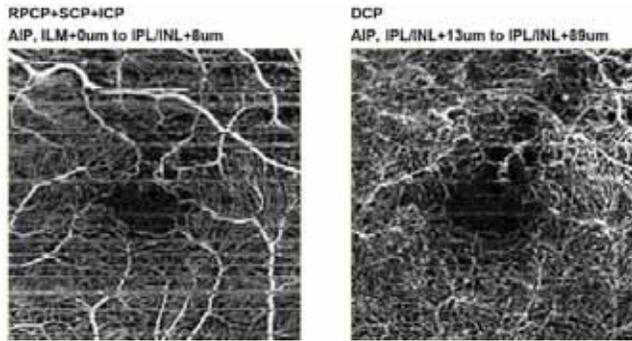


Figura 5. (a) foto color de oclusión de rama venosa superior de retina (b) angiografía por OCT del mismo paciente que muestra oclusión de rama venosa de retina con áreas de no perfusión.

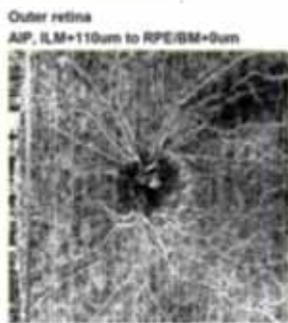
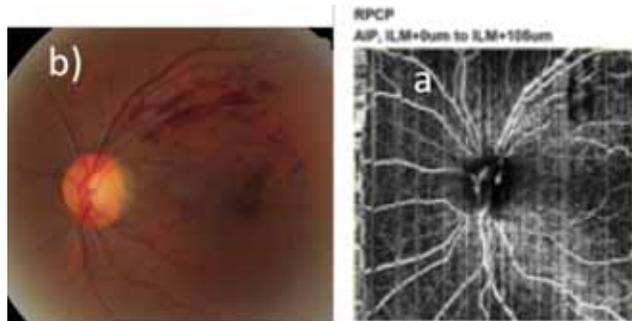
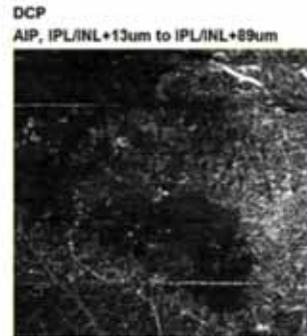
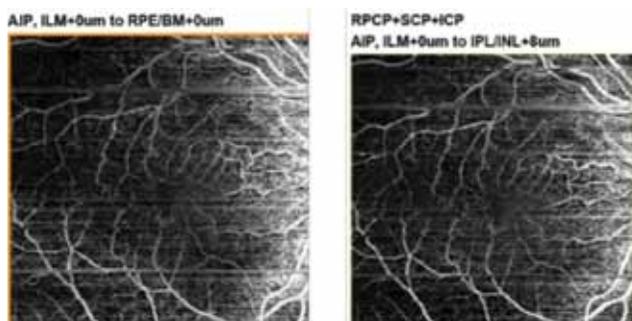


Figura 6. Angiografía por OCT que muestra área de no perfusión supero temporal y múltiples microaneurisma y hemorragias maculares, los cuales se observan en plexos superficiales y profundos en paciente con retinopatía diabética.



OCT-A en GLAUCOMA

La OCT-A puede ser muy útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con glaucoma. Dentro de la fisiopatología de la enfermedad glaucomatosa la teoría vascular se basa en la premisa de que existen alteraciones de base en el flujo sanguíneo de la cabeza del disco óptico.¹¹⁻¹³ Es posible detectar entonces la densidad media de capilares en el disco, así como en el área peripapilar y macular en pacientes con glaucoma en comparación con personas sanas (Figura 7) (Figura 8).^{1,6,14-16}

Figura 7. Densidad vascular peripapilar en angiografía por OCT, rejilla permite evaluar hemicampo o por cuadrantes.

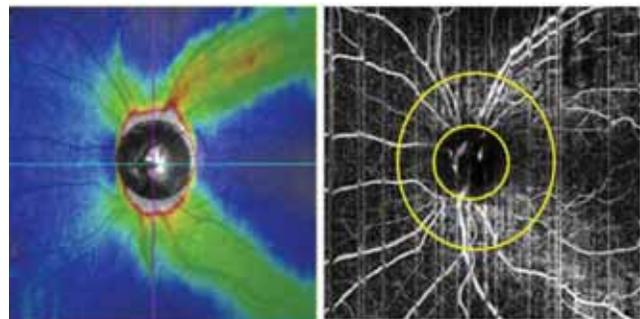
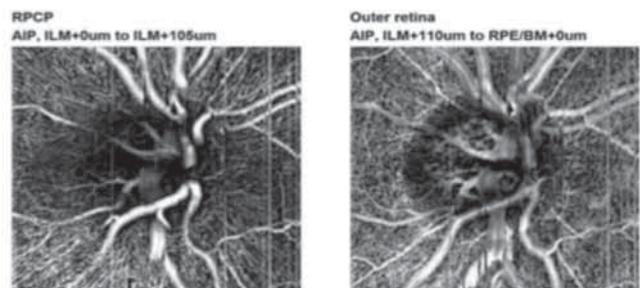
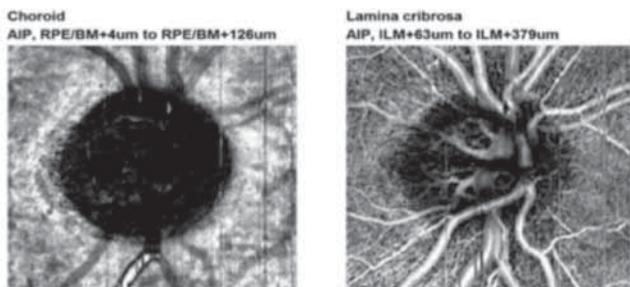


Figura 8. Angiografía por OCT del disco óptico.





ali Jia et al evaluaron el flujo a nivel de la cabeza del nervio óptico en pacientes con patología glaucomatosa preperimétrica vs pacientes sanos, mediante un nuevo algoritmo llamado: angiografía de amplitud de decorrelación de espectro dividido (SSADA por sus siglas en inglés) por medio del cual, se logra la visualización de la microcirculación a nivel de la cabeza del disco óptico, a través de una división espectral de la imagen de coherencia inicial.¹⁷ La mayoría de trabajos revisados reportan una disminución variable de la densidad capilar según localización y grado de afección en pacientes con glaucoma en comparación con personas sanas. Se encontró que el área donde más se correlaciona el menor número de vasos y el mayor daño por glaucoma es en la región peripapilar.^{8,14,15} La densidad vascular media es registrada teniendo en cuenta que porcentaje del área evaluada corresponde a capilares; no solo se observa disminución de la densidad capilar, sino que también han encontrado que esta reducción es más marcada dependiendo del grado de la enfermedad, siendo menos notoria en pacientes con glaucoma pre perimétrico o leve y siendo mucho más notoria en pacientes con glaucomas avanzados.^{1,19-21} Se encuentran además diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de afectación vascular a nivel del disco óptico con respecto a la vasculatura total retiniana en pacientes con patología glaucomatosa preperimétrica; basándose en esto Yali et al, postulan la angiografía OCT como un método útil de detección temprana de la enfermedad y además como una herramienta para la evaluación del riesgo de progresión. Dentro de otros hallazgos, también se ha podido identificar disminución de la densidad capilar coroidea en pacientes con glaucoma.^{8,17,22,23}

Debido a que el glaucoma es una enfermedad que limita la capacidad funcional de las personas y su calidad de vida, varios estudios han evaluado la correlación de las alteraciones del campo visual (CV), con las alteraciones vasculares detectadas por OCT-A. Entre los resultados encontrados se evidencia que los defectos del campo visual se corresponden en muchos

pacientes con el área de alteraciones micro vasculares y no solo con estas, sino también con las áreas de pérdida de capa de fibras nerviosas. Es importante recalcar que no solo hay concordancia con las áreas de daño del CV, sino que también se reporta que esta disminución capilar en pacientes con glaucoma se correlaciona con la disminución de los parámetros de índices globales del CV, como son la desviación media (MD), la desviación estándar del patrón (PSD) y el índice de campo visual (VFI).^{8,9,14,20,22,24,25}

Aplicaciones y expectativas a futuro

A pesar de su corto tiempo de uso, la OCT-A ha generado una gran expectativa gracias a su capacidad para identificar alteraciones de flujo en las diferentes capas de la retina, ofreciendo cambios incluso previos a la aparición de algún daño clínicamente evidenciable en diversas patologías retinianas y coroideas. Sin embargo, como con toda nueva tecnología se hace necesario la validación del nivel de reproducibilidad que pueda proveer su información; por otra parte se han descrito una serie de limitaciones técnicas que deben ser solucionadas, como ampliar el campo de las tomas, disminuir el tiempo de toma del examen para prevenir o disminuir artefactos de movimiento y desarrollar nuevos algoritmos que mejoren la resolución de la imagen y la capacidad, para detectar cambios aún más sutiles. El swept OCT-A proporciona velocidades ultra altas 5 a 10 veces más rápidas que las actualmente disponibles en el mercado con la capacidad de escanear 400-kHz y permiten una más rápida adquisición de las imágenes, aumentar la resolución y ampliar el campo de visión a 12 x 12 mm. El uso de nuevos algoritmos como el variable interscan time analysis (VISTA) – permite la visualización de la velocidad del flujo y es especialmente valioso para evaluar enfermedades en las cuales la progresión está ligada al impedimento del flujo en lugar de la pérdida vascular.^{26,27}

CONCLUSIÓN

El OCT-A es una tecnología novedosa de no contacto, no invasiva, por medio de la cual se logra la visualización de imágenes en 3 dimensiones de las capas superficiales y profundas de la vasculatura de la retina. Es además una técnica segura ya que no necesita del uso de medios de contraste endovenoso, eliminando así la incidencia de reacciones adversas

Figura 9. (a) Angiografía por OCT muestra disminución de la densidad capilar inferior en plexo profundo parafoveal inferior. (b) campo visual del mismo paciente con disminución de la sensibilidad retiniana en hemisferio superior, respetando área central.

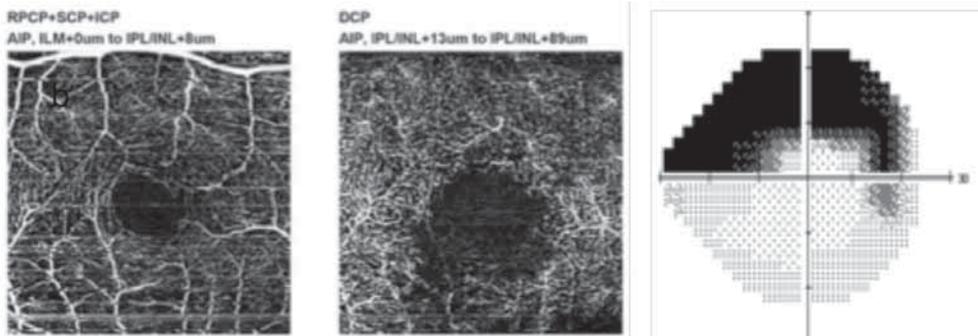
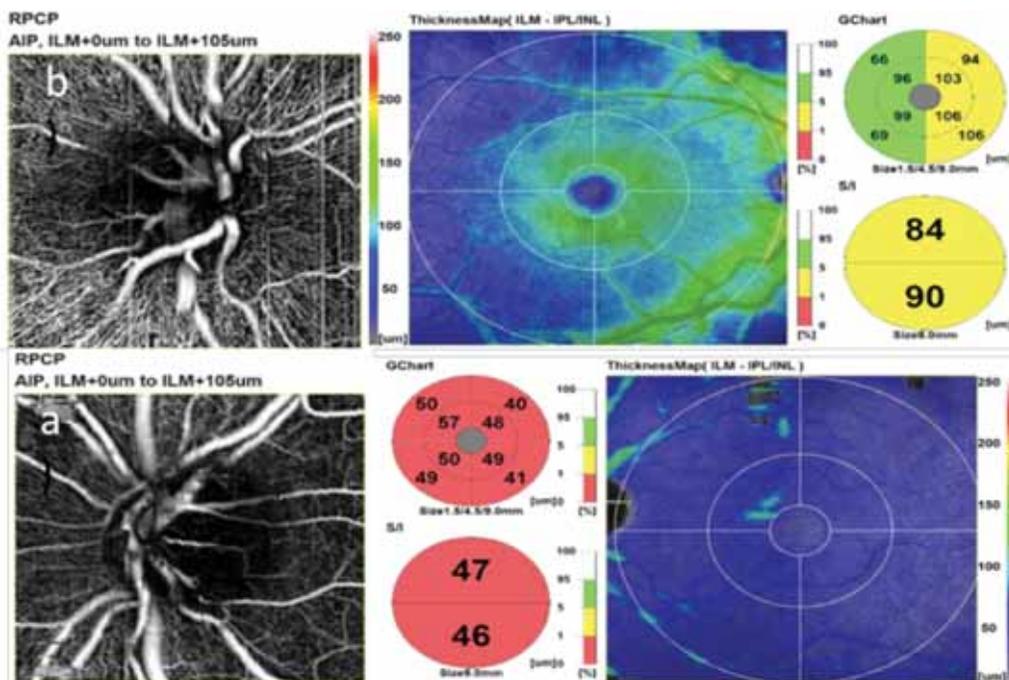


Figura 10. (a) Angiografía por OCT y OCT de macula del mismo paciente muestra densidad capilar peripapilar y grosor de capa de fibras nerviosas de ojo derecho dentro de límites normales. (b) exámenes del mismo paciente correspondientes al ojo izquierdo que muestran densidad capilar peripapilar y grosor de capa de fibras nerviosas disminuidas



potencialmente letales para los pacientes. Tiene también limitaciones y algunas desventajas. Esta revisión nos ha permitido ver el potencial de la OCT-A en la evaluación detallada de enfermedades oftalmológicas frecuentes tales como la retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada con la edad, la oclusión vascular y la patología glaucomatosa. Con la expectativa del advenimiento de corrección de errores y mejoras en esta nueva tecnología que constituye una gran promesa y sin duda una gran herramienta para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades retinianas.

*La gran mayoría de las imágenes en este artículo fueron obtenidas con el OCT-A de Nidek (RS-300 Advance) con una velocidad de 53000 escaneos por segundo, algoritmo de análisis OMAG modificado.

REFERENCIAS

1. Chalam K, Sambhav K. Optical coherence tomography Angiography in retinal diseases. J Ophthalmic Vis Res. 2016;11(1):84-92.
2. Lasave AF. Interpretación actual de la tomografía de coherencia óptica en el polo posterior. Arch Soc Esp Oftalmol.

- 2016;91(1):3-9.
3. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitreol.* 2015;1(1):5.
 4. Gao SS, Jia Y, Zhang M, Su JP, Liu G, Hwang TS, et al. Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):27-36.
 5. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:1-5.
 6. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography: A review. *Medicine.* 2016;95(41):e4907
 7. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, McClintic SM, Gao SS, Pennesi ME, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(18):E2395-402.
 8. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1322-32.
 9. Hee Suh M, Zangwill LM, Isabel Manalastas PC, Belghith A, Yarmohammadi A, Medeiros FA, et al. Deep Retinal Layer Microvasculature Dropout Detected by the Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2016 Dec;123(12):2509-2518.
 10. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45.
 11. Fan N, Wang P, Tang L, Liu X. Ocular Blood Flow and Normal Tension Glaucoma. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-7.
 12. Caprioli J, Coleman AL. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(5):704-12.
 13. Petrig BL, Riva CE, Hayreh SS, Goger D., Fujino N. Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(4):413-25.
 14. Mammo Z, Heisler M, Balaratnasingam C, Lee S, Yu DY, Mackenzie P, et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Radial Peripapillary Capillaries in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Normal Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2016;170:41-9.
 15. Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170476.
 16. Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan J Ophthalmol.* 2016;6(4):182-6.
 17. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Ophthalmol Vis Sci.* 2012;3(12):3127-37.
 18. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 133(9):1045-52.
 19. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2016;57(9):OCT451.
 20. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123(12):2498-508.
 21. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Reddy HB, Riyazuddin M, Dasari S, et al. Regional Comparisons of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:75-83.
 22. Banitt M. The choroid in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(2):125-9
 23. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45-50.
 24. Akagi T, Iida Y, Nakanishi H, Terada N, Morooka S, Yamada H, et al. Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:237-49.
 25. Suh MH, Zangwill LM, Manalastas PIC, Belghith A, Yarmohammadi A, Medeiros FA, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2309-17.
 26. Choi W, Moulton E. M, Waheed N. K, Adhi M, Lee B, Lu C. D, de Carlo T. E, Jayaraman V, Rosenfeld P. J, Duker J. S, and Fujimoto J. G. Ultrahigh-Speed, Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration with Geographic Atrophy. *Ophthalmology.* 2015 122(12):2532-44
 27. Moulton E, Choi W, Waheed NK, Adhi M, Lee B, Lu CD, Jayaraman V, Potsaid B, Rosenfeld PJ, Duker JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-speed swept-source OCT angiography in exudative AMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(6):496-505.



Visual outcomes and graft survival in pediatric patients underwent penetrating keratoplasty.

Resultados visuales y sobrevida de injerto obtenidos en una población pediátrica sometida a queratoplastia

Autores: Mario Osorio MD¹, Adriana Restrepo MD², Adriana Solano MD³, Diana Cifuentes MD²

- 1 Oftalmólogo, Supraespecialista en Córnea y Segmento Anterior. Servicio de Oftalmología, Hospital de San José. Profesor asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
Dirección: Calle 10 # 18-75. Teléfono (571) 3538000 extensión 141-167. e-mail: docosorio@gmail.com
- 2 Residente Oftalmología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José.
- 3 Oftalmóloga, Supraespecialista en Oftalmología Pediátrica y Estrabismo. Servicio de Oftalmología, Hospital de San José. Profesor asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Se declara que no existe ningún conflicto de interés.

REFERENCIA: Osorio M, Restrepo A, Solano A, Cifuentes D. Resultados visuales y sobrevida de injerto obtenidos en una población pediátrica sometida a queratoplastia. Rev SCO. 2018; 51(1): 72-78

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 01/03/2018

Aceptado: 06/05/2018

Palabras claves:

Queratoplastia, sobrevida de injerto, opacidades corneales congénitas, población pediátrica, ceguera infantil.

RESUMEN

Objetivo: Describir resultados visuales y complicaciones de una serie de casos de pacientes pediátricos a los que se les realizó queratoplastia penetrante en el Hospital de San José, en Bogotá, Colombia.

Diseño: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, serie de casos.

Método: Se evaluaron 14 ojos de 12 pacientes menores de 16 años a quienes se les realizó queratoplastia penetrante entre los años 1999-2014. Se hizo una revisión de la literatura sobre etiología, manejo quirúrgico, seguimiento y sobrevida de injerto.

Resultados: De los 14 ojos estudiados 8 ojos (57,1%) tenían patología congénita con injerto claro en 6 ojos (75%) entre los 3 y 9 meses, 3 ojos (21,4%) tenían etiología traumática, de estos, todos los injertos permanecieron claros en

un rango de 3 meses a 11 años y 3 ojos (21,4%) tenían leucomas, queratitis o inminencia de perforación, de estos el injerto permaneció claro entre los 3 y 18 meses. Se encontró una mejoría de visión en 8 de los ojos evaluados (57,1%). Las complicaciones encontradas en estos pacientes fueron: glaucoma en 5 ojos (35.7%), falla de injerto en 6 ojos (42.8%), rechazo endotelial en 7 ojos (50%) y desprendimiento de retina en 1 ojo (7.14%).

Conclusión: En el estudio, la mejoría visual fue ligeramente menor a la reportada en la literatura. Las complicaciones presentadas fueron principalmente rechazo endotelial y falla de injerto, lo que difiere de la literatura donde la catarata es la principal complicación.

Keywords:

Paediatric penetrating keratoplasty, corneal-graft survival, congenital corneal opacities, paediatric patients, child blindness.

A B S T R A C T

Purpose: To describe visual results and complications in a case series of paediatric patients who underwent penetrating keratoplasty at Hospital de San José in Bogotá, Colombia.

Design: Observational, descriptive and retrospective study, series of cases.

Method: 14 eyes of 12 patients under 16 years (2 months - 16 years) who underwent penetrating keratoplasty in Hospital de San Jose from 1999 to 2014 were evaluated. A literature review of etiology, surgical management, monitoring and graft survival of pediatric patients was done.

Results: Of the 14 eyes studied, 8 eyes (57.1%) had congenital pathology with clear graft in six eyes between 3 and 9 months, 3 eyes (21.4%) had traumatic aetiology, of these, all grafts remained clear in a range of 3 months to 11 years and 3 eyes (21.4%) had leucoma, keratitis or impending perforation, of these, the graft remained clear between 3 and 18 months. An improvement in vision was found in eight of the evaluated eyes (57.1%). The complications found in these patients were: glaucoma in 5 eyes (35.7%), graft failure in 6 eyes (42.8%), endothelial rejection in 7 eyes (50%) and retinal detachment in 1 eye (7.14%).

Conclusion: In our study, the visual improvement was slightly lower than that reported in the literature. The complications presented were mainly endothelial rejection and graft failure, which differs from the literature where cataract is the main complication.

INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XX el trasplante de córnea se consideraba un procedimiento impracticable y contraindicado en pacientes menores de 16 años. Con los avances en la técnica quirúrgica y el cuidado postoperatorio hoy en día se considera que esta cirugía se debe practicar en el momento oportuno para iniciar cuanto antes el manejo de ambliopía y evitar pérdida irreversible de la visión.^{1-4,17}

En general, el paciente pediátrico presenta retos quirúrgicos adicionales como son la baja rigidez escleral y el desplazamiento anterior del diafragma iridocristaliniano. Estos factores incrementan la posibilidad de defectos refractivos altos y de complicaciones intra operatorias. La poca colaboración para el examen oftalmológico hace más difícil el seguimiento y diagnóstico oportuno de condiciones como el rechazo del injerto corneal.⁶

Varios reportes indican que solo un 10% de los rechazos en niños son reversibles. Los factores de riesgo estadísticamente significativos que se asocian a falla de injerto en la población infantil son: trastornos de la superficie o de la lágrima, defecto epitelial persistente previo, úlcera corneal, vascularización superficial o profunda en el momento de la cirugía, membrana pupilar, cirugía combinada, queratoplastia repetida e inflamación postoperatoria persistente. También son factores de riesgo, aunque no tan significativos, las opacidades congénitas y edad temprana al momento del primer trasplante.^{2,5,13-14,16}

Las complicaciones luego de trasplante de córnea en niños incluyen: rechazo y falla de injerto, ambliopía, estrabismo, hemorragia coroidea expulsiva, pérdida inadvertida del cristalino, dehiscencia de la herida, infección, endoftalmitis, glaucoma, catarata, desprendimiento de retina, úlceras corneales, sinequias, uveítis con formación de membranas retrocorneales y abscesos relacionados con suturas.^{2,4,10-12,15}

El presente diseño y muestra pretende mostrar los resultados de agudeza visual, patologías asociadas, claridad del injerto corneal y complicaciones presentadas en un grupo de pacientes pediátricos a quienes se les practicó queratoplastia penetrante.

MÉTODO

Diseño y muestra

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo con revisión de historias clínicas de pacientes entre 1 mes y 18 años, a quienes se les realizó queratoplastia penetrante en el Hospital de San José entre los años 1999-2014, dando como resultado la evaluación de 14 ojos correspondientes a 12 pacientes. El seguimiento preoperatorio de los pacientes incluyó examen bajo anestesia general en los niños más jóvenes; evaluación con lámpara de hendidura, medición de presión intraocular, gonioscopia y oftalmoscopia indirecta si los medios eran claros y ecografía ocular si la opacidad corneana impedía ver detalles del segmento posterior. La visión fue tomada con tablas de Snellen, con letras o figuras según la edad y colaboración del paciente y en niños pre verbales con movimientos de seguimiento y fijación

Técnica quirúrgica

Todas las cirugías fueron realizadas por dos cirujanos de córnea bajo anestesia general, los tejidos donantes fueron obtenidos del Banco de Ojos Cobancol cumpliendo con parámetros de seguridad. El tejido donante se escogió haciendo énfasis en la mayor densidad posible de células endoteliales, con un recuento endotelial de 3000 cel/m² o más. Se escogieron donantes jóvenes, entre los 4 y 30 años y un tamaño de injerto entre 7mm y 8mm dependiendo del receptor. Respecto a la técnica de sutura, en todos los pacientes se practicó técnica con puntos separados de nylon 10-0, los cuales se retiraron de acuerdo con tablas de edad (Tabla 1.), o cuando fue necesario el retiro por aflojamiento de los puntos y en todos los casos se hizo trepanación con disparidad directa de 0.5 mm. Al finalizar el procedimiento se aplicó antibiótico tópico a todos los pacientes.

Tabla 1. Esquema para retiro de las suturas

EDAD PACIENTE	SEMANAS POP PARA RETIRO DE SUTURAS
1 año	< 5 semanas
2 años	Semana 6 – 7
3 años	Semana 8 – 10
4 – 6 años	Mes 3 – 4
7-10años	Mes 5 – 6
>10 años	Basado en topografía

Seguimiento

Con respecto al seguimiento postoperatorio todos los pacientes se manejaron con fluoroquinolonas de cuarta generación en forma tópica cada 4 horas durante tres semanas y prednisolona al 1% con reducción progresiva hasta cumplir doce meses. En un paciente se utilizó tacrolimus como inmunomodulador dado el alto riesgo de falla por injerto de córnea previo y queratitis por exposición. En tres pacientes se utilizó corticoide sistémico prequirúrgico y postquirúrgico aproximadamente por 3 meses por alto riesgo de falla.

El seguimiento realizado al día postoperatorio, luego semanalmente hasta completar el primer mes, luego cada mes hasta completar el año y luego cada 6 meses o anual, todos estos controles según evolución, en estos controles se valoró siempre la agudeza visual,

estado de injerto como estado de suturas, signos de rechazo o falla de injerto y presión intraocular. Una vez realizado el procedimiento y el estado del injerto permita una refracción bajo cicloplejia, se remitieron a los pacientes a consulta de oftalmología pediátrica para inicio de corrección de defectos refractivos y terapia para ambliopía de ser necesario. Las refracciones se realizaron de manera periódica hasta el retiro total de suturas e incluso tiempo después dependiendo de los controles.

Análisis estadístico

La descripción de las variables diagnóstico, grupo de edad y procedimientos asociados se realizó por medio de frecuencias absolutas y relativas, considerando como unidad de análisis el ojo. Las demás variables se presentan descritas para cada uno de los 14 ojos incluidos en esta serie. Esta información fue organizada y registrada en Excel 2011.

Tabla 2. Etiología por la que se realizó trasplante.

DIAGNOSTICO	n OJOS	%
Anomalía de Peters	5	35.71
Distrofia endotelial hereditaria congénita	3	21.43
Trauma o secuelas de trauma	3	21.43
Queratitis ulcerativa infecciosa	1	7.14
Leucoma secundario a queratitis por exposición	1	7.14
Inminencia perforación (Hidrops por queratocono)	1	7.14

Tabla 3. Edad a la cual se realizó trasplante.

EDAD	n OJOS (%)
<1 año	6 (42.86)
1 año – 5 años	2 (14.28)
6 años – 10 años	2 (14.28)
>10 años	4 (28.58)

RESULTADOS

Se encontró etiología congénita en 8 ojos (57.14%) y etiología adquirida en 6 ojos (42.86%) (Tabla 2). Se dividió la población a estudio en grupos de edad encontrando que el 42.86% tenían menos de 1 año en el momento de realizar el trasplante (Tabla 3). Como malformaciones asociadas se encontró: coloboma de iris en un ojo, microftalmos en dos ojos y megalocórnea en un ojo.

En algunos pacientes fue necesaria la realización de otros procedimientos en el mismo acto quirúrgico como sinequiolisis en 6 ojos (42.86%), iridectomía en 5 ojos (35.71%), en 2 ojos vitrectomía posterior (14.28%), en 3 ojos extracción extracapsular de cristalino (43%) y tarsorrafia en 1 ojo (7.14%). En 5 pacientes (35.7%) fue necesaria la realización de otros procedimientos en un segundo tiempo, como trasplante de membrana amniótica, capsulotomía posterior por opacidad de cápsula posterior, vitrectomía posterior por desprendimiento de retina y trabeculectomía por glaucoma secundario.

Se evidenció injerto claro a los 3 meses en 7 ojos (50%), de estos injertos claros el 57.14% se encontró en pacientes con diagnóstico de patología congénita (75% Anomalía de Peters), hubo falla de injerto en 6 ojos (42.85%), cinco de estas, secundarias a rechazo endotelial de injerto y una debido a queratitis por exposición. En el grupo de anomalías congénitas se encontró injerto claro en 2 ojos (25%) a los 3 meses, 1 ojo (12.5%) a los 4 meses, 1 ojo (12.5%) a los 6 meses, 2 ojos (25%) a los 9 meses sin embargo se perdió seguimiento de estos pacientes por lo que no se conoce el estado actual del injerto. De los pacientes a quienes si se les ha podido continuar valoraciones, un ojo presenta injerto claro a los 21 meses y otro a los 39 meses (Figura 1 y 2). En los pacientes de causa traumática todos los injertos estuvieron claros hasta la última valoración (Gráfica 1).

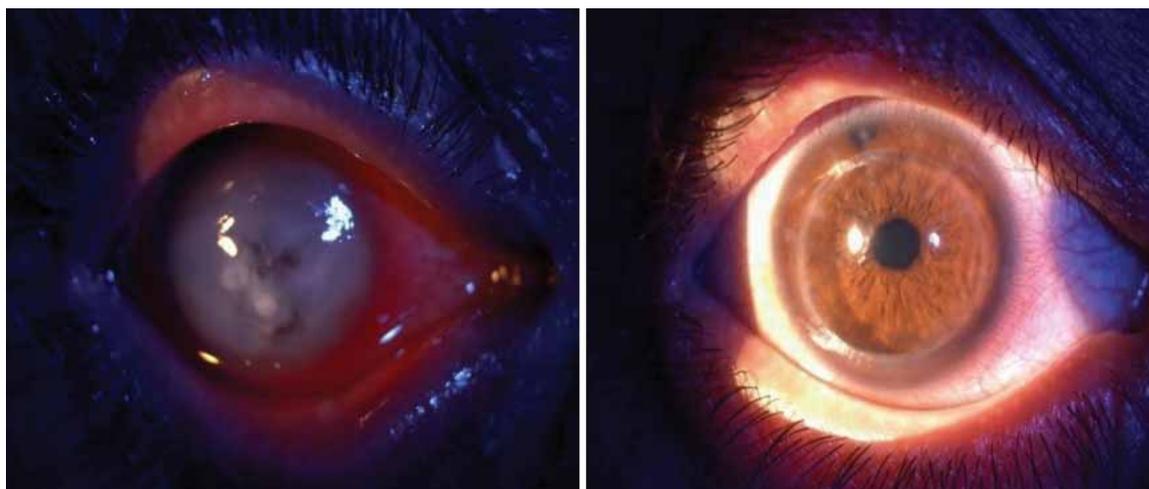
Las complicaciones encontradas en la población estudiada fueron glaucoma en 5 ojos (35.7%) uno de ellos requiriendo trabeculectomía, falla de injerto en 6 ojos (42.8%), rechazo endotelial en 7 ojos (50%) y desprendimiento de retina en 1 ojo (7.14%) el cual requirió vitrectomía posterior sin embargo sin recuperación visual.

El manejo de ambliopía se realizó con oclusión y anteojos en dos pacientes y en cuatro pacientes se

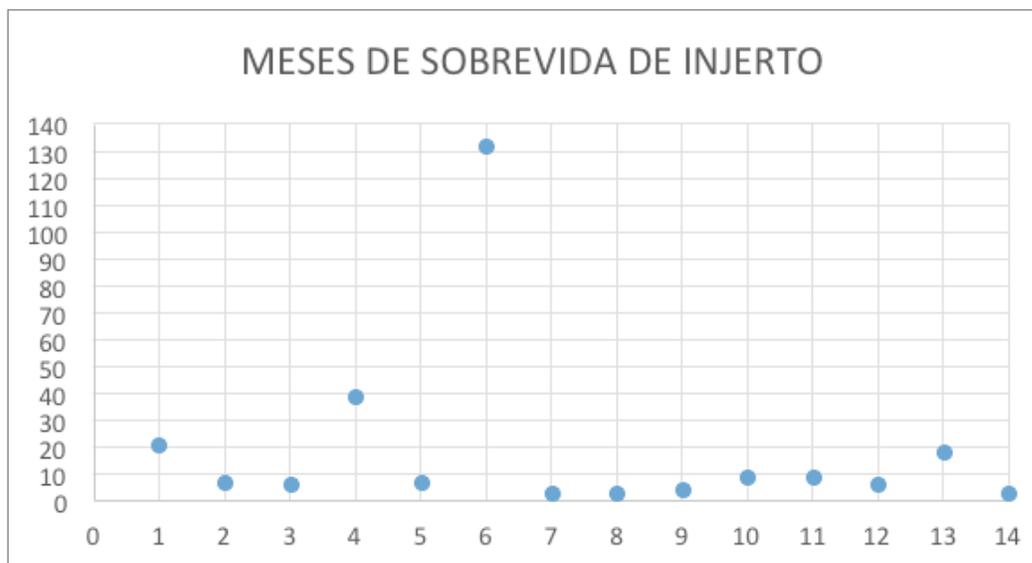
Figura 1. POP paciente con Anomalía de Peters. Injerto claro 1 año 9 meses.



Figura 2. Pre y postquirúrgico de paciente con inminencia de perforación corneal. 1 año 6 meses.



Gráfica 1. Número de caso y meses de sobrevida de injerto.



prescribió el uso de anteojos sin oclusión ya que se encontraban fuera de edad de ampliación. En los pacientes restantes no se requirió manejo refractivo.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una mejoría visual ligeramente menor a la reportada en la literatura (Tabla 4) esto podría estar relacionado con la temprana edad de los pacientes lo que dificulta su valoración objetiva. También se evidenció una mayor sobrevida del injerto corneal en las patologías traumáticas y menor en las opacidades corneales congénitas, siendo en este grupo, la anomalía de Peters, la patología en que mejores resultados se obtuvo, comparado con estudios previos realizados como el de Dana et al⁹ donde las patologías congénitas tuvieron altísimos porcentajes de rechazo.

Al igual que en el estudio de Patel HY⁹, McClellan et al¹² y Hong JX et al¹⁸, se encontró que los mejores

resultados tanto visuales como de sobrevida de injerto se evidenciaron en pacientes con patologías no congénitas como queratocono, y que, pese a la supervivencia del injerto, lo más importante es la rehabilitación visual en esta población.

Similar al estudio realizado por Erlich et al⁷, la mejor agudeza visual se obtuvo en los grupos de etiología traumática o no congénita, igualmente, a mayor edad del paciente mejor toma de agudeza visual. Adicionalmente, también argumenta la importancia de la realización del trasplante de córnea en la población pediátrica ya que, aunque con mayores complicaciones, si se pueden obtener resultados exitosos tanto de sobrevida del injerto como en la recuperación visual.

Las complicaciones encontradas en la población estudiada fueron principalmente rechazo endotelial y falla de injerto similar a lo encontrado en el estudio de Yang LL et al²⁰, pero difiere de otros estudios donde las

Tabla 4. Descripción de casos (visión mejor corregida)

CASO	DIAGNOSTICO	EDAD QPP	VISION PRE QX	VISION POST QX
1	Anomalía de Peters	1 años 4 meses	Rechaza Luz	F-S-NM
2	Anomalía de Peters	10 meses	F-NS-NM	F-NS-NM
3	Trauma	6 años 3 meses	CD 3mts	20/400
4	Anomalía de Peters	11 meses	F-NS-NM	F-S-M?
5	Leucoma secundario a queratitis por exposición	2 años	F-NS-NM	F-NS-NM
6	Trauma	8 años	CD 2mts	20/400
7	Secuelas de trauma	16 años	CD 20cm	20/70
8	Anomalía de Peters	3 meses	Rechaza Luz	NPL
9	Distrofia endotelial hereditaria congénita	12 años	CD 1mt	CD 3mt
10	Distrofia endotelial hereditaria congénita	7 meses	F-S-M	F-S-M
11	Distrofia endotelial hereditaria congénita	7 meses	F-S-M	F-S-M
12	Anomalía de Peters	2 meses	Rechaza Luz	Rechaza Luz
13	Queratitis inminencia de perforación	14 años	20/800	20/50
14	Queratitis ulcerativa	13 años	PL	CD10cm

F-S-M: fija-sigue-mantiene. CD: cuenta dedos PL: percepción de luz. NPL: no percepción de luz.

principales complicaciones fueron el desprendimiento de retina y la catarata como está reportando en el estudio del Emory Eye Center en Atlanta¹⁹ o glaucoma reportado por Zaidman GW et al²¹

No se encontraron estudios similares al presente respecto a variables y cantidad de ojos en población colombiana por lo que limita la comparación de variables y resultados, sin embargo si es importante recalcar que el presente estudio es una motivación para la realización de queratoplastia en pacientes pediátricos ya que con los avances en técnicas quirúrgicas y cuidados postoperatorios el índice de sobrevida de injerto ha aumentado, adicionalmente en nuestra población tenemos dificultades en la rehabilitación visual de estos pacientes y un manejo quirúrgico rápido y oportuno puede hacer la diferencia en la calidad de vida y posterior desempeño en la sociedad de estos pacientes.

Adicionalmente este estudio puede servir como referencia y para impulsar otros estudios similares en nuestra población. Como limitaciones se encontró que es un estudio retrospectivo con revisión de historias clínicas por lo que la información necesaria en algunos casos no pudo ser obtenida.

CONCLUSIÓN

La realización del trasplante de córnea en la población pediátrica tiene muchas más limitaciones y posibles complicaciones al compararlo con un trasplante en un adulto, desde el examen pre-quirúrgico, como también la realización del procedimiento y seguimiento post-operatorio. Adicionalmente, los episodios de rechazo no son fáciles de diagnosticar y tratar antes que se hagan irreversibles, sin embargo, se debe tener en cuenta que es la única opción que tienen estos pacientes para una posible mejoría de visión y que por su edad el momento de realización de cirugía es muy importante, además que se han encontrado en múltiples estudios una tasa de éxito razonable tanto de sobrevida de injerto como de mejoría visual.

Finalmente, la mayoría de estos pacientes se encuentran en edad de ambliopización por lo que el trasplante corneal se convierte en el pilar fundamental para la rehabilitación visual temprana la cual determina en gran medida la calidad de vida del paciente, su familia y puede llegar a tener un impacto social determinante.

REFERENCIAS

1. Leigh AG: Corneal grafting, Br J Clin Pract. 1958; 12: 329-332.
2. Krachmer JH, Mannis M, Holland E: Cornea, Volume III, Surgery of the Cornea and Conjunctiva 9 ed. St. Louis, Missouri. Mosby: 142: 1731-1756, 1997.
3. Hong Jia-xu, Xu Jian-jiang, Sheng Min-jie, Liu Yan and Zhu Li. Hong JX, Xu JJ, Sheng MJ, Liu Y, Zhu L. Pediatric penetrating keratoplasty in Shanghai: a retrospective multiple centre study from 2003 to 2007. Chin Med J. 2008;121(19):1911-4.
4. Singh G. Keratoplasty in children. Indian J Ophthalmol 1984;32:390-3.
5. Beauchamp GR: Pediatric keratoplasty: problems in management, J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1979; 16: 388-394.
6. Peralta J, Durlde A, Abelairas J, Sanchez E, Fernandez J. Actualización cirugía oftálmica pediátrica. Sociedad española de Oftalmología. Capítulo 3. 2000.
7. Erlich CM, Rootman DS, Morin JD: Corneal transplantation in infants, children and young adults: experience of the Toronto Hospital for Sick Children, 1979-88, Can J Ophthalmol 1991;26: 206-210.
8. Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, et al. The indications for and outcome in pediatric keratoplasty. A multicenter study. Ophthalmology. 1995;102(8):1129-38.
9. Patel HY, Ormonde S, Brookes NH, Moffatt LS, McGhee CN. The indications and outcome of paediatric corneal transplantation in New Zealand: 1991-2003. Br J Ophthalmol. 2005;89(4): 4048.
10. Frueh BE, Brown SI Transplantation of congenitally opaque corneas Br J Ophthalmol 1997;81:1064-1069
11. Brightbill F: Corneal Surgery Theory, Technique and Tissue, Third edition. 66: 526-536. 1999.
12. McClellan K, Lai T, Grigg J, Billson F. Penetrating keratoplasty in children: visual and graft outcome. Br J Ophthalmol. 2003;87(10):1212-1214.
13. American Academy of Ophthalmology. Enfermedades externas y Córnea. Sección 8, 22: 447-476. 2007-2008
14. Cowden JW. Penetrating keratoplasty in infants and children. Ophthalmology. 1990;97(3):324-8
15. Donshik PC, Cavanaugh HD, Boruchoff SA, Dohlman CH. Posterior subcapsular cataracts induced by topical corticosteroids following keratoplasty for keratoconus. Ann Ophthalmol. 1981;13(1):29-32..
16. Laibson PR, Waring GO: Disorders of the Cornea. In Nelson LB, Calhoun JH, Harley RD, editors: Pediatric ophthalmology, ed 3, Philadelphia, 1991.
17. Baker JD: Visual rehabilitation of aphakic children. II. Contact lenses, Surv Ophthalmol 1990; 34: 366-370.
18. Hong JX, Xu JJ, Sheng MJ, Liu Y, Zhu L. Pediatric penetrating keratoplasty in Shanghai: a retrospective multiple centre study from 2003 to 2007. Chin Med J. 2008 ;121(19):1911-4.
19. Yang LL, Lambert SR, Lynn MJ, Stulting RD. Long-term results of corneal graft survival in infants and children with Peters anomaly. Ophthalmology. 1999;106(4):833-48.
20. Yang LL, Lambert SR, Drews-Botsch C, Stulting RD. Long-term visual outcome of penetrating keratoplasty in infants and children with Peters anomaly. J AAPOS. 2009 Apr;13(2):175-80.
21. Zaidman GW, Flanagan JK, Furey CC. Long-term visual prognosis in children after corneal transplant surgery for Peters anomaly type I. Am J Ophthalmol. 2007;144(1):104-108.



Melanocytoma of optic disk associated with type 1 neurofibromatosis.
A case report

Melanocitoma del nervio óptico asociado a neurofibromatosis tipo 1. Reporte de caso

Autores: Mariela Lezama-Restrepo MD¹, Antonella Royero-Aleman MD¹, Roger Almanza-Benito Revollo MD²

- 1 Residente de tercer año de Oftalmología Universidad del Sinú. Clínica Oftalmológica de Cartagena. Cartagena, Colombia
- 2 Oftalmólogo. Especialista de Retina y Vítreo de RetinaCali. Departamento de Retina y vítreo. Clínica Oftalmológica de Cartagena. Docente del posgrado de Oftalmología de la Universidad Del Sinú. Cartagena, Colombia

Los autores no tienen intereses de propiedad intelectual o comercial.

REFERENCIA: Lezama M, Royero A, Almanza R. Melanocitoma del nervio óptico asociado a neurofibromatosis tipo 1. Reporte de caso. Rev SCO. 2018; 51(1): 79-85

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 19/12/2017

Aceptado: 08/05/2018

Palabras clave:

Melanocitoma del nervio óptico, neurofibromatosis tipo 1, melanoma coroideo, diagnóstico, tratamiento.

RESUMEN

Objetivo: Exponer las principales características clínicas de un paciente con melanocitoma del nervio óptico, asociado a neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen.

Diseño del estudio: Reporte de caso

Método: Se revisó la historia clínica y los reportes de ayuda diagn[osticas: Tomografía axial computarizada de orbitas simple y cerebral simple, ecografía ocular, campos visuales, Angiografía fluoresceínica, Tomografía óptica coherente de nervio óptico.

Resultados: Se presenta el caso clínico de un paciente de 78 años de edad, con neurofibromatosis tipo 1, quien manifiesta visión borrosa en ojo izquierdo. Se realiza diagnóstico de melanocitoma del nervio óptico, que se caracteriza por ser una lesión altamente pigmentada y de buen pronóstico, con posibilidad de transformación maligna. Generalmente no asociado con anomalías sistémicas. En la literatura actual no existe reporte de casos en los que se relacione a neurofibromatosis tipo 1.

Conclusión: Esta revisión se concentra en exponer las manifestaciones clínicas del melanocitoma del nervio óptico asociado a una enfermedad sistémica, a través de un caso clínico por primera vez reportado en Colombia así como a nivel mundial. La importancia de publicar este reporte es facilitar un diagnóstico precoz, basados en la carente evidencia que existe y así no sea una enfermedad subdiagnosticada.

Key Words:

Melanocytoma of optic disk, neurofibromatosis type 1, choroidal melanoma, diagnosis, treatment

ABSTRACT

Purpose: To present the main clinical characteristics of a patient with melanocytoma of the optic disk, associated with neurofibromatosis type 1 also known as Von Recklinghausen's Disease.

Study design: Case report

Method: Medical history and diagnostic studies were evaluated: Orbit and cerebral Computed tomography, visual fields, Fluorescein angiography and optic nerve tomography.

Results: We present the clinical case of a 78-year-old patient with neurofibromatosis type 1, who manifests blurred vision in the left eye. Diagnosis of melanocytoma of the optic disk is made, this is a highly pigmented lesion with a good prognosis, it has the possibility of malignant transformation. Generally, not associated with systemic abnormalities. In the current literature there is no report of cases in which it is related to neurofibromatosis type 1.

Conclusion: This case review focuses on exposing the clinical manifestations of optic nerve melanocytoma associated with a systemic disease, through a clinical case reported for the first time in Colombia as well as worldwide. The importance of publishing this report is to facilitate an early diagnosis, based on the lack of evidence that exists and that is not an underdiagnosed disease.

INTRODUCCIÓN

El melanocitoma del nervio óptico es una lesión altamente pigmentada y de buen pronóstico, que clásicamente compromete el nervio óptico. Es de vital importancia resaltar que existen lesiones de tipo maligno, como el melanoma primario maligno. Constituyéndose este uno de los diagnósticos diferenciales más importantes.¹

Inicialmente, para el año de 1960, estas lesiones de la cabeza del nervio óptico eran descritas erróneamente como tumores malignos (melanomas), sólo hasta 1962 Zimmerman y cols² las describieron por primera vez como tumores benignos, gracias a los hallazgos histopatológicos en una serie de ojos enucleados, permitiendo tener hoy un concepto más preciso.¹⁻³

El melanocitoma es una variante del nevus melanocítico uveal que compromete completa o parcialmente el disco óptico, y puede extenderse desde el borde de la papila a la coroides adyacente o retina neurosensorial, usualmente suelen localizarse en el área inferotemporal de la misma.³ Se cree que las células responsables de su origen son los melanocitos de la lámina cribrosa, que generalmente aparecen adyacente al disco óptico durante la embriogénesis.¹ Esta lesión suele ser frecuentemente unilateral, de color café oscuro a negro lo que implica una elevada hiperpigmentación, de bordes irregulares o plumosos, de crecimiento lento y en algunos casos puede comprometer las fibras nerviosas yuxtapapilares.^{4,7} Algunas veces asociado a un defecto pupilar aferente. Sin embargo la mayoría de ellos no produce discapacidad visual.

El melanocitoma del nervio óptico es un tumor benigno bien conocido no asociado hasta ahora con anomalías sistémicas, en tanto que la NF1 (Neurofibromatosis tipo 1), se ha relacionado con otras alteraciones oculares como los nódulos de Lisch, siendo el más común y en baja frecuencia, gliomas del nervio óptico, usualmente

localizados en la porción intraorbitaria del nervio óptico⁸, más no asociado con la presencia de este tumor. El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente con antecedente de neurofibromatosis tipo 1, y discutir la posible relación entre ambos.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Masculino de raza mestiza de 78 años, quien asiste a la consulta externa de nuestra institución por visión borrosa de lejos en ojo izquierdo (OI), sin antecedentes familiares de la enfermedad, antecedente de cirugía de catarata en ojo derecho (OD) y antecedentes familiares tiene un hermano con glaucoma.

La evaluación oftalmológica reveló una agudeza visual mejor corregida (BCVA, por sus siglas en inglés) de 20/20 y 20/30 en OD y OI, respectivamente. Presenta múltiples manchas café con leche, pecas y neurofibromas cutáneos en la cara, tórax, y extremidades. (Figura 1, A, B)



Figura 1. (A, B) Se evidencia múltiples manchas café con leche, pecas y neurofibromas cutáneos en la cara, tórax, y extremidades. Foto color OD (C) reveló lesión hiperpigmentada en el cuadrante inferotemporal de la papila. Ecografía OD (D) No se hallan lesiones evidentes a nivel del nervio óptico.

A la valoración del segmento anterior el paciente presento 2 nódulos de Lisch en OD y catarata corticonuclear NO2C2 de acuerdo a la clasificación *Lens opacity classification system* (LOCS III) en OI. No se evidenció defecto pupilar aferente.

Presión intraocular (PIO) normal en ambos ojos (AO). En el fondo de ojo, OD: Se aprecia vítreo claro con licuefacción del mismo. Retina aplicada en su totalidad. Papila redonda, rosada, excavación 0.3mm. Además se evidenció una lesión plana, altamente hiperpigmentada, en cuadrante inferotemporal de la papila, que no desplaza vasos sanguíneos, mácula sana, vasos de calibre y trayecto normal. (Figura 2 C) y en OI vítreo claro con licuefacción del mismo. Retina aplicada en su totalidad. Papila redonda rosada, excavación de bordes difusos, ISNT en límites a expensas de ceja inferior. C/D 0.6mm, mácula sana, vasos de calibre y trayecto normal.

En la gonioscopia de acuerdo al sistema de clasificación de Shaffer se observó configuración convexa de iris periférico, con ángulo grado 2 que abre a 3, pigmentación del trabéculo ++. No se apreciaron sinequias.

De acuerdo con los hallazgos clínicos, se realizaron tomografía de orbitas y de cráneo simples, las cuales estuvieron dentro de límites normales; Ecografía OD mostró mínimas opacidades vítreas, además se evidenció lesión puntiforme a nivel inferotemporal del nervio óptico. La retina estaba adherida. En el OI se evidenció desprendimiento de vítreo posterior, retina adherida, nervio óptico y área macular de aspecto ecográfico normal (Figura 1 D); Angiografía por fluoresceína (AF) en el OD se evidenció una lesión hipofluorescente circunscrita al cuadrante

inferotemporal de la papila e hiperfluorescencia del borde temporal de la misma que se mantiene en todas las fases de la angiografía. Resto de las fases angiográficas dentro de límites normales (Figura 2).
Figura 2. Foto A color

En la revisión de campos visuales se mostró OD un defecto superior que podría ser compatibles con la lesión localizada en el disco óptico. Y el OI fue normal. (Figura 3 A)

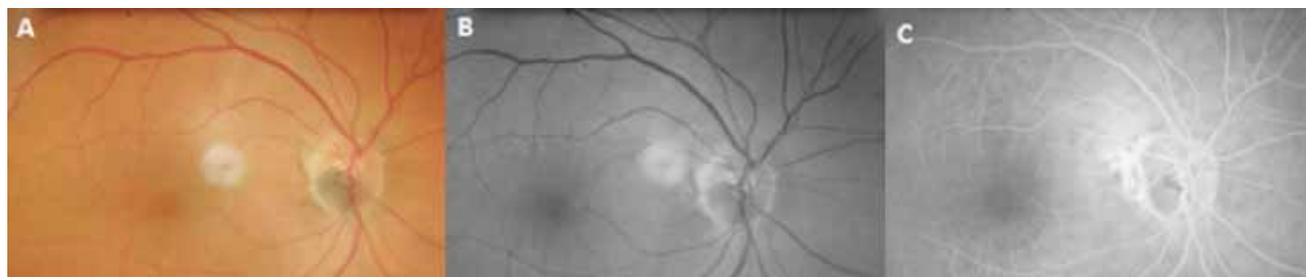
OCT de nervio óptico – Spectral Domain: OD: Evidencia capa de fibras nerviosas y área del disco óptico normal (Figura 3 B).

Basados en todo lo anterior se realizó el diagnóstico clínico de facomatosis tipo NF1 en estudio (NF1), melanocitoma del nervio óptico en OD, desprendimiento del vítreo posterior y sospecha de glaucoma.

DISCUSIÓN

Aparentemente no existe ningún caso reportado de melanocitoma del nervio óptico asociado a neurofibromatosis tipo I en la literatura a nivel mundial, por lo que éste sería el primer reporte de melanocitoma del disco óptico asociado a NF1, de acuerdo a lo mejor de nuestro conocimiento. La facomatosis o síndrome neurocutáneo viene de la palabra griega phakomata o marca de nacimiento, descrita por primera vez por Brouwer Oebele⁹ en 1917 quien definió facomatosis como un grupo de síndromes dermato-oftalmológicos los cuales fueron considerados importantes por su repercusión simultánea tanto en el sistema ocular y el sistema tegumentario. Este síndrome multisistémico

Figura 2. Fotos de nervio.



(A) evidencia lesión hiperpigmentada circunscrita en el cuadrante inferotemporal de la papila. Angiografía fluoresceínica (B): OD, en fase temprana reveló una lesión hipofluorescente a nivel de la localización inferior de la papila y en la fase tardía (C) se mantiene la hiperfluorescencia en el borde temporal de la misma que se mantiene en todas las fases angiográficas.

muy pocos casos producen complicaciones oculares como pérdida visual severa, secundaria a edema de papila, edema intrarretiniano, fluido subretiniano, hemorragias, siembras vítreas u obstrucción de la vena central de la retina.^{1,7} En este caso en particular el paciente manifestó miodesopsias en alguna etapa de su vida, pero actualmente no las percibe y niega la presencia de metamorfopsias.

Respecto al diagnóstico, por lo general suele ser un hallazgo incidental, al reconocer las características clínicas de la lesión generalmente mediante la oftalmoscopia, foto color de segmento posterior o angiografía fluoresceínica como son descritos en este caso clínico. Así también son útiles otras pruebas de apoyo diagnóstico como los campos visuales, siendo posible evidenciar en algunos casos defectos como escotoma arqueado, aumento de la mancha ciega, escotoma paracentral y defecto altitudinal.⁷ Es de vital importancia realizar una ultrasonografía de ambos ojos debido a que entre los diagnósticos diferenciales del melanocitoma están: melanoma coroideo yuxtapapilar, nevus coroideo, melanoma metastásico del disco óptico, hemorragia vítrea e hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina asociado a hamartoma retiniano o adenoma.¹³

La tomografía de coherencia óptica del nervio óptico, facilita el reconocimiento y detección de elevaciones del mismo mayor a 0.5mm, así como también cualquier fluido subretiniano, edema cistoide retiniano, permitiendo además realizar diagnósticos diferenciales de acuerdo a los hallazgos descritos; es de destacar que en la ecografía se evidencia lesión puntiforme a nivel inferotemporal del nervio óptico.^{9,14} En este caso no se evidencian lesiones coroideas características del melanoma de coroides u otro tipo de lesión que altere el contorno del nervio óptico o la retina en la ecografía del ojo en estudio.

Recientemente también la angiografía OCT ha demostrado ser de gran ayuda diagnóstica, no invasiva. Siendo así, importante en el seguimiento, identificación de compromiso retiniano y coroideo subyacente, permitiendo la detección de la extensión tumoral, y diferenciación de otras neoplasias, como el melanoma maligno coroideo; a través de las características vasculares relacionadas a la lesión en imágenes de alta definición.^{13,15}

En la evolución de esta patología, generalmente es una lesión estable, con poco riesgo a malignización

o asociación con membrana neovascular coroidea, produciendo pérdida visual severa solo entre (1-2%) con crecimiento rápido de los mismos^{16,17}, por lo general esta transformación maligna está asociada a un componente nevus coroideo yuxtapapilar.¹⁰

El melanocitoma del nervio óptico generalmente no se asocia con anomalías sistémicas. Sin embargo, éste caso en particular se presenta en un paciente con NF1. En la literatura ha sido reportado casos de ésta asociada con el melanoma uveal, así como también con NF2.¹¹ Estos tumores originarios de la cresta neural pueden originarse también de forma esporádica o casual en pacientes con NF, sin embargo debe tenerse en cuenta su relación ya que ambas son de igual origen embriológico.^{11,18}

CONCLUSIÓN

El diagnóstico del melanocitoma del nervio óptico es primordialmente clínico, en el que usualmente el paciente solo manifiesta disminución de la agudeza visual e incluso miodesopsias, siendo de gran importancia la oftalmoscopia y el apoyo en imágenes diagnósticas al momento de su hallazgo, por la posibilidad de transformación maligna teniendo en cuenta características como tamaño o coloración de la lesión a través del tiempo. Siendo éste el primer reporte en describir esta asociación, se debe también investigar exhaustivamente al paciente en búsqueda de otras condiciones clínicas asociadas y no siempre considerar al melanocitoma del nervio óptico como una lesión benigna. Respecto a Colombia, sólo un caso de melanocitoma del disco óptico ha sido reportado en el año 2006, no asociado a ningún tipo de anomalía sistémica.⁷ Y a nivel mundial otro caso en Pensilvania, Estados Unidos, año 2002 en un paciente joven femenino asociado a NF2.¹¹

REFERENCIAS

1. Shields JA, Demirci H, Mashayekhi A, Eagle RCJ, Shields CL. Melanocytoma of the optic disk: a review. *Surv Ophthalmol. United States*; 2006;51(2):93-104.
2. Zimmerman L., Garron LK. Melanocytoma of the optic disk. *Int Ophthalmol Clin.* 1962;2:431-440.
3. Parnes A, Im L, Wadhwa SD. The Evaluation and Management of Optic Disc Melanocytoma [Internet]. *EyeNet Magazine.* 2011. Available from: <https://www.aao.org/eyenet/article/evaluation-management-of-optic-disc-melanocytoma>
4. Gahankari MD, Jehangir R, Bhatti SS. Melanocytoma of the optic disc. *J Postgrad Med India.* 1992;38(3):135-6.

5. Masó-Semanat E, Hernández-Cunill M, Irarragorri C. Melanocitoma de la cabeza del nervio óptico en un adulto joven. *Medisan*. 2016;20(12):1-6.
6. Zografos L, Othenin-Girard CB, Desjardins L, Schalenbourg A, Chamot L, Uffer S. Melanocytomas of the optic disk. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):964-9.
7. Abdala Caballero C. Melanocitoma del nervio óptico. *Rev Soc Colomb Oftalmol*. 2006;39(1):53-6.
8. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. In 2018. p. 799-811. 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X
9. Traboulsi EI, editor. *Genetic Diseases of the Eye* [Internet]. Oxford University Press; 2012. Available from: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195326147.001.0001/med-9780195326147>
10. Pinson S, Wolkenstein P. [Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen's disease]. *La Rev Med Interne*. 2005;26(3):196-215.
11. Shields JA, Shields CL, Lavrich J. Melanocytoma of optic disk in a patient with neurofibromatosis 2. *Retina*. 2002;22(2):222-3.
12. Shields JA, Demirci H, Mashayekhi A, Shields CL. Melanocytoma of optic disc in 115 cases: the 2004 Samuel Johnson Memorial Lecture, part 1. *Ophthalmology*. 2004;111:1739-46.
13. Koustenis AJ, Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):16-20.
14. Kaliaperumal S, Gupta A, Nongrum B, Rao VA, Srinivasan R. Case reports of three patients showing optic nerve head melanocytoma and systemic hypertension. *Int J Ophthalmol*. 2007;221(1):62-4.
15. Parra M. Optic disk Melanocytoma and Optical Coherence Tomography Angiography OCT-A [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2017. Available from: http://eyewiki.org/Optic_disk_Melanocytoma_and_Optical_Coherence_Tomography_Angiography_OCT-A
16. Shah VA, Vincent RD, Desai K, Gallimore G, Rupani M. Documentation of optic disc melanocytoma by spectral and time domain optical coherence tomography. *Can J Ophthalmol*. 2009;44: 603-4.
17. Wiznia RA, Freedman JK, Mancini AD, Shields JA. Malignant melanoma of the choroid in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol*. 1978;86(5):684-7.
18. Shields C. Optic disk melanocytoma and juxtapapillary melanoma. Diagnosis and management. *Acta Ophthalmol*. 2017 Sep;95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-3768.2017.03541>



Timely crystals: nephropathic cystinosis. Case report

Cristales oportunos: cistinosis nefropática. Reporte de caso

Autores: Antonella Royero Alemán MD¹, Ivan Morales Villalobos²

1. Médico - Residente de Oftalmología Universidad Del Sinú - Cartagena
2. Oftalmólogo - Departamento de segmento anterior de la Clínica Oftalmológica de Cartagena, Docente posgrado Oftalmología Universidad Del Sinú - Cartagena.

REFERENCIA: Royero A, Morales I. Cristales oportunos: cistinosis nefropática. Reporte de caso. Rev SCO. 2018; 51(1): 86-91

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 05/12/2017

Aceptado: 08/05/2018

Palabras claves:

Cistinosis nefropática, cisteamina tópica, falla renal, diagnóstico.

RESUMEN

Objetivo: Describir el caso clínico de un paciente con Cistinosis Nefropática diagnosticado a muy temprana edad.

Método: Reporte de caso

Resultados: Se reporta el caso de una paciente de 7 meses de edad, quien consulta con poliuria, polidipsia, glucosuria y bajo peso para la edad. De acuerdo a protocolos de evaluación interdisciplinaria establecidos con el servicio de Pediatría se logra evidenciar hallazgos oculares que orientan al diagnóstico final de la paciente.

Conclusión: La Cistinosis es una enfermedad rara, cursa con manifestaciones oculares que podrían orientar un diagnóstico temprano e incluso predecir la severidad de la enfermedad y brindar la posibilidad de un tratamiento temprano. Es importante establecer protocolos interdisciplinarios, de apoyo diagnóstico, ante la sospecha de enfermedades sistémicas con posible compromiso ocular,

en lugar de desistir ante la dificultad para valorar a los niños en la consulta de oftalmología, sobre todo en aquellos menores de un año.

Se demuestra este caso con fines académicos teniendo en cuenta la baja incidencia de la enfermedad, pero también para destacar la importancia de contar con protocolos de atención interdisciplinaria ante la sospecha de enfermedades metabólicas en todas las edades.

Keywords:

Nephropathic cystinosis, Topical Cysteamine, renal Failure, diagnosis.

ABSTRACT

Purpose: To describe a case of an infant with Nephropathic Cystinosis and the ocular findings that leads to the diagnosis.

Method: Case report

Results: This report describe a prompt and accurate diagnosis of a 7 months old patient, who consults with polyuria, poliuria, glucosuria and low weight. According to interdisciplinary evaluation protocols previously established with Pediatrics services, it was possible to demonstrate ocular findings of the disease, guiding the physician to the final diagnosis.

Conclusion: Cystinosis is a rare disease, its clinical presentation has ocular manifestations that could guide diagnosis and even predict its severity, offering the possibility of an early treatment. When one suspect a systemic disease, It is important to establish interdisciplinary protocol, instead of surrendering to the challenge of an ophthalmological examination of an infant. We choose this case due to its low incidence, but also to highlight the importance of having interdisciplinary care protocols when a metabolic disease is suspected.

INTRODUCCIÓN

La Cistinosis nefropática es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen CTNS encargado de la producción de cistinosina, una proteína encargada del transporte extracelular de cistina, por lo que esta última se acumula en los lisosomas cristalizándose y ocasionando daño en órganos diana como riñón, músculos, tiroides, testículos, cerebro y ojo¹. Su incidencia es de 1 en 100.000 – 200.000 nacidos vivos y actualmente se han descrito cerca de 80 mutaciones para esta enfermedad.^{1,2,3} Existen tres formas de la enfermedad, La forma de presentación más temprana y severa que se conoce como cistinosis nefropática infantil y constituye el 95% de los casos, las otras dos formas son la juvenil y del adulto o no nefropática que son menos frecuentes y también menos severas.¹⁸

En 1960 se demostró por primera vez el incremento de los niveles de cistina intracelulares en la fracción granular de los leucocitos, para entonces considerarla

una enfermedad de depósito asociada al Síndrome de Fanconi y aunque en la actualidad se han identificado otras causas esta sigue siendo la más común de las formas hereditarias y siempre debe sospecharse en pacientes que presente los signos clínicos como deshidratación, poliuria, vómitos y trastornos electrolíticos en el primer año de vida.⁴

Dentro de las principales manifestaciones se incluyen, alteración del crecimiento que se hace evidente entre los 6 y 9 meses de vida. Poliuria persistente, polidipsia, acidosis, deshidratación así como raquitismo hipofosfatémico que refleja la destrucción tubular renal. Posteriormente ocurre deterioro glomerular fulminante aproximadamente a la edad de 10 años.⁵ Cerca de la mitad de los paciente con cistinosis presentan deficiencia de la tiroxina en edades variables⁶. Incluso después del transplante renal, otros tejidos continúan acumulando cistina desencadenando más complicaciones como miopatía

vacuolar, dificultad para la deglución, insuficiencia pancreática exo y endocrina, deterioro del sistema nervioso central, hipogonadismo masculino, y compromiso oftalmológico incluyendo sinequias posteriores, blefaroespasma, degeneraciones retinianas que pueden desencadenar en ceguera. Sin embargo no todos los pacientes sufren todas las complicaciones debido al espectro variante de severidad de esta enfermedad.⁷

Se presenta el siguiente caso con fines académicos, destacando la importancia del examen oftalmológico como parte complementaria en el diagnóstico temprano de enfermedades sistémicas, incluyendo las de tipo metabólico, lo cual permite brindarle al paciente tratamiento oportuno evitando progresión de la enfermedad con mayores complicaciones tanto oculares como sistémicas .

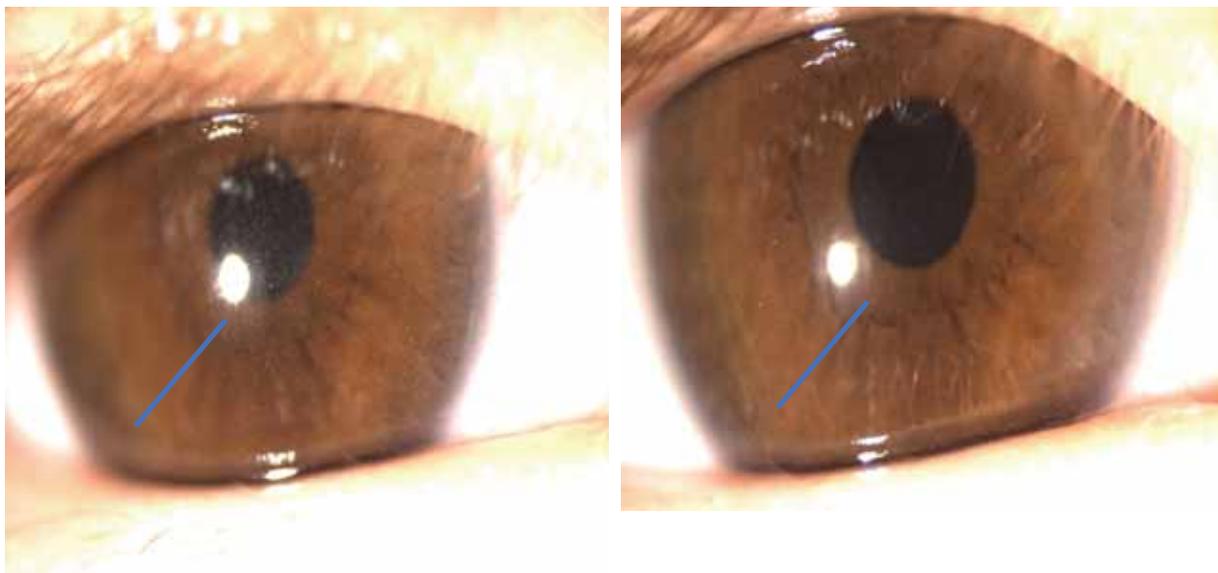
DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente 7 meses de edad, producto de primera gestación, parto vaginal con peso de 3000 gr sin complicaciones, quien consulta al servicio de pediatría con poliuria, polidipsia, vómitos y fiebre de tipo intermitente. Su médico tratante indica parcial de orina y hemograma evidenciando glucosuria por lo cual

se traslada a urgencias para estudio. Posterior a una serie de exámenes paraclínicos se evidencia acidosis metabólica severa no hiperclorémica y falla renal aguda, hasta este momento no se conoce el diagnóstico principal, es valorada por nefrología y endocrinología pediátrica quienes ante la sospecha de tubulopatía inespecífica, inician tratamiento médico y solicitan, de acuerdo a protocolo, interconsulta con Oftalmología. Dentro del examen Oftalmológico a la Biomicroscopía ambos ojos (AO): se evidencian cristales refringentes en cornea, cámara anterior formada, iris normal, pupila reactiva, cristalino sin opacidad. Fondo de ojos AO: Papila óptica de bordes netos, relación c/d 0,2 mácula de aspecto sano, trayectos vasculares normales, retina aplicada, sin alteraciones en la periferia. Presión intraocular AO: 14mmHg. Con lo anterior y teniendo en cuenta el cuadro general de la paciente, se plantea diagnóstico clínico de Cistinosis. Luego de lograr estabilidad metabólica se orienta el manejo medico interdisciplinario con: Bicarbonato de sodio 20cc vía oral cada 6 horas, Cysteagon vía oral, 1 capsula en 20cc de agua cada 6 horas y Cisteamina 0,1 %, 1 gota cada 4 horas en ambos ojos (Fórmula magistral). A 4 años de seguimiento la paciente cursa estable y en controles periódicos por nefrología pediátrica y Oftalmología evidenciando disminución de los cristales en cornea. Se indican fotografías de segmento anterior para la documentación del caso: (Figuras 1 y 2). Cabe

Figura 1. Se evidencian abundantes cristales refringentes depositados en estroma corneal (Flechas azules)



Figura 2. Se evidencian abundantes cristales refringentes depositados en estroma corneal (Flechas azules)

destacar que durante los periodos en que la paciente por algún motivo suspende la cisteamina tópica, los depósitos de cristales en cornea aumentan de manera notoria (Figura 2). La paciente presenta fotofobia moderada, con periodos de exacerbación cuando suspende el tratamiento tópico, y que obliga al uso de medios de protección durante el día. Talla baja para la edad, sin deformidades óseas, u otras alteraciones sistémicas mayores y hasta la fecha con buena función renal. Adicionalmente el iris conserva su pigmentación aunque al fondo de ojos actual se evidencian alteraciones del epitelio pigmentario, sin otros hallazgos patológicos.

DISCUSIÓN

La Cistinosis nefropática se encuentra dentro del grupo de enfermedades sistémicas con manifestaciones oculares. El depósito de cistina en la Córnea se considera una complicación mayor, produciendo fotofobia, úlceras y queratopatía en banda. Los cristales pueden depositarse también en retina, iris, cuerpo ciliar y músculos extraoculares, como fue reportado por Castro y Colaboradores⁹. El compromiso sistémico más importante de esta enfermedad, es el de tipo renal, el deterioro renal en la Cistinosis casi siempre inicia un poco después del nacimiento, de tal manera que los túbulos presentan daño significativo a los 6 meses de edad momento en el que suelen aparecer los síntomas y no antes por las reservas funcionales del riñón. De manera similar ocurren los defectos moleculares que

se manifiestan en otros órganos y tejidos, como la tiroides y músculo. En contraste a esto, el ojo provee una aproximación funcional de la Cistinosis, la córnea se considera una ventana a la enfermedad debido a que refleja su severidad; mostrándose normal al nacer e incrementando el depósito de material acumulado de manera lineal hasta los 6 años de edad, de tal manera que la tasa de acumulación de cristales en pacientes con Cistinosis refleja también la severidad de la mutación del CTNS, y por ende hace parte del diagnóstico de la misma⁷⁻⁸⁻¹². No es común encontrar cristales a tan temprana edad, Tsilou y cols.¹⁷ Reportan aparición de los cristales alrededor de los 12 meses de edad, sin embargo el caso expuesto en el actual manuscrito presentó una gran cantidad de depósito en cornea de manera muy temprana, que permitió orientar el diagnóstico. Otro método diagnóstico disponible hoy en día es la medición del contenido de cistina en el interior de los leucocitos, mediante una muestra sanguínea.⁸ En este caso, no se tuvo la oportunidad de realizar dicho examen debido al costo y dificultades que implicaba para la familia de la paciente.

En la última década se ha mejorado el conocimiento acerca de la cistinosis nefropática logrando impactar la calidad de vida de los pacientes, se hace necesario entonces, brindar a los pacientes un manejo interdisciplinario, como en este caso donde de acuerdo al hallazgo clínico fue posible orientar el diagnóstico y brindar tratamiento temprano, retrasando así aparición de otras manifestaciones sistémicas, más específicamente se logró limitar el compromiso del

rión, evitando progresión hasta falla renal y también se logra limitar el compromiso óseo, durante los 4 años de seguimiento no se han evidenciado deformidades óseas severas en nuestra paciente como raquitismo, tampoco trastornos de la deglución. En lo que respecta a su sistema visual, ha conservado buen desarrollo del mismo y buena agudeza visual, con reducción del depósito de cristales en cornea, y hasta la fecha sin compromiso del polo posterior u otras estructuras oculares.

Los estudios han demostrado que el tratamiento de esta patología con cisteamina oral ha cambiado de manera dramática el pronóstico de la cistinosis, debido a que al iniciarse de manera temprana permite retrasar e incluso prevenir la evolución a estadios finales de enfermedad renal, entre los 6 y los 12 años y limitar las alteraciones corneales que deterioran de manera severa la agudeza visual y calidad de vida, e incluso evitar fallas en el crecimiento, de hecho se reporta que con el uso de Cisteamina de manera temprana muchos pacientes han llegado a la tercera década de la vida sin necesitar trasplante renal.^{10,11,12.} Con base a todo lo anterior es que se destaca importancia de haber realizado un diagnóstico y tratamiento oportunos en la infancia. Sin embargo, el uso de cisteamina oral no tiene efecto sobre los depósitos en cornea, por lo cual es necesario usarla de manera tópica, entretanto debido a la gran vascularización coroidea, la cisteamina oral si ha demostrado beneficios en el tratamiento de los cristales depositados en la retina, aunque estos son menos frecuentes.^{14,15}

La preparación tópica contiene 0.045gr de Cloruro de Benzalconio, 225cc de Cloruro de Sodio al 0.9% y 1,275gr de Clorhidrato de Cisteamina como fue descrito por Ghal y cols, requiriendo frecuencia de uso entre 6-12 veces, e incluso de forma horaria.¹² En Colombia hay disponibilidad de la preparación magistral como Cisteamina colirio al 0,1% (Laboratorios Evolucia) y debido a la concentración la frecuencia de uso varía de 4 hasta 10 veces al día e incluso cada hora. El nombre comercial de este medicamento es Cystadrop 3,8mg/ml equivalente a una concentración de 0.55% y está disponible y aprobado en Europa, también Cystadrops® en gel que ha demostrado brindar buenos resultados incluso superiores a la preparación tópica convencional, y con menor frecuencia de uso debido a su mayor viscosidad y tiempo de exposición sobre la superficie ocular. Su conservación es entre los 2 – 8 °C antes de su uso, y por debajo de 25°C después

de abierto.¹³ Actualmente en Estados Unidos la FDA no ha avalado el uso de este medicamento. En el Baylor Collage, en Texas está estudiando el uso de nanopartículas que permitirían estabilización del medicamento con mayor disponibilidad y reduciendo la frecuencia de uso a sólo una vez al día.¹⁶ Promete ser una buena opción terapéutica en el futuro.

Se plantea entonces continuar en seguimiento para monitorizar la evolución de dicha enfermedad, de acuerdo a lo reportado por la literatura científica, e insistiendo en el uso del tratamiento instaurado. Actualmente la paciente abordada disfruta de buena condición de salud, con peso adecuado para la edad, talla para la edad entre -1 y -2 DE, no presenta raquitismo y su neurodesarrollo es normal. Asiste a controles periódicos semestrales, durante cada revisión se realiza examen en lámpara de hendidura, toma de presión intraocular y fondo de ojo bajo dilatación. Ghal y cols¹⁴ recomiendan realizar este examen anual, por lo que debido a la buena evolución de la paciente en su última consulta se decidió ampliar a este rango de tiempo.

El presente artículo se desarrolló con fines académicos teniendo en cuenta la baja incidencia de la enfermedad, y destacando la importancia de establecer protocolos interdisciplinarios que incluyan valoración oftalmológica temprana, ante la sospecha o estudio de enfermedades metabólicas, pudiendo hacer una gran diferencia en el futuro de los pacientes con dicho compromiso.

CONCLUSIÓN

Es importante establecer protocolos de apoyo diagnóstico interdisciplinario ante la sospecha de enfermedades sistémicas con posible compromiso ocular, debido a que esta puede ser una herramienta fundamental en el diagnóstico diferencial para el pediatra. En muchos casos un diagnóstico oportuno lograr curar la enfermedad y en otros detener la progresión, respecto a las manifestaciones y complicaciones oculares, con el tratamiento tópico se logra adecuado control.

No desistir a pesar de la dificultad para valorar a los niños en la consulta de oftalmología, sobre todo menores de un año. En su lugar incentivar a que esta sea una práctica frecuente y desde los primeros meses de vida como modelo de atención integral a los menores.

REFERENCIAS

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 347: 111–121, 2002
2. Gahl WA, Schneider JA, Aula P. Lysosomal transport disorders: Cystinosis and sialic acid storage disorders. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. (Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds.). New York: McGraw–Hill, pp 3763–3797, 1995
3. Soliman NA, Elmonem MA, van den Heuvel L, et al. Mutational spectrum of the CTNS gene in Egyptian patients with nephropathic cystinosis. *JIMD Rep* 2014;14:87–97
4. Monnens L, Levtchenko E. Evaluation of the proximal tubular function in hereditary renal Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2719–2722, 2008.
5. Gahl WA. Cystinosis coming of age. *Adv Pediatr* 33:95–126, 1986
6. Gahl WA, Schneider JA, Thoene JG, Chesney R. The course of nephropathic cystinosis after age 10 years. *J Pediatr* 109:605–608, 1986.
7. Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. Complications of nephropathic cystinosis after renal failure. *Pediatr Nephrol* 1:260–268, 1987
8. Smolin LA, Clark KF, Schneider JA: An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leukocytes. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 266–75
9. Castro LF, Crespo C, Ibañez M, Cistinosis. Reporte de 4 pacientes en Barranquilla, Colombia. *Rev. Sociedad Colombiana de Oftalmología* Vol. 43 (4): 238 - 242, 2010
10. Cherqui S. Cysteamine therapy: A treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney Int* 2012;81:127–9. Back to cited text no. 13
11. Gultekingil Keser A, Topaloglu R, Bilginer Y, Besbas N. Long-term endocrinologic complications of cystinosis. *Minerva Pediatr* 2014; 66:123–30. Back to cited text no. 14
12. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: Natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007;147:242–50.
13. Labbé A, Baudouin C, Deschênes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, Niaduet P. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab*. 2014 Mar;111(3):314–320
14. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000;71:100–20.
15. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan C. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2007;52:97–105.
16. Daniela C. Marcano, Crystal S. Shin, Briana Lee, Lucas C. Isenhardt, Xing Liu, Feng Li, James V. Jester, Stephen C. Pflugfelder, Jennifer Simpson, Ghanashyam Acharya. Synergistic Cysteamine Delivery Nanowafer as an Efficacious Treatment Modality for Corneal Cystinosis. *Mol. Pharmaceutics*, 2016, 13 (10), pp 3468–3477
17. Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, Iwata F, Gahl W, Kaiser-Kupfer MI. Age-related prevalence of anterior segment complications in patients with infantile nephropathic cystinosis. *Cornea*. 2006;21:173–6
18. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, ChadeauxVekemans B, Antignac C. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:27–35.



Oftalmología en imágenes

Ophthalmology in images

Roberts, Kenneth F. MD FRCSC

230-77 Westmorland St. Fredericton NB E3B 6Z3, Canada. Canadian Ophthalmological Society
Email: drkennethroberts@gmail.com

REFERENCIA: Roberts K. Eye adnexal chemical injury. Rev SCO. 2018; 51(1): 92

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 10/04/2018

Aceptado: 06/05/2018

A 22 year old university student presented to the emergency department after experiencing bilateral conjunctival injection and periorbital swelling. The symptoms had been present for approximately 24 hours and were gradually worsening. She had developed epiphora and foreign body sensation. The right periorbital area had become severely swollen and she had difficulty opening the right eye. Her acuity remained normal bilaterally. Her systemic examination demonstrated a normal white blood cell count, she was afebrile and did not have any associated sinus disease. She was otherwise healthy and did not take any medications other than an oral contraceptive.

The day prior to her symptoms starting she attended an esthetic appointment where she underwent brow and lash tinting. This is a process where a chemical dye is used to darken the color of the eyebrows and eyelashes. The application was done by an esthetician in training and perhaps applied the dye in an improper concentration, or for a prolonged duration. The patient was diagnosed with acute chemical injury to the brow, lids and conjunctiva. She was treated initially with systemic antibiotics for a period of 24 hours to ensure there was not a secondary infection and subsequently started on oral prednisone. She was also placed on topical steroid drops as well as copious applications of a tear gel. She recovered fully within 7 days.



Figure 1. Bilateral conjunctivitis, predominantly right sided periorbital swelling and note the acute dermatitis of the eyebrows.



Figure 2. Note the exaggerated swelling in the area of the right temple.



Envío de manuscritos envío de manuscritos a la SCO Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología

1. INFORMACIÓN GENERAL

La Sociedad Colombiana de Oftalmología (SCO) siguiendo su mandato estatutario, ha apoyado y mantenido la Revista Científica, respetando la independencia y el criterio académico del comité editorial. Dadas las características del público objetivo de la publicación, la revista está abierta a los contenidos de interés en oftalmología, incluyendo todas las subespecialidades; también tiene interés en temas científicos relacionados que provienen de otras disciplinas como inmunología, farmacología, neurología, endocrinología, biología, salud pública y la epidemiología.

Los autores tienen un papel protagónico en todo este proceso; en últimas es gracias a ellos que la revista existe; después de su juicioso proceso de investigación, ellos someten los resultados para publicación y difusión, y merecen especial reconocimiento, pues son conocidas las limitaciones para desarrollar esta área en nuestro país. Sin embargo, grandes talentos traen grandes responsabilidades; los requisitos y estándares para publicación son cada vez más exigentes e incluyen no solo un adecuado conocimiento de su área de experticia clínica sino conocimientos generales sobre metodología de la investigación, epidemiología, estadística, idiomas (inglés) y manejo de programas informáticos entre otros.

La revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología, tiene como objetivo principal la publicación de resultados de investigaciones científicas, artículos de reflexión y revisiones sistemáticas; pero además permite la publicación de contenido informativo valioso que aportan las revisiones de literatura y de temas, reportes y series de casos, artículos cortos, editoriales y cartas al editor.

2. ENVÍO DE MANUSCRITOS

El envío de artículos a la revista se hace a través del sistema OJS, una vez se registre en: (se copiará la dirección del sitio)

Una vez enviado el artículo, el autor recibirá una respuesta automática indicando que el correo y su contenido adjunto han sido recibidos. En caso de dudas o de no haber respuesta, el autor puede comunicarse a: revistasco@socoftal.com

3. REVISIÓN Y ELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Todos los artículos originales, revisiones, reportes y series de caso serán evaluados por el consejo editorial y por pares revisores de acuerdo a la especialidad de forma anónima y de acuerdo a los principios planteados por el ICMJE (link:Peer Review).

Cada documento recibido será evaluado inicialmente por el Editor o el encargado, quienes evalúan la calidad y actualidad de la información y su pertinencia en el contexto de la revista de la SCO. Los artículos que no se consideren relevantes para la revista no se enviarán a la revisión por pares, en cambio, serán devueltos a los autores con las conclusiones y anotaciones emitidas por el Editor. Los artículos seleccionados como pertinentes por el grupo de Editor(es), serán enviados a un grupo seleccionado de pares internos y externos, y posteriormente se hará retroalimentación a los autores en menos de 4 semanas posteriores a la recepción de documentos.

4. MANUSCRITO GENERAL

Los manuscritos deben ser escritos en fuente Arial, tamaño 12, a doble espacio, en formato de 21,5cms x 28cms, utilizando Microsoft Word como procesador de palabras. No se justifica la margen derecha.

El texto debe seguir la norma Vancouver, y en caso de abreviaciones, éstas deben restringirse a aquellas universalmente utilizadas y comprendidas, siempre con redacción en tercera persona.

Cuando se vaya a repetir varias veces un sintagma complejo, tras su primera cita podrá ponerse en paréntesis su acrónimo, y a partir de entonces usar éste en las citas sucesivas.

Para las unidades de medida se usará el sistema métrico decimal.

Se sugiere evitar el uso de nombres comerciales para hacer referencia a medicamentos, deben ser referenciadas bajo su nombre genérico, excepto que sea importante en caso que se realice una comparación.

Si hay contenido estadístico en el artículo, se debe identificar el o los métodos estadísticos utilizados, el programa de software utilizados. Se debe incluir el cálculo de la muestra y el poder de análisis si es pertinente.

Los autores deben mostrar los niveles de errores alfa y beta y las diferencias clínicamente significativas que fueron utilizados para determinar el poder. Los equivalentes numéricos deben preceder todos los porcentajes (por ejemplo: de 100, 1 (1%) tuvo edema de córnea).

No se aceptarán manuscritos previamente publicados.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Cuando en el estudio participen humanos, ya sea en estudios o reportes de casos, en la sección de métodos se debe incluir la aprobación de la junta o comité de ética institucional, que se obtuvo consentimiento informado y especificar que el estudio se adhirió a la declaración del Helsinki de 1975 y revisada en 2013. No se usan nombres de pacientes, iniciales, fechas o números de historia, especialmente en el material ilustrado.

No se permite la publicación de fotografías de pacientes excepto si la información es esencial como propósito científico, y debe haber un consentimiento informado previo del paciente, padre o cuidador responsable.

Cuando el estudio incluya experimentos en animales, los autores deben enviar la aprobación por el comité institucional al momento de la admisión del documento y se deben seguir las normas y guías nacionales e institucionales para el cuidado de animales de laboratorio. Sólo se considerarán manuscritos donde la aprobación del comité de ética pueda ser documentada.

6. ARTÍCULOS ORIGINALES

Son todos aquellos trabajos basados en la investigación los cuales pueden ser experimentales, pseudo-experimentales o descriptivos con o sin intención analítica.

Dichos trabajos deberán ser inéditos y no estar en consideración para su publicación en otra revista. No debe exceder 14 páginas escritas en Microsoft Word como procesador de palabras, incluyendo las referencias, página de leyendas de figuras y tablas.

Su preparación se debe ajustar a la norma Vancouver y seguir el siguiente orden:

1. Página de título
2. Resumen en español y palabras clave
3. Abstract (resumen en inglés) y palabras clave (Key words)
4. Texto (introducción, método, resultados, discusión, conclusión)
5. Agradecimientos y contribuciones
6. Referencias bibliográficas
7. Página con leyendas de figuras y tablas
8. Tablas
9. Figuras

6.1. TÍTULO

En el título se hace una descripción detallada del contenido completo del artículo planteando el problema claramente; y, en conjunto con el resumen, aporte información que facilite su localización mediante recursos electrónicos, siendo lo más conciso e ilustrativo posible.

Idealmente deben usarse en lo posible Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) o términos del Medical Subject Heading (MeSH) del Inex Medicus.

En ocasiones se recomienda que el tipo de estudio o diseño del mismo sea incluido como parte del título, principalmente en ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Se debe enviar el título en español y en inglés.

La condición de autor se basa solamente en haber contribuido substancialmente a: 1) la concepción y el diseño, o el análisis y la interpretación de los datos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual, y 3) la aprobación final de la versión que se enviará.

Debe incluirse el nombre de cada autor con su mayor grado académico y dirección, además el número

telefónico y correo electrónico del autor responsable, quien no necesariamente tiene que ser el autor principal. El nombre de la división, departamento, institución u organización a la cual puede atribuirse el trabajo debe también ser especificada.

Se incluirá posteriormente la declaración del autor, la cual se refiere al estado donde el autor expresa en el artículo su propiedad del mismo, y no una posición oficial o institucional.

Se anotará también la(s) fuente(s) de apoyo, que incluye el equipamiento, medicamentos y/o subsidios que facilitaron la realización del trabajo o su escritura misma.

La simple participación en la adquisición de fondos o en la recopilación de datos no justifica la autoría del trabajo. Tampoco es suficiente para ser autor la supervisión general del grupo de investigación.

6.2. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

El resumen debe evidenciar el contexto y fondo del estudio, dejando muy claro el propósito del mismo. Debe ser estructurado, de 250 palabras o menos, con los siguientes títulos: Objetivo (propósito del estudio), Introducción (breve explicación del contexto del problema de investigación), Diseño del estudio (tipo de estudio), Método (descripción básica de selección de individuos y metodología utilizada), Resultados (principales hallazgos con datos específicos y su valor estadístico si es posible), Conclusión. Debe tenerse presente que el resumen debe ser preciso y coherente frente al contenido completo del artículo.

Luego del resumen deben citarse 5 a 8 palabras clave, idealmente usando Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), sin embargo, si no se tiene acceso a ellos puede utilizarse términos de uso común.

6.3. ABSTRACT

El mismo resumen estructurado (Background, study design, objective, method, results, conclusion) y palabras clave traducidas al inglés, idealmente usar términos MeSH.

6.4. TEXTO

Ya se han expresado las características generales y limitaciones del texto en cuanto a escritura y longitud total del artículo. Se hará enumeración consecutiva de las páginas y organizarse de tal manera que contenga las siguientes secciones:

- a) Introducción
- b) Método

- c) Resultados
- d) Discusión
- e) Conclusión

a) INTRODUCCIÓN

Aporta contexto al propósito del estudio con anotación de estudios previos, conceptos básicos previos y nuevos, que motivó a realizar el estudio y que aportará el estudio a la ciencia y la sociedad, dejando claro el objetivo general en su escrito. Incluye citas bibliográficas específicas, sin embargo, no contiene ninguna información como resultados o conclusiones del estudio actual.

b) MÉTODO

En esta sección se explica claramente cómo se hizo el estudio y el por qué se llevó a cabo de una manera en particular. Debe ser lo suficientemente detallada para que otros que tengan acceso estén en la capacidad de reproducir los resultados. Si alguna organización fue contratada o pagada para ayudar en el desarrollo de la investigación, debe ser anotado en los métodos. Se incluye en los métodos la selección y descripción de participantes, información técnica, metodología estadística para el procesamiento y análisis de resultados, consideraciones éticas.

Se sugiere en esta sección dividir por apartados el paso a paso de la metodología, así se recomienda usar los apartados según si aplica o no: diseño y muestra, consideraciones éticas, seguimiento, técnica quirúrgica, análisis estadístico.

c) RESULTADOS

Se presentan los resultados en un orden lógico y coherente siendo coherente con la información aportada en la metodología y en el título del proyecto. Limitar las tablas e ilustraciones a las necesarias para el razonamiento del artículo. Usar gráficos como alternativas a tablas muy densas.

d) DISCUSIÓN

Dirigida solo a los datos obtenidos en los resultados resumiendo los resultados principales y su posible explicación y análisis. Enfatizar en los aspectos relevantes y ponerlos en contexto con la evidencia literaria disponible. Declarar limitaciones del estudio y explorar posibles implicaciones del estudio en investigaciones futuras.

e) CONCLUSIÓN

Uno máximo dos párrafos donde se responde a la pregunta y objetivo de investigación a través

de los resultados obtenidos dando una conclusión contundente y a la vez breve que cierre adecuadamente el manuscrito.

6.5 AGRADECIMIENTOS

Nombrar en este apartado (con previa autorización), a todas las personas que contribuyeron intelectualmente en el artículo pero que no cumplen los requisitos para ser nombrados autores.

6.6 REFERENCIAS

Se indicará cada referencia de manera ordenada y consecutiva en el orden en que aparezca, con números arábigos dispuestos como superíndices sin paréntesis, corchetes ni otro carácter que los contenga, en caso de haber dos referencias en un mismo párrafo, se anotarán ambos números en superíndice separados por una coma, en caso de tres o más referencias consecutivas, se anotarán ente separadas por un guion. Dicha lista de referencias iniciará en una hoja aparte al final del artículo.

Esto deberá realizarse con un asistente virtual o software especializado en referencias para unificar presentación, como Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología recomendamos el asistente Zotero (link: www.zotero.org)

El estilo adoptado por la revista de la SCO es el anotado en el ICJME (link: Peer Review), también llamado estilo Vancouver. Se citan ejemplos de referencias según el formato a continuación:

Artículos publicados

Arteaga G, Buritica E, Escobar MI, Pimienta H. Human prefrontal layer II interneurons in areas 46, 10 and 24. *Colomb Med.* 2015;46(1):19-25.

Artículos aceptados no publicados

Igual que artículos publicados, pero se reemplaza con la palabra "in press" la sección de número de página.

Sitios web o artículos online

Huynen MMTE, Martens P, Hilderlink HBM. The health impacts of globalisation: a conceptual framework. *Global Health.* 2005;1: 14. Available: <http://www.globalizationandhealth.com/content/1/1/14>.

Libros

B. Bargaining for life: A social history of tuberculosis. 1st ed. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1992.

Capítulos de libros

Hansen B. New York City epidemics and history for the public. In: Harden VA, Risse GB, editors. *AIDS and the historian.* Bethesda: National Institutes of Health; 1991. pp. 21-28.

Medios nuevos (blogs, sitios web u otros sitios escritos)
Allen L. Announcing PLOS Blogs. 2010 Sep 1 [cited 17 March 2014]. In: PLOS Blogs [Internet]. San Francisco: PLOS 2006 - . [about 2 screens]. Available: <http://blogs.plos.org/plos/2010/09/announcing-plos-blogs/>.

Tesis de maestría o doctorado.

Wells A. Exploring the development of the independent, electronic, scholarly journal. M.Sc. Thesis, The University of Sheffield. 1999. Available: <http://cuminad.scix.net/cgi-bin/works/Show?2e09>

Multimedia (videos, películas, o programas de TV)

Hitchcock A, producer and director. *Rear Window* [Film]; 1954. Los Angeles: MGM.

6.7. PÁGINA DE LEYENDAS DE FIGURAS Y TABLAS

Deben tener un título asignado el cual va siguiendo la palabra Tabla/Figura. Si se requieren explicaciones precisas se pondrán en notas a pie de página y no en la cabecera del cuadro donde se expliquen siglas, asteriscos, pruebas de contrastes de hipótesis entre otras; en dichas notas se especificará las abreviaturas no usuales empleadas en la figura o tabla. Para ordenar las notas de pie se usarán números en forma consecutiva. Identifique las medidas estadísticas de variación, tales como la desviación estándar, el error estándar de la media o el rango intercuartil.

Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de las ilustraciones, se deberá identificar y aclarar el significado de cada una en la leyenda. En las fotografías microscópicas explique la escala y especifique el método de tinción empleado.

Si la Tabla/Figura pertenece a otra publicación debe anotarse en el pie de Tabla/Figura su respectiva referencia bibliográfica.

6.8 TABLAS

Las tablas serán información complementaria al texto que se explique por sí solas, serán citadas en el texto en el orden en que aparezcan, asegúrese de que cada cuadro se halle citado en el texto. Debe utilizarse siempre tanto en la referencia del texto como en el título la palabra Tabla, iniciando con mayúscula y en negrilla seguida por la numeración respectiva y posteriormente el título en la ubicación superior izquierda de la tabla. La inclusión de un número excesivo de cuadros en relación con la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas. Utilice únicamente líneas horizontales para elaborar la tabla.

No se permite tablas escaneadas, en pantallazo o importadas de otros textos como imagen, en este caso deben ser nuevamente realizadas por el autor siguiendo las recomendaciones del texto actual, y en el pie de tabla debe ir claramente la referencia bibliográfica de donde fue tomada.

6.9. FIGURAS

Las figuras serán citadas en el texto en el orden en que aparezcan, asegúrese de que cada cuadro se halle citado en el texto. Debe utilizarse siempre tanto en la referencia del texto como en el título la palabra Figura, iniciando con mayúscula y en negrilla seguida por la numeración respectiva y posteriormente el título. Las fotos (a color o a blanco y negro), dibujos o figuras deben ser de alta resolución y calidad. Si se emplean fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; de lo contrario, se deberá anexar el permiso por escrito para poder utilizarlas (véase el apartado de consideraciones éticas).

En caso de usar imágenes escaneadas o tomadas de otro texto, debe hacerse la respectiva referencia bibliográfica en el pie de tabla.

7. REVISIÓN DE LITERATURA

Debe seguir los lineamientos del artículo original, y enfocarse en la evidencia que apoye una técnica actual, un procedimiento, terapia o enfoque clínico, asociado a la experiencia y puntos de vista de autores. En este caso no debe exceder 18 páginas incluyendo las referencias y 8 figuras o tablas.

Dichos artículos pueden ser sometidos a revisión rigurosa por pares antes de decidir su publicación. Se recomienda previamente conocer las reglas principales para la realización de una revisión de tema o literatura (link: Ten Simple Rules for Writing a Literature Review)

8. CARTAS AL EDITOR

Las contribuciones a esta sección pueden incluir comentarios sobre artículos previamente publicados en la revista o comentarios sobre otro material de interés para la oftalmología.

El escrito no debe superar las 750 palabras, no más de 10 referencias bibliográficas y no más de 2 figuras o tablas (máximo 2 en total de ambas).

Una vez se ha recibido el escrito, será sometido a revisión por el editor y será publicado en la medida en que el espacio, las prioridades y el interés lo permitan; en caso de referirse a un artículo previamente publicado en la revista, el Editor encargado podrá

elegir convocar al autor del artículo para redactar una respuesta en el plazo de un mes. La carta al editor y la respuesta serán publicadas de manera simultánea.

9. SERIES Y REPORTES DE CASO

Las publicaciones de este tipo se consideran documentos originales e interesantes que contribuyen al conocimiento médico, así como a la creación de futuros proyectos de investigación importantes; se limitarán a las que cumplan con los siguientes criterios:

- Efectos secundarios inusuales o no reportados donde se involucran medicamentos
- Presentaciones de una enfermedad inusuales o inesperadas
- Nuevas asociaciones o variantes de un proceso patológico
- Presentaciones, diagnóstico y/o manejo de una enfermedad nueva o emergente
- Asociaciones desconocidas hasta ahora o inesperadas entre enfermedad y signos/síntomas
- Evento inesperado en el proceso de observación o tratamiento
- Hallazgos que pueden llevar a nuevas hipótesis de investigación, posible patogénesis de una enfermedad o efecto adverso.

La estructura será similar al artículo original con variaciones en el texto: título, palabras clave, resumen en español e inglés, introducción, descripción del caso, discusión, conclusión y referencias.

Al momento de realizar un reporte o serie de casos, además de basarse en lo mencionado anteriormente en cuanto a resaltar la importancia del caso, es fundamental acompañarlo de una revisión de literatura exhaustiva y actualizada del tema abordado, enriqueciendo su información y aporte a la literatura médica y metodología científica.

Se recomienda analizar previamente el escrito con las guías CARE (link: CARE)

10. OFTALMOLOGÍA EN IMÁGENES

Esta Sección incluirá fotografías o fotocomposiciones con varias imágenes de alta calidad de entidades con características llamativas o poco habituales de entidades clínicas de la especialidad. Sería de especial interés si además de la imagen biomicroscópica o de fondo de ojo se asocia alguna imagen diagnóstica clave (anatomía patológica, OCT, etc.). La imagen irá acompañada de un breve texto descriptivo de menos de 100 palabras. El máximo de referencias bibliográficas será de dos.



Sociedad Colombiana de Oftalmología
Calle 98 No. 21-36 Oficina 701 - Tels.: 635 1592 - 635 1598
Web site: www.socoftal.com - E-mail: revistasco@socoftal.com
Bogotá, Colombia