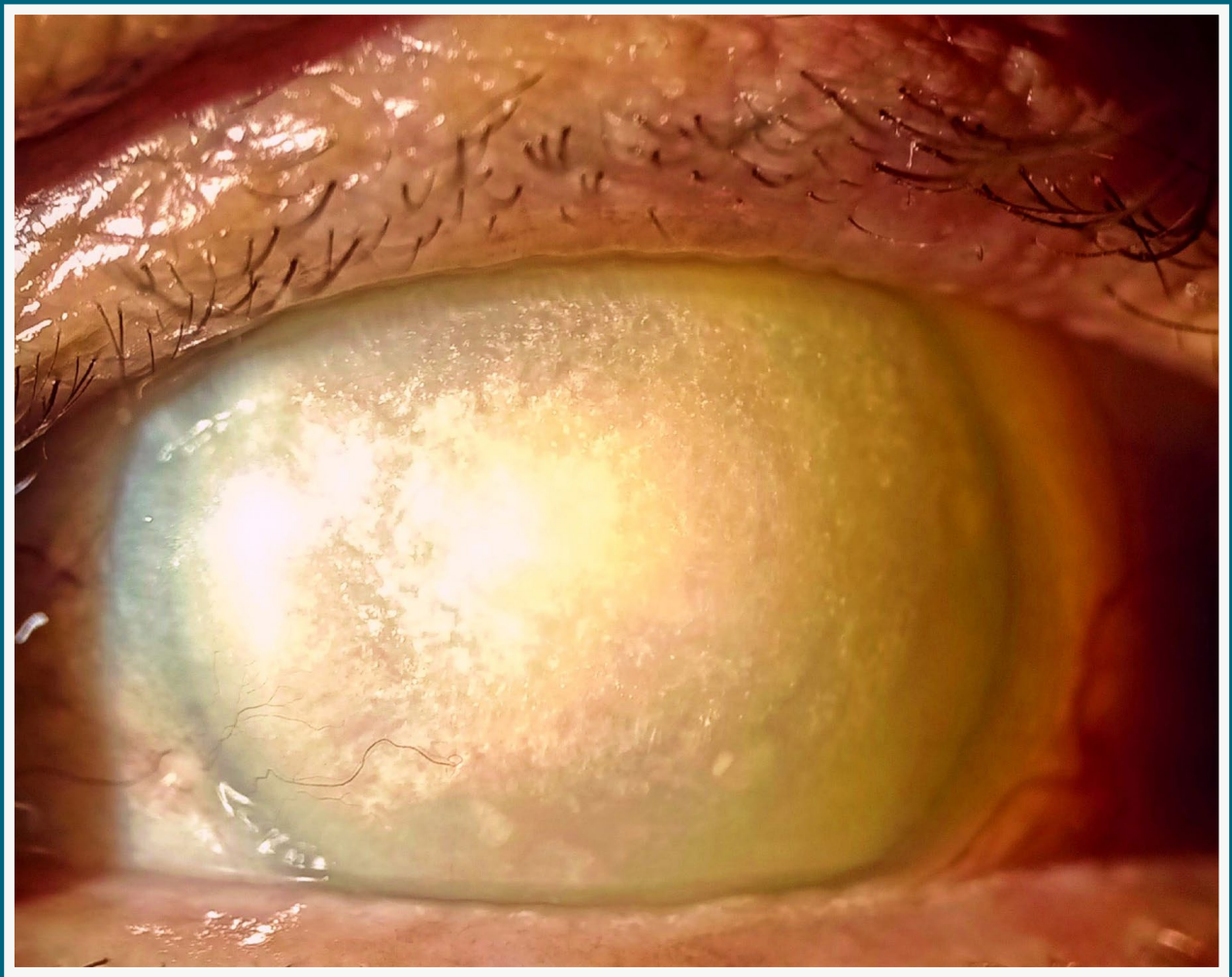


# Oftalmología clínica y experimental

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología · Volumen 17 · Número 1 · Marzo 2024 · ISSN e 2718-7446

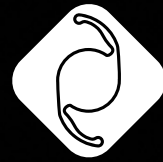


página e-148.

OCE

17.1

CAO



AcrySof® IQ Vivity™  
EXTENDED VISION IOL

# EL PRIMERO EN SU CLASE PARA LA **CORRECCIÓN DE LA PRESBICIA** CON LA SENCILLEZ DE UN<sup>1-7</sup> MONOFOCAL

La tecnología AcrySof® IQ Vivity® X-WAVE™<sup>2</sup>  
le permite dejar atrás los halos y el glare.\*

\*El LIO AcrySof® IQ Vivity® demostró clínicamente un perfil de disturbios visuales de un monofocal<sup>1</sup>

1. LIO de visión extendida AcrySof® IQ Vivity®, Instrucciones de uso. 2. Datos en archivo de Alcon, patente EE. UU. 9968440 B2, 15 de mayo de 2018. 3. Datos en archivo de Alcon, TDOC-0055575, 09 de abril de 2019. 4. Datos en archivo de Alcon, TDOC-0056718, 18-Jun-2019. 5. Ligabue E, et al. ACRYSOFT IQ VIVITY: Natural vision at a range of distances provided by a novel optical technology. Cataract & Refractive Surgery Today, Abril 2020 // 6. Datos en archivo de Alcon. A02062-REP-043696, evaluaciones ópticas de los LIO Alcon Vivity®, Symphony®, y Zeiss® AT LARA\*. 7. Lawless M. Insight news. "¿Un LIO para cambiar el paradigma de la cirugía de catarata?" disponible en "https://www.insightnews.com.au/an-iol-to-change-the-cataract-surgery-paradigm/". Fecha de acceso 17.07.2020.

**Alcon**

ARUY-VIV-2000009





# Artelac

**Tratamiento integral**  
para la superficie ocular.



**OJO SECO**

**LEVE**

**Colirio** <sup>(1)</sup>



**Rebalance** <sup>(2)</sup>

Para usuarios  
de lentes de contacto.

**LEVE A MODERADO**

**Splash** <sup>(3)</sup>

**MULTIDOSIS**

Para usuarios  
de lentes de contacto.



Sin conservantes

**MODERADO A SEVERO**

(DISFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA DE MEIBOMIO)

**Complete**

**MULTIDOSIS** <sup>(5)</sup>

Sin conservantes



**SPRAY** <sup>(6)</sup>

Sin conservantes

**Lipids** <sup>(7)</sup>



**BAUSCH + LOMB**

Ver mejor. Vivir mejor.

Material de uso exclusivo del profesional. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

(1) ARTELAC COLIRIO: Hidroxipropilmetilcelulosa 0,32%. (2) ARTELAC REBALANCE: Hialuronato de sodio 0,15%. (3) ARTELAC SPLASH: Hialuronato de sodio 0,24%. (4) ARTELAC COMPLETE MDO: Hialuronato de sodio 0,24%, carbómero, glicerol, componente lipídico. (5) ARTELAC COMPLETE SPRAY: Hialuronato de sodio 0,05%, carbómero, glicerol, componente lipídico. (6) ARTELAC LIPIDS: Carbomer 0,2%.



# CONVISIÓN

HACIA EL FUTURO

Estamos comprometidos  
en brindar la línea más completa para  
el cuidado de la salud ocular.

antibióticos/  
antibióticos  
asociados

lubricantes  
oculares

analgésicos  
antiinflamatorios  
descongestivos

antiglaucomatosos

corticoides

antiangiogénico



**TECNIS Lente Intraocular**  
Asférica Monofocal, Monofocal Plus,  
Multifocal y Trifocal  
Difractiva + Tórica  
**BAERVELDT** Dispositivo  
para glaucoma  
**VISCOELÁSTICOS** x 0,85ml.  
Healon GV Hialuronato de  
sodio 1,4% Cohesivo  
Healon Endocoat Hialuronato  
de sodio 3% Dispersivo

**Facoemulsificadores:**  
Compact Intuitiv System  
con Ellips FX  
Veritas Vision System  
Excimer Láser  
VISX S4-IR + iDesign  
Femtosecond Intralase iFS  
Perímetro - Oftalmoscopio  
Retinoscopio - Cámaras Retinales

FUNDAMENTOS PARA EL ÉXITO EN EL  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL OJO SECO (DGM)

**TearScience®**



**KOWA HA-2**  
Tonómetro  
Aplanático  
Manual  
DISTRIBUIDOR  
OFICIAL



**KOWA SL-19**  
Lámpara de  
Hendidura  
Portátil



**Johnson & Johnson  
COMPACT  
INTUITIV  
System**



**Johnson & Johnson  
VERITAS  
Vision System**



**PLUSOPTIX**  
Autorefractor  
Binocular Pediátrico



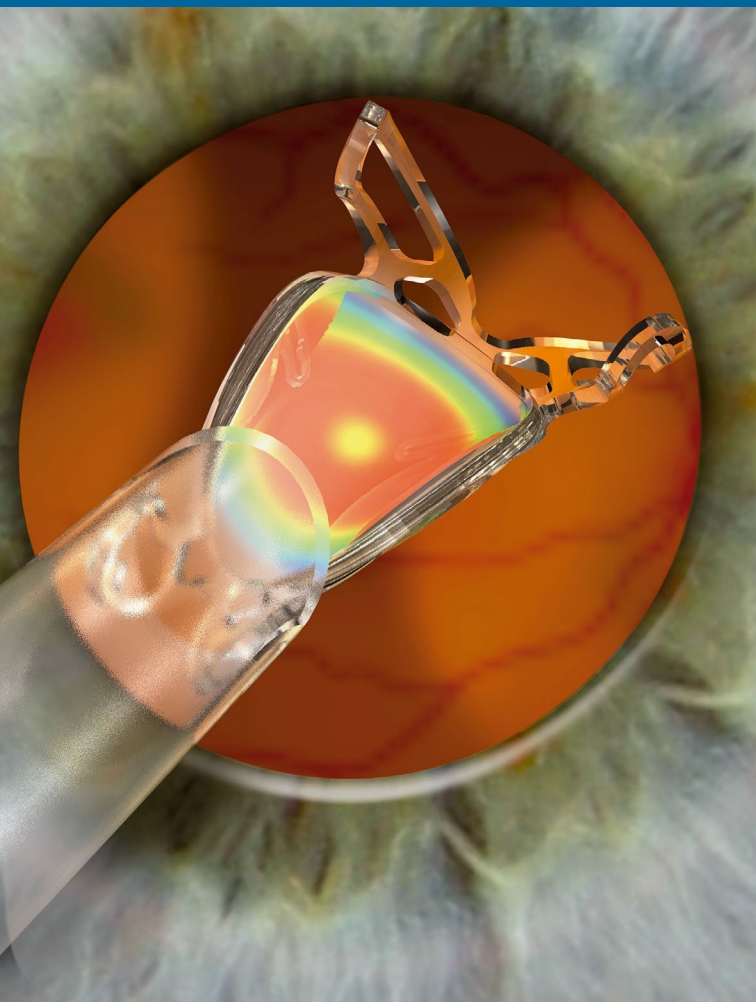
**RIESTER  
ALL PUPIL II LED**  
Luz más brillante y blanca  
para diagnósticos más eficientes



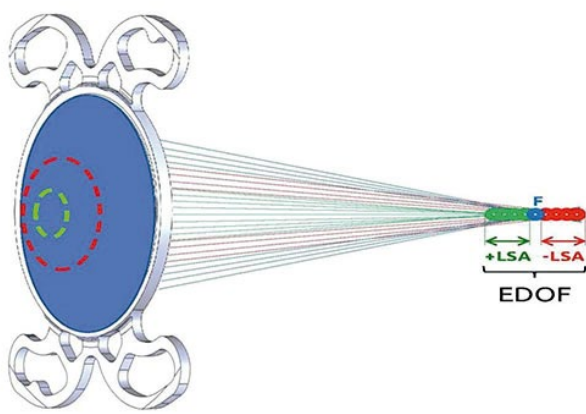
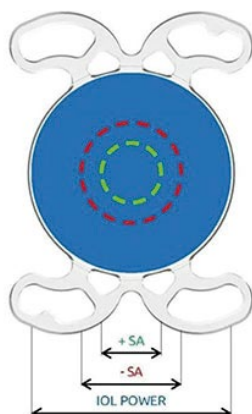
**SK MED  
LS4 / LS5**  
Lámpara  
de Hendidura



# Una lente EDOF para todas las distancias



- Nueva lente verdaderamente EDOF: no tiene anillos (no es difractiva) por lo tanto no hay pérdida de luz (mejor contraste), no hay halos (rápida neuroadaptación)
- Técnica novedosa que utiliza combinación de aberraciones de signos opuestos para aumentar la profundidad de foco
- El mejor comportamiento comparado con lentes similares del mercado en cuanto a independencia de anteojos y velocidad de lectura
- Seguridad y comodidad de una **lente precargada**



Fabricado por







## Compacto y Poderoso

- Facoemulsificación más poderosa y efectiva
- Oscilación de ultrasonido torsional. Permite configuración torsional/longitudinal; sólo longitudinal; sólo torsional
- Mejora en la dinámica de fluidos y en la estabilidad de la cámara anterior con mayor irrigación y control
- Sin cassette - Tubuladuras de irrigación y aspiración esterilizables y reutilizables

# Oftalmología clínica y experimental

Volumen 17 • Número 1 • Marzo de 2024

## Sumario

### EDITORIAL

**Tropicalización de la medicina en clínica e investigación**

Rodrigo M. Torres e1

**Tropicalization of medicine in clinical and research**

Rodrigo M. Torres e4

### OPINIONES CIENTÍFICAS

**El impacto de los mosquitos en la salud humana y animal: más que picaduras**

Cintia C. Palavecino, Florencia Facelli-Fernández e7

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

**Conservantes en formulaciones oftálmicas: revisión narrativa sobre mitos, verdades y novedades**

Belén Liviero, María Cecilia Marini e12

**Revisión sobre terapia génica aprobada y recuperación visual en la amaurosis congénita de Leber por mutación en el gen RPE65**

Marcela Ciccio, Alejandra Antacle e33

### ARTÍCULOS ORIGINALES

**ChatGPT-4: su desempeño en un examen final de la carrera de médico especialista en oftalmología de la Universidad de Buenos Aires**

Roberto Borrone e41

**Retinal neovascularization in ocular toxoplasmosis**

Marcelo Rudzinski, Ariel Schlaen, Macarena Chenlo, Cristóbal Couto, Daniel Colombero e46

**Environmental impact of a tele-screening program for diabetic retinopathy in rural argentina**

Tomás Ortiz-Basso, María Florencia Ricard, María Soledad Córdoba, Ariel Paladini e56

**Prevalencia y tipos de glaucoma en Bolivia**

Manuel José Justiniano, Rolando Olguín, Denisse Aliaga, Rolando Quispaya, Lucía Villarreal e69

**Preferencias en las prácticas para la evaluación de la superficie ocular entre los oftalmólogos de América Latina**

María Agustina Borrone, Alejandro Aguilar, Alejandro Berra, Ricardo Brunzini, Gustavo Galperin, Martín Berra e77

### CASOS CLÍNICOS

**Maculopatía y vasculitis asociado a dengue en un paciente joven**

María Inés González Castellanos, Juan Cruz González Castellanos, Matías Osaba, Virginia Reviglio, Yukari Nigatake, Víctor Eduardo Reviglio e89

**Coexistence of myotonic muscular dystrophy and Fuchs corneal endothelial dystrophy: case report**

Rocío A. Gomez, Tomás Etcheverry, Laura E. Alba, Alejandro Signorelli, Ricardo Zaldúa, Gustavo J. Galperin e94

**Síndrome de Sotos, afección corneal y escleral: reporte de caso**

Rubén G. Zárate, Verónica A. Bebiglia, Rocío Méndez, Carla Custo, Carlos Contreras, Gustavo H. Di Rienzo, Alina Laura Zabala, Gretel Rausch e98

**Mucormicosis rinoorbitaria en paciente diabético: a propósito de un caso**

María Virginia Reviglio, Armando Hausberger, Matías Osaba, Yukari Nigatake, María Inés González Castellanos, Víctor Reviglio e105

**Modificación de figuras geométricas corneales con lentes esclerales: reporte de casos**

María Alessandra Cano Blaires, María Fernanda Ortiz Cano, Guillermo Raúl Vera-Duarte, Myriam Blaires e110

**Manifestaciones oftalmológicas como primer signo de leucemia aguda: a propósito de un caso**

Alejo Martínez Peterlin, Cecilia Schweitzer, Magalí Sansinanea, Laura Cardozo, Miguel Andrés Vergara, Emanuel Romero, Sofía Gómez Medina, Andrea Valeiras e116

**Heridas palpebrales complejas: reporte de casos**

María Alejandra Gómez, Juan Aguirre e121

### TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

**Retroidian anterior vitrectomy: a novel technique for the removal of late cortical remnants located in the posterior segment for anterior segment surgeons**

Andrés Germán Alza e128

**Resolución de extrusión de háptica en implante secundario con técnica de Yamane mediante retunelización y doble cobertura de esclera y conjuntiva con adhesivo tisular**

Pablo L. Daponte, Francisco Álvarez, Franco Daponte, Francisco Bancho e134

### IMÁGENES CIENTÍFICAS

**Lenticono posterior**

Tamara V. Wiggemhauer, Jorge Almada, Carla Feresin, Mariela Ogusuku e143

**Córnea galáctica (queratopatía en banda y alteración corneal crónica)**

Camila Casas, Brenda Delrieu e147

**Nódulos de Lisch**

M. Silvina Bordeu e150



# Oftalmología clínica y experimental

La revista *Oftalmología clínica y experimental* es la publicación periódica científica del Consejo Argentino de Oftalmología. Tiene una frecuencia trimestral (cuatro números por año) y su objetivo es brindar acceso a material científico en español, en portugués y en inglés. Contiene trabajos originales de investigación clínico-quirúrgica y básica, comunicaciones breves, informe de casos y series, revisiones sistemáticas, apuntes en medicina basada en la evidencia, bioestadística y prevención de la ceguera, comentarios de resúmenes destacados para la práctica oftalmológica presentados en congresos y reuniones de la especialidad y referencias a publicaciones de otras revistas. Se estimula el envío de correspondencia para la sección de cartas de lectores abierta a todos los profesionales que deseen expresar sus comentarios sobre los

trabajos publicados y observaciones preliminares importantes para la práctica oftalmológica. Los trabajos recibidos son evaluados por profesionales (árbitros o revisores) con conocimiento del tema tratado de acuerdo con normas internacionales. La revista cuenta con un sistema de autoevaluación para contabilizar créditos de educación permanente. Los artículos podrán ser localizados e identificados a través de los buscadores usuales de la web abierta y bases de datos regionales.

El Comité Editorial de la revista adhiere a los principios establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors y se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki y a los principios de cuidados de animales para experimentación de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

## Equipo

### DIRECTOR

Dr. Rodrigo M. Torres (*Paraná*)

### DIRECTORES ASOCIADOS

Dr. Franco Benvenuto (*Buenos Aires*)

Dr. Alejandra Carrasco (*Mendoza*)

Dr. Javier Casiraghi (*Buenos Aires*)

Dr. Jeremías Galletti (*Buenos Aires*)

Dr. Emilio Ladeveze (*Rosario*)

Dr. Andrés Lasave (*Mar del Plata*)

Dr. Tomás Ortiz Basso (*La Pampa*)

Dr. Melina Mateos (*Bahía Blanca*)

Dr. Fernando Pellegrino (*Buenos Aires*)

Dr. María Cecilia Sánchez (*Córdoba*)

Dr. Ariel Schlaen (*Buenos Aires*)

### DIRECTORES ANTERIORES

Dr. Juan Oscar Croxatto

2007-2011

Dr. Javier Casiraghi

2012-2019

### COMITÉ EDITORIAL POR SECCIONES

#### Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO)

Dr. María Cecilia Sánchez

#### Asociación Argentina de Glaucoma (ASAG)

Dra. Celina Logioco

#### Centro Argentino de Estrabismo (CAE)

Dr. Esteban Travellotti

#### Grupo Argentino de Uveítis (GAU)

Dr. Emilio Dodds

#### Sociedad Argentina de Córnea, Refractiva y Catarata (SACRyC)

Dr. Gerardo Valvecchia

#### Sociedad Argentina de Plástica Ocular (SAPO)

Dr. Guillermo Fridrich

#### Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Dr. Arturo Alezzandrini

#### Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO)

Dr. Martín Berra

### COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dr. Emiliano Becerra

Dr. Alejandro Berra

Dr. Roberto Borrone

Dr. Cristóbal Couto

Dr. Pablo Chiaradía

Dr. Leonardo D'Alessandro

Dr. Juan E. Gallo

Dr. Pablo Larrea

Dr. Arturo Maldonado Bas

Dr. Alberto Naveyra

Dr. Javier Odoriz Polo

Dr. David Pelayes

Dr. Gustavo Piantoni

Dra. Ruth Rosenstein

Dr. Fernando J. Scattini

Dra. Felisa Shokida

Dr. Julio Urrets Zavalía

Dr. Alejo Vercesi

Dr. Ricardo Wainsztein

Dr. Daniel Weil

### COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. J. Fernando Arévalo, *Estados Unidos*

Dr. Paulo Augusto de Arruda Mello, *Brasil*

Dr. Fernando Gómez Goyeneche, *Colombia*

Dr. Van C. Lansingh, *Estados Unidos*

Dr. Jesús Merayo Lloves, *España*

Dra. Elisabetta Miserocchi, *Italia*

Dra. Cristina Muccioli, *Brasil*

Dra. Claudia Murillo Correa, *México*

Dr. Miguel Pedroza Seres, *México*

Dra. Marlene Vogel G., *Chile*

Dr. Tomás Blanco, *Estados Unidos*

Ing. Acner Camino, *Estados Unidos*

Dr. Roberto Gallego Pinazo, *España*

Dr. Jaime Soria, *Ecuador*

Dr. Alfredo Adán, *España*

Dr. Lihteh Wu, *Costa Rica*

### CONSEJEROS EMÉRITOS

Dra. Myriam Berman

Dr. Alberto Ciancia †

Dr. Enrique S. Malbran

Dr. Hugo Dionisio Nano †

Dr. Israel Jaime Yankelevich ☆

Dr. Jorge Zárate

### EQUIPO EDITORIAL

Lic. Raúl Escandar

Sra. Mariana Schiffer

Prof. Sebastián Centurión

Lic. Jorge Martins

Lic. Inés Ramírez Bosco



### COMITÉ EJECUTIVO 2024-2025

#### Presidente

Dra. Virginia Zanutigh

#### Vicepresidente

Dr. Juan Rivero

#### Secretario

Dr. Fernando Scattini

#### Tesorero

Dr. Nicolás Garcés

#### Prosecretaria

Dr. Daniel Sabella

#### Protesorera

Dra. Adriana Tytiun

#### Primer vocal

Dr. Santiago Prieto Díaz

#### Segundo vocal

Dra. Celeste Mansilla

#### Tercer vocal

Dra. Nadia Flores

#### Cuarto vocal

Dra. Cecilia Ruades

### DIRECTOR EJECUTIVO

2024-2025

Dr. Roberto Ebner

Domicilio editorial:

Consejo Argentino de Oftalmología,

Tte. Gral. J. D. Perón 1479, PB,

1037AAO Buenos Aires, Argentina.

Teléfono: (54-11) 4374-5400 líneas rotativas.

Correspondencia al editor:

secretaria@oftalmologos.org.ar

Número de propiedad intelectual

69974236.

### www.revistaoce.com

Propiedad intelectual: ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. Los editores y miembros del comité asesor no tienen interés comercial, ni patrocinan o acreditan ninguno de los productos comerciales o procedimientos de diagnóstico o tratamiento mencionados en los artículos publicados.

ISSN 1851-2658 (impreso, 2007-2021)

ISSNe 2718-7446 (en línea)

---

# Tropicalización de la medicina en clínica e investigación

Rodrigo M. Torres

*Director de OCE*

---

## Contacto

Dr. Rodrigo M. Torres  
Consejo Argentino de Oftalmología  
Tte. Gral. Juan Domingo Perón 1479, planta baja  
(C1037 ACA), Buenos Aires  
01151993372  
romator7@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)  
2024; 17(1): e1-e3.

## Tropicalizar

Es un verbo que en teoría no existe, pero que en la práctica sí y expresa de forma general la adaptación o acostumbamiento a las condiciones tropicales. Pero su significado va más allá y resulta un término muy utilizado en las empresas cuando se plantean estrategias para globalizar productos y servicios.

### ***Mismo producto adaptado a diferentes poblaciones y diferentes mercados***

De hecho, es curioso cómo surge este tema editorial. Fue a partir de escuchar un *podcast* de una ingeniera y emprendedora argentina —Magalí Bejar— quien estaba realizando una entrevista al fundador de una empresa llamada Mamotest (Guillermo Pepe). Él, casi al final de la conversación, mencionó “la necesidad de tropicalizar en salud” y dio el ejemplo de una solución muy avanzada para la detección de cáncer de mama que funcionaba muy bien en Alemania, pero que para poder aplicarse en países como México, Brasil o Argentina, tuvo que ser modificada, dado que en su versión “alemana” no resultaba tan efectiva.

### ***Mismo producto en diferentes regiones, diferente resultado; pero si se adapta a la población, se logra un mismo resultado global***

Si aún no se entiende por qué hablamos de esto en la editorial de una revista de ciencias de la visión con el mayor número de trabajos científicos de Hispanoamérica publicados en 2023, buscaré ser más claro a continuación.



## Mosquitos

Hace algunos años se viene estudiando cómo el cambio climático está generando que algunas enfermedades modifiquen sus áreas de impacto, tal como sucede con el dengue<sup>1</sup>. En el otoño latinoamericano de 2023 en la Argentina se publicó un estudio que resaltaba la extensión del dengue hacia áreas no tradicionales a pesar de haber venido de una gran sequía<sup>2</sup>. Ahora, al final de un verano en el que predominaron abundantes lluvias, el problema del dengue está en aumento con muchas implicancias para la salud. Esto también puso de manifiesto problemas indirectos como la limitada capacidad de producir, distribuir y aplicar productos repelentes en la población general.

Europa y Norteamérica también están en alerta por los mosquitos<sup>3-4</sup>, más allá de la experiencia que siguen padeciendo regiones como África<sup>5</sup>. Pero no hablo sólo de dengue, sino también de muchas otras enfermedades transmitidas por mosquitos, como la encefalitis equina, la malaria, el Zika, la chikungunya, la fiebre amarilla, sólo por nombrar algunas de las más conocidas.

Los mosquitos y las enfermedades que pueden producir a los seres humanos son un claro ejemplo de la tropicalización de la medicina, resaltando la importancia del clima, la región y el ecosistema en general, como también lo son en particular las características genotípicas, económicas y sociales de la población en la que impactan.

## **Enfermedad “tropicalizada”: debe manejarse “tropicalizando” las herramientas diagnósticoterapéuticas**

### **Oportunidades para investigar (con más problemas a resolver)**

Alrededor del otoño de 2016 me encontraba en un congreso oftalmológico en Buenos Aires junto con dos colegas: Alejandro Aguilar y Jorge Linares de la Cal. Los tres representábamos a tres regiones de la Argentina: Centro, Patagonia y Litoral y estábamos allí con la finalidad de diseñar un estudio para desarrollar un método de detección en lágrimas de una enfermedad denominada Zika, ya que en ese entonces estaba apareciendo un brote en nuestra región. No voy a profundizar en detalles ya que nuestro proyecto

no evolucionó, porque entre que perfeccionamos el protocolo y buscábamos auspicio económico se fueron los mosquitos y dejaron de aparecer pacientes con Zika en el país. Sólo nos quedó el simpático recuerdo de un chat de WhatsApp llamado “Se rajaron los mosquitos”. El hecho de que un potencial buen proyecto de investigación no prospere sucede frecuentemente y a veces puede ser en parte consecuencia de la tropicalización de una investigación. De haber querido avanzar, habríamos tenido que crecer con el proyecto a nivel global, persiguiendo casos de Zika en sus diferentes áreas de aparición. Tendríamos que haber *tropicalizado* nuestro protocolo.

Uno de los aprendizajes es que cualquier investigación, por más regional que sea, se debe “pensar” de forma global, aunque se investigue en forma local. Pensar la salud de forma global nos permitirá adaptarnos a las diferentes realidades: *realidades tropicalizadas*.

## **Se debe investigar**

Siempre hay temas de investigación que pueden ser relevantes para el resto de la comunidad. Es importante analizar lo que sucede en una población de Tilcara, en Jujuy, en el norte de la Argentina y compararla con otra población lejana y aislada, como por ejemplo, en Río Grande, Tierra del Fuego, bien al sur de todo. Es relevante que un médico conozca su propia población donde impactarán sus diagnósticos y sus tratamientos. Conocer detalles relacionados con aspectos generales a veces hacen la diferencia, como ser el índice de masa corporal, los valores de hemoglobina glicosilada o la actividad laboral predominante en la región. Los estudios epidemiológicos tienen implicancias socioeconómicas. Producen algo muy valioso llamado conocimiento. Es información que sirve para tomar decisiones e invertir recursos económicos eficientemente. Con información epidemiológica errónea se malgastan recursos a expensas de la salud. Buscamos tomar decisiones basadas en evidencias, pero la mayoría de la producción científica de Latinoamérica no está en PubMed (por lo menos hasta el momento). Por eso es relevante

investigar y crear conocimiento que nos describa el comportamiento de nuestra población.

## La tropicalización de OCE

Nuestra revista *Oftalmología Clínica y Experimental* (OCE) es una publicación científica que ha tomado lo mejor del concepto de tropicalizar, como se puede observar en la diversidad de temáticas y orígenes de los trabajos publicados hasta el presente. En este número destacamos varios trabajos que nos informan sobre aspectos de la terapia génica en la Argentina (conceptos que podrán ser de gran utilidad para otros países de la región), el uso de la inteligencia artificial en la evaluación universitaria de especialistas en oftalmología, las características regionales de la toxoplasmosis, el impacto ambiental de la telemedicina en una región pampeana, los subtipos de glaucoma en Bolivia y las prácticas preferidas en superficie ocular de los oftalmólogos latinoamericanos. También hay casos clínicos con gran potencialidad educativa, técnicas quirúrgicas e imágenes científicas.

OCE es una revista que adhiere a normas globales, que protege y desarrolla buenas prácticas de gestión editorial, que asesora y ayuda a sus autores, que agradece a sus revisores y que —a pesar de aceptar trabajos en inglés— prioriza el idioma español, ya que es la forma de comunicarnos entre nosotros y con nuestros pacientes. La revista OCE se produce desde el Consejo Argentino de Oftalmología pensando en todos los profesionales relacionados con las ciencias de

la visión de Hispanoamérica; está orientada hacia los médicos oftalmólogos con la vocación y el deseo de crecer en trabajos multidisciplinarios, y puede incluir también a veterinarios, ingenieros, biólogos, bioquímicos, farmacéuticos y a todos los representantes de áreas del conocimiento relacionadas con los procesos visuales.

Esperamos incentivarlos y estamos expectantes de recibir sus próximos trabajos.

## Referencias

1. Abdalgader T, Pedersen M, Ren D *et al.* Trade-off between climatic and human population impacts on *Aedes aegypti* life history shapes its geographic distribution. *J Theor Biol* 2022; 535: 110987.
2. López MS, Gómez AA, Müller GV *et al.* Relationship between climate variables and dengue incidence in Argentina. *Environ Health Perspect* 2023; 131: 57008.
3. Lühken R, Brattig N, Becker N. Introduction of invasive mosquito species into Europe and prospects for arbovirus transmission and vector control in an era of globalization. *Infect Dis Poverty* 2023; 12: 109.
4. Seok S, Kim Z, Nguyen VT, Lee Y. The potential invasion into North America and Europe by non-native mosquito, *Aedes koreicus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 2023; 60: 1305-1313.
5. Khezzani B, Baymakova M, Khechekhouche EA, Tsachev I. Global warming and mosquito-borne diseases in Africa: a narrative review. *Pan Afr Med J* 2023; 44: 70.



# Tropicalization of medicine in clinical and research

Rodrigo M. Torres

*OCE's editor*

---

## **Contact**

Rodrigo M. Torres MD  
Consejo Argentino de Oftalmología  
Tte. Gral. Juan Domingo Perón 1479, planta baja  
(C1037 ACA), Buenos Aires  
01151993372  
romator7@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)  
2024; 17(1): e4-e6.

## **Tropicalize**

It is a verb that in theory does not exist, but in practice it does, and it generally expresses the adaptation or habituation to tropical conditions. But its meaning goes beyond that, and it is a term widely used in companies when considering strategies to globalize products and services.

### ***Same product adapted to different populations and different markets***

In fact, it is curious how this editorial topic arose. It was from listening to a podcast by an Argentine engineer and entrepreneur —Magalí Bejar— who was conducting an interview with the founder of a company called Mamotest (Guillermo Pepe). Near the end of the conversation, he mentioned “the need to tropicalize in health” and gave the example of a very advanced solution for breast cancer detection that worked very well in Germany, but had to be modified in order to be applied in countries such as Mexico, Brazil or Argentina, since the “German” version was not as effective.

### ***Same product in different regions, different results; but if it is adapted to the population, the same overall result is achieved***

If you still don't understand why we are talking about this in the editorial of a vision science journal with the largest number of scientific papers in Spanish America published in 2023, I will seek to be clearer below.

## Mosquitoes

For some years now, it has been studied how climate change is causing some diseases to modify their impact areas, as is the case of dengue<sup>1</sup>. In the Latin American autumn of 2023 in Argentina, a study was published highlighting the spread of dengue to non-traditional areas despite having come from a great drought<sup>2</sup>. Now, at the end of a summer dominated by abundant rainfall, the dengue problem is on the rise with many health implications. This also highlighted indirect problems such as the limited capacity to produce, distribute, and apply repellent products in the general population.

Europe and North America are also on alert for mosquitoes<sup>3,4</sup>, in addition to the experience that regions such as Africa continue to have<sup>5</sup>. But I am not only talking about dengue, but also about many other mosquito-borne diseases, such as equine encephalitis, malaria, Zika, chikungunya, yellow fever, just to name a few of the best known.

Mosquitoes and the diseases they can cause in humans are a clear example of the tropicalization of medicine, highlighting the importance of climate, region and ecosystem in general, as well as the genotypic, economic and social characteristics of the population they impact.

### ***Tropicalized" disease: it must be managed by "tropicalizing" the diagnostic and therapeutic tools.***

#### **Opportunities for research (with more problems to solve)**

Around the fall of 2016 I was at an ophthalmology congress in Buenos Aires along with two colleagues, Alejandro Aguilar and Jorge Linares de la Cal. The three of us represented three regions of Argentina: Central, Patagonia and Litoral, and we were there with the purpose of designing a study to develop a method to detect in tears a disease called Zika, since at that time an outbreak was appearing in our region. I will not go into details since our project did not progress, because between perfecting the protocol and looking for economic sponsorship, the mosquitoes left and Zika patients stopped appearing in the country. We only had a nice memory of a WhatsApp chat called "Mosquitoes are gone". The fact that a potentially

good research project does not prosper happens frequently, and sometimes it can be partly a consequence of not tropicalizing an investigation. If we wanted to move forward, we would have had to grow the project globally, tracking Zika cases in its different occurrence areas. We would have had to tropicalize our protocol.

One of the lessons learned is that any research, no matter how regional it may be, must be "thought" globally, even if it is done locally. Thinking about health in a global way will allow us to adapt to different realities: *tropicalized realities*.

## Research should be done

There are always research topics that can be relevant to the rest of the community. It is important to analyze what happens in a population in Tilcara, Jujuy, in the north of Argentina, and compare it with another distant and isolated population, for example, in Rio Grande, Tierra del Fuego, well to the south of everything. It is important for a physician to know his own population where his diagnoses and treatments will have an impact. Knowing details related to general aspects sometimes makes a difference, such as body mass index, glycosylated hemoglobin values, or the predominant work activity in the region. Epidemiological studies have socioeconomic implications. They produce something very valuable called knowledge. It is information that serves to make decisions and invest economic resources efficiently. With erroneous epidemiological information, resources are wasted at the expense of health. We seek to make decisions based on evidence, but most of the Latin American scientific production is not in PubMed (at least until now). That is why it is relevant to investigate and create knowledge that describes the behavior of our population.

## The OCE tropicalization

Our journal *Oftalmología Clínica y Experimental* (OCE) is a scientific publication that has taken

the best of the concept of tropicalization, as can be seen in the diversity of topics and origins of the papers published so far. In this issue, we highlight several papers that inform us about aspects of gene therapy in Argentina (concepts that may be very useful for other countries in the region), the use of artificial intelligence in the university evaluation of ophthalmology specialists, the regional characteristics of toxoplasmosis, the environmental impact of telemedicine in a region of the Pampa, the subtypes of glaucoma in Bolivia and the preferred ocular surface practices of Latin American ophthalmologists. There are also clinical cases with great educational potential, surgical techniques, and scientific images.

OCE is a journal that adheres to global standards, protects and develops good editorial management practices, advises and helps its authors, thanks its reviewers, and -despite accepting papers in English- prioritizes the Spanish language, since it is the way we communicate among ourselves and with our patients. OCE journal is produced by the Argentine Council of Ophthalmology thinking of all professionals related to vision sciences in Latin America; it is oriented towards ophthalmologists with the vocation and desire to grow in multidisciplinary work, and may also include veterinarians, engineers, biologists, biochemists, pharmacists and all representatives of

areas of knowledge related to visual processes. We hope to motivate you and look forward to receiving your next papers.

## Referencias

1. Abdalgader T, Pedersen M, Ren D *et al.* Trade-off between climatic and human population impacts on *Aedes aegypti* life history shapes its geographic distribution. *J Theor Biol* 2022; 535: 110987.
2. López MS, Gómez AA, Müller GV *et al.* Relationship between climate variables and dengue incidence in Argentina. *Environ Health Perspect* 2023; 131: 57008.
3. Lühken R, Brattig N, Becker N. Introduction of invasive mosquito species into Europe and prospects for arbovirus transmission and vector control in an era of globalization. *Infect Dis Poverty* 2023; 12: 109.
4. Seok S, Kim Z, Nguyen VT, Lee Y. The potential invasion into North America and Europe by non-native mosquito, *Aedes koreicus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 2023; 60: 1305-1313.
5. Khezzani B, Baymakova M, Khechekhouché EA, Tsachev I. Global warming and mosquito-borne diseases in Africa: a narrative review. *Pan Afr Med J* 2023; 44: 70.



# El impacto de los mosquitos en la salud humana y animal: más que picaduras

Cintia C. Palavecino<sup>a</sup>, Florencia Facelli-Fernández<sup>a-b</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Ecología de Enfermedades (LEcEn), Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet Litoral), Universidad Nacional del Litoral (UNL)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Esperanza, Santa Fe, Argentina.

<sup>b</sup> Laboratorio de Bentos, Instituto Nacional de Limnología (UNL-CONICET), Argentina.

**Recibido:** 11 de febrero de 2024.

**Aprobado:** 28 de febrero de 2024.

## Autor corresponsal

Lic. Cintia C. Palavecino

Laboratorio de Ecología de Enfermedades

Kreder 2805

(3080) Esperanza, Santa Fe, Argentina

+54 3496-420639, interno 111-353

cintia.palavecino@icivet.unl.edu.ar

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e7-e11.

## Resumen

Recientemente en la Argentina ha habido un aumento en la población de mosquitos en zonas donde normalmente no se registraba un crecimiento explosivo. Este fenómeno ha generado preocupación tanto entre expertos como en la población en general, surgiendo interrogantes acerca de las causas detrás de este aumento y del riesgo que representa para la salud humana y animal. En Argentina se han registrado 242 especies de mosquitos hasta el momento, de las cuales hay tres principales géneros de importancia sanitaria: *Aedes*, *Anopheles* y *Culex*. Alrededor del 90% de los arbovirus que afectan a los humanos son transmitidos por mosquitos. Algunas de las enfermedades transmitidas por mosquitos en la Argentina incluyen el dengue, el zika, la fiebre amarilla, la fiebre chikungunya y la encefalitis. Estas enfermedades pueden tener síntomas leves o graves e incluso pueden ser mortales. El clima, la urbanización y el cambio en el uso de la tierra son factores que influyen en la propagación de estas enfermedades. Es importante tomar medidas de prevención y promoción de la salud, como la vigilancia y el control de los mosquitos, así como la educación y concientización de la comunidad. Adoptar un enfoque integral que abarque la salud humana, animal y ambiental es fundamental para abordar eficazmente estas enfermedades.

**Palabras clave:** vectores, dípteros, arbovirus, tropicalización de la medicina, prevención.

## The impact of mosquitoes on human and animal health: more than just bites

### Abstract

Recently, in Argentina there has been an increase in the mosquito population in areas where normally there is no explosive growth. This phenomenon has generated concern among both experts and the general population, raising questions about the causes behind this increase and the risk it poses to human and animal health. In Argentina, 242 species of mosquitoes have been recorded so far, of which there are three main genera of sanitary importance: *Aedes*, *Anopheles* and *Culex*. About 90% of the arboviruses affecting humans are transmitted by mosquitoes. Some of the mosquito-borne diseases in Argentina include dengue, Zika, yellow fever, chikungunya fever and encephalitis. These diseases can have mild or severe symptoms and can even be fatal. Climate, urbanization, and land use change are factors that influence the spread of these diseases. It is important to take preventive and health promotion measures, such as mosquito surveillance and control, as well as community education and awareness. Adopting a comprehensive approach that encompasses human, animal, and environmental health, is critical to effectively address these diseases.

**Keywords:** vectors, díptera, arboviruses, tropicalization of medicine, prevention.

## O impacto dos mosquitos na saúde humana e animal: mais do que picadas

### Resumo

Recentemente, na Argentina, houve um aumento na população de mosquitos em áreas onde normalmente não era registrado um crescimento explosivo. Este fenômeno tem gerado preocupação tanto entre os especialistas como na população em geral, levantando questões sobre as causas deste aumento e o risco que representa para a saúde humana e animal. Na Argentina, foram registradas até o momento 242 espécies de mosquitos, das quais existem três gêneros principais de importância para a saúde: *Aedes*, *Anopheles* e *Culex*. Cerca de 90% dos arbovírus que afetam os humanos são transmitidos por mosquitos. Algumas das doenças

transmitidas por mosquitos na Argentina incluem dengue, zika, febre amarela, febre chikungunya e encefalite. Essas doenças podem apresentar sintomas leves ou graves e podem até ser fatais. O clima, a urbanização e a mudança no uso do solo são fatores que influenciam a propagação destas doenças. É importante tomar medidas de prevenção e promoção da saúde, tais como vigilância e controle de mosquitos, bem como educação e sensibilização da comunidade. Adotar uma abordagem abrangente que inclua a saúde humana, animal e ambiental é essencial para combater eficazmente estas doenças.

**Palavras-chave:** vetores, dípteros, arbovírus, tropicalização da medicina, prevenção.

En la actualidad, en la Argentina están citadas 242 especies de mosquitos<sup>1</sup> que corresponden a 17 géneros. Como era de esperar (respondiendo posiblemente a una mayor oferta de hábitats), la mayor diversidad va en aumento hacia la zona subtropical ya que en la región del noreste de Argentina (NEA) se halla representado el 86,47% del total de las especies, seguida por el noroeste de Argentina (NOA) con 45,49%, Centro (39,75%), Cuyo (11,88%) y Patagonia (6,55%)<sup>1</sup>.

En las últimas semanas, los portales de noticias y las redes sociales se han inundado de imágenes de mosquitos. Esto está relacionado con la invasión de estos insectos en áreas donde normalmente no se registra un crecimiento explosivo de su población. Uno de los lugares más afectados por esta situación ha sido el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), lo cual ha contribuido a que el tema adquiera una gran repercusión mediática. Si bien los mosquitos son conocidos por ser molestos por sus picaduras, representan un riesgo significativo para la salud pública debido a que son vectores de numerosas enfermedades. ¿A qué se debe este aumento en las poblaciones de mosquitos? ¿Cuál es el riesgo para la salud humana y animal?

Los mosquitos son insectos pertenecientes al orden *Diptera*. Existen tres géneros de mosquitos de alta importancia sanitaria en Argentina: *Aedes*, *Anopheles* y *Culex*. Los mismos son los

responsables de transmitir diferentes arbovirus, que son virus transmitidos por artrópodos (del inglés *arthropod-borne virus*). Estos virus se mantienen principalmente en la naturaleza a través de la transmisión biológica entre hospedadores vertebrados susceptibles y artrópodos hematófagos. Es importante destacar que más del 90% de todos los arbovirus que causan enfermedades en los seres humanos se transmite por mosquitos. En total, se conocen alrededor de 100 arbovirus que causan enfermedades en humanos y aproximadamente 40 que afectan a animales domésticos<sup>2</sup>.

Los arbovirus pueden generar diversas enfermedades en los seres humanos tales como el dengue, el zika, la fiebre amarilla, la fiebre chikungunya y la encefalitis, entre otras. Cada una de estas enfermedades tiene sus propias características clínicas y puede provocar desde síntomas leves hasta complicaciones graves e incluso la muerte. Por ejemplo, *Aedes aegypti* es conocido por transmitir el dengue, el zika, la chikungunya y la fiebre amarilla. Por otro lado, *Aedes albifasciatus* es el transmisor de la encefalitis equina del oeste (EEO), pero también existen indicios de que otras especies de mosquitos —como *Culex ocososa* o *Aedes serratus*— podrían transmitir y mantener el virus en ambientes silvestres. Cabe mencionar que la invasión de estos insectos que se evidenció recientemente en el AMBA está compuesta por ejemplares de la especie *Aedes albifasciatus*, que llegaron a la zona después de las lluvias. El género *Anopheles* es responsable de la transmisión de la malaria, también conocida como paludismo, mientras que el género *Culex* puede transmitir la encefalitis de San Luis<sup>3</sup>.

En los últimos años se ha evidenciado un incremento en la distribución de las enfermedades transmitidas por mosquitos, las que dejaron de estar confinadas en áreas tropicales y subtropicales para expandirse hacia regiones templadas en todo el mundo<sup>4-5</sup>. Este fenómeno se atribuye a una serie de factores entre los que se encuentran: el creciente número de viajes internacionales, el rápido crecimiento urbano sin una planificación adecuada, la deforestación, el cambio climático y las medidas sanitarias insuficientes o ineficientes<sup>6-10</sup>. Estos elementos están interrelacionados y actúan de manera conjunta exacerbando el riesgo de propagación de estas enfermedades.

La interfaz entre seres humanos, animales domésticos y silvestres propia de áreas periurbanas se ve afectada principalmente por el cambio en el uso de la tierra y por factores climáticos<sup>11-12</sup>. Como resultado, ciertas especies animales prosperan en entornos urbanos y pueden alcanzar altas densidades. Este proceso de urbanización permite que los virus que normalmente circulan en los ciclos silvestres ingresen a los entornos urbanos donde encuentran nuevas oportunidades de propagación<sup>3</sup>. Esto aumenta el riesgo de aparición de enfermedades emergentes o reemergentes. Se estima que alrededor del 60% de estas enfermedades es zoonótico, es decir que pueden transmitirse de animales a humanos, y el 72% de ellas tiene su origen en animales silvestres<sup>13</sup>.

El clima es un factor fundamental que influye en la ecología de los mosquitos y en su capacidad para transmitir arbovirus<sup>14</sup>. En cuanto a la temperatura, existen rangos óptimos en los cuales se produce y maximiza la transmisión del virus del dengue por el mosquito *Aedes aegypti*. Por otro lado, la dinámica de las precipitaciones y sequías también desempeña un papel importante. Estos eventos pueden aumentar la disponibilidad de hábitats larvarios para los mosquitos, dependiendo de las prácticas locales de almacenamiento de agua y las características de las viviendas<sup>15</sup>. El dengue es un reto para la salud pública en el mundo. Más de 2.500 millones de personas viven en zonas en riesgo de dengue y más de 100 países han informado de la presencia de esta enfermedad en su territorio<sup>16</sup>. La región de las Américas ha sido una de las más afectadas por el dengue y su forma más grave: el hemorrágico. En lo que va de 2024, se registraron en la Argentina 78.606 casos de dengue (esto equivale al 82% de los 95.705 casos registrados en la temporada 2023/2024 hasta el momento)<sup>17</sup>.

En relación con la encefalitis equina, es importante destacar que en la Argentina los últimos casos de actividad de este virus se habían registrado en la década del 80, específicamente en 1988. En lo que va de 2024 se notificaron 91 casos sospechosos en humanos (14 por semana) y se confirmaron 21. Los confirmados y probables están en la región Centro, en particular en las provincias de Buenos Aires y Santa Fe, así como



también hay casos ratificados en Santiago del Estero y Entre Ríos. La ocurrencia de inundaciones en las zonas afectadas podría ser una de las causas de la reemergencia del virus<sup>17</sup>.

Si bien los mosquitos comparten ciertos aspectos ecológicos en sus ciclos de vida, existen diferencias en su capacidad para transmitir diversos arbovirus. La aptitud de una especie de mosquito para transmitir una enfermedad a un hospedador se conoce como *capacidad vectorial*. Ésta está determinada por factores tanto intrínsecos (la cepa viral, la competencia vectorial y la susceptibilidad del hospedador) como extrínsecos (la temperatura, las precipitaciones y la actividad humana). Comprender este concepto nos ayuda a entender cómo estos factores influyen en la transmisión de enfermedades transmitidas por vectores y cómo afectan la salud humana<sup>18</sup>.

El sistema sanitario juega un rol clave. Existe una amplia gama de aspectos relacionados con el sistema de salud (promoción y prevención) y los servicios públicos básicos (tales como saneamiento, recolección de basura y suministro de agua)<sup>7</sup>. También se incluyen fenómenos como el crecimiento demográfico, la urbanización, los conocimientos y las actitudes de las personas, el nivel educativo, entre otros aspectos<sup>19</sup>.

La perspectiva “Una sola salud” es un enfoque sistémico que facilita la comprensión de los factores que influyen en la incidencia del dengue y otras enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes<sup>7</sup>. Este enfoque reconoce la interconexión intrínseca entre la salud humana, animal y ambiental. Desde esta óptica es posible adoptar un enfoque integral que abarque aspectos epidemiológicos, sociales y ambientales, y que no se limite exclusivamente a la perspectiva biomédica, para abordar eficazmente las problemáticas relacionadas con enfermedades infecciosas<sup>7</sup>.

Para concluir, consideramos que son necesarias medidas para la prevención y promoción de las enfermedades transmitidas por mosquitos. Se precisa de voluntad política por parte de los gobiernos (políticas públicas y legislación, creación y protección de ambientes saludables), la coordinación intersectorial e interdisciplinar, la participación activa de la comunidad y de los individuos y el fortalecimiento de las leyes sani-

tarias nacionales. Para enfrentar la amenaza de las enfermedades transmitidas por mosquitos, la vigilancia y el control de estos vectores, junto con el seguimiento de las infecciones, son pilares fundamentales. El desarrollo de las enfermedades es un proceso dinámico, factible de ser modificado a través de acciones de prevención.

## Referencias

1. Rossi GC. Annotated checklist, distribution, and taxonomic bibliography of the mosquitoes (Insecta: Diptera: Culicidae) of Argentina. *Check List* 2015; 11: 1712. Disponible en: <https://www.biotaxa.org/cl/article/view/11.4.1712>
2. Artsob H, Lindsay R, Drebot M. Arboviruses. En: Quah SR (ed.). *International encyclopedia of public health*. 2nd ed. Academic Press, 2017, p. 154-160.
3. Beron C, Campos R, Gleiser R *et al*. Investigaciones sobre mosquitos de Argentina. Mar del Plata: Universidad Nacional de Mar del Plata, 2016. Disponible en: <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/59325>
4. López MS, Jordan DI, Blatter E *et al*. Dengue emergence in the temperate Argentinian province of Santa Fe, 2009-2020. *Sci Data* 2021; 8: 134.
5. Robert MA, Tinunin DT, Benitez EM *et al*. Arbovirus emergence in the temperate city of Córdoba, Argentina, 2009-2018. *Sci Data* 2019; 6: 276.
6. Diaz LA, Flores FS, Quaglia A, Contigiani MS. Intertwined arbovirus transmission activity: reassessing the transmission cycle paradigm. *Front Physiol* 2013; 3: 493.
7. Cabrera M, Leake J, Naranjo-Torres J *et al*. Dengue prediction in Latin America using machine learning and the one health perspective: a literature review. *Trop Med Infect Dis* 2022; 7: 322.
8. Da Silva CFA, Dos Santos AM, Do Bonfim CV *et al*. Deforestation impacts on dengue incidence in the Brazilian Amazon. *Environ Monit Assess* 2023; 195: 593.
9. Huber JH, Childs ML, Caldwell JM, Mordecai EA. Seasonal temperature variation influen-

- ces climate suitability for dengue, chikungunya, and zika transmission. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006451.
10. Zambrini DAB. Lecciones desatendidas entorno a la epidemia de dengue en Argentina, 2009. *Rev Saúde Pública* 2011; 45: 428-431.
11. Hassell JM, Begon M, Ward MJ, Fèvre EM. Urbanization and disease emergence: dynamics at the wildlife–livestock–human interface. *Trends Ecol Evol* 2017; 32: 55-67.
12. Bradley CA, Altizer S. Urbanization and the ecology of wildlife diseases. *Trends Ecol Evol* 2007; 22: 95-102.
13. Jones KE, Patel NG, Levy MA *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; 451: 990-993.
14. Estallo EL, Sippy R, Stewart-Ibarra AM *et al.* A decade of arbovirus emergence in the temperate southern cone of South America: dengue, *Aedes aegypti* and climate dynamics in Córdoba, Argentina. *Heliyon* 2020; 6: e04858.
15. Mordecai EA, Caldwell JM, Grossman MK *et al.* Thermal biology of mosquito-borne disease. *Ecol Lett* 2019; 22: 1690-1708.
16. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Enfermedades Transmisibles por Vectores . *Directrices para la prevención y control de Aedes aegypti*. Buenos Aires: Ministerio de Salud, [2016]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000235cnt-01-directrices-dengue-2016.pdf>
17. Argentina. Ministerio de Salud. *Boletín epidemiológico nacional*, no. 694 (2024). Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-694-se-9-2024>
18. Bonica MB. *Estudio y detección de flavivirus en mosquitos de importancia sanitaria* [tesis]. La Plata, 2022. Disponible en: [https://repositorios-digitaes.mincyt.gob.ar/vufind/Record/SEDI-CI\\_a8677b5bfb5259918934ac094775150c](https://repositorios-digitaes.mincyt.gob.ar/vufind/Record/SEDI-CI_a8677b5bfb5259918934ac094775150c)
19. Shafie AA, Moreira ED Jr, Di Pasquale A *et al.* Knowledge, Attitudes and Practices toward Dengue Fever, Vector Control, and Vaccine Acceptance Among the General Population in Countries from Latin America and Asia Pacific: A Cross-Sectional Study (GEMKAP). *Vaccines (Basel)* 2023; 11: 575.

# Conservantes en formulaciones oftálmicas: revisión narrativa sobre mitos, verdades y novedades

Belén Liviero<sup>a</sup>, María Cecilia Marini<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Humana Centro Médico Privado, Córdoba, Argentina.

<sup>b</sup> Hospital El Cruce, Florencio Varela, prov. de Buenos Aires, Argentina.

**Recibido:** 27 de diciembre de 2023.

**Aprobado:** 28 de febrero de 2024.

## Autor corresponsal

Dra. Belén Liviero

Humana Centro Médico Privado,  
(Rafael Nuñez 4431 Cerro de las Rosas) Córdoba Capital  
email: belenliviero@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e12-e32.

## Agradecimiento

A la Sociedad Argentina de Superficie Ocular, por estimular el desarrollo de este tipo de actividades que enriquecen la investigación en general y las contribuciones científicas con fines educativos en particular.

## Resumen

Con el envejecimiento y ante el aumento de la expectativa de vida, las personas tienen más posibilidades de desarrollar patologías crónicas como glaucoma, ojo seco y cuadros de hipersensibilidad reactiva. Asimismo, estas patologías requieren de tratamientos oftálmicos tópicos a largo plazo que pueden tener conservantes. Los conservantes de las formulaciones oftálmicas cumplen la función principal de preservar el producto farmacológico y evitar su contaminación de forma tal que puedan utilizarse de manera segura hasta su fecha de vencimiento. La utilización de conservantes durante períodos cortos puede resultar beneficiosa, por ejemplo al facilitar aspectos farmacocinéticos de los antibióticos gracias a su potencial toxicidad epitelial. Pero en tratamientos prolongados se ha comprobado que los conservantes ocasionan toxicidad en la superficie ocular que depende de su concentración, su frecuencia de instilación y el tiempo total de uso. Esto se ha observado principalmente en el glaucoma y en la enfermedad de ojo seco, afectando la calidad de vida del paciente, el cumplimiento terapéutico y los resultados esperados. A su vez, también comienza a ser relevante ante el auge creciente del manejo farmacológico de la presbicia y la miopía (en población pediátrica) que en la mayoría de los casos tiende a ser prolongado.

Por lo tanto, se están desarrollando nuevas opciones de conservantes más suaves y amigables con la superficie ocular, como también estrategias in-



novadoras para evitar completamente el uso de conservantes. En el este trabajo se ha revisado y actualizado el tema resaltando la importancia de considerar e identificar la presencia y/o variedad de conservantes en tratamientos prolongados.

**Palabras clave:** conservantes oftálmicos, libre de conservantes, conservantes suaves; superficie ocular, glaucoma, ojo seco, calidad de vida, miopía, presbicia.

## **Preservatives in ophthalmic formulations: a narrative review on myths, truths and news**

### **Abstract**

As people age and life expectancy increases, they are more likely to develop chronic conditions such as glaucoma, dry eye and reactive hypersensitivity. These conditions also require long-term topical ophthalmic treatments, which may contain preservatives. The main function of preservatives in ophthalmic formulations is to preserve the drug product and prevent contamination, so that they can be used safely until their expiration date. The use of preservatives for short periods can be beneficial, for example by facilitating pharmacokinetic aspects of antibiotics, thanks to their potential epithelial toxicity. But in prolonged treatments, preservatives have been shown to cause toxicity on the ocular surface, which is dependent on their concentration, frequency of instillation and total time of use. This has been observed mainly in glaucoma and dry eye disease, affecting the patient's quality of life, therapeutic compliance and expected results. In turn, it is also beginning to be relevant in view of the growing boom in the pharmacological management of presbyopia and myopia (in the pediatric population); which in most cases tends to be prolonged.

Therefore, new preservative options that are gentler and friendlier to the ocular surface are being developed, as well as innovative strategies to avoid the use of preservatives altogether. This paper has reviewed and updated the subject, highlighting the importance of considering and identifying the presence and/or variety of preservatives in prolonged treatments.

**Keywords:** ophthalmic preservatives, preservative-free, preservative-soft, ocular surface, glaucoma, quality of life, myopia, presbyopia.

## **Conservantes em formulações oftálmicas: revisão narrativa sobre mitos, verdades e novidades**

### **Resumo**

Com o envelhecimento e o aumento da esperança de vida, as pessoas têm maior probabilidade de desenvolver patologias crônicas como glaucoma, olho seco e quadros de hipersensibilidade reativa. Da mesma forma, estas patologias requerem tratamentos oftalmológicos tópicos de longa duração que podem conter conservantes. Os conservantes em formulações oftálmicas cumprem a função principal de preservar o medicamento e prevenir sua contaminação para que possa ser utilizado com segurança até o prazo de validade. A utilização de conservantes por curtos períodos, pode ser benéfica, por exemplo, facilitando os aspectos farmacocinéticos dos antibióticos graças à sua potencial toxicidade epitelial. Mas em tratamentos prolongados está comprovado que os conservantes causam toxicidade na superfície ocular que depende da sua concentração, da frequência de instilação e do tempo total de uso. Isto tem sido observado principalmente no glaucoma e na doença do olho seco, afetando a qualidade de vida do paciente, a adesão terapêutica e os resultados esperados. Ao mesmo tempo, começa também a ser relevante dada a crescente popularidade do tratamento farmacológico da presbiopia e da miopia (na população pediátrica), que na maioria dos casos tende a ser prolongado.

Portanto, estão sendo desenvolvidas novas opções de conservantes mais suaves e amigáveis à superfície ocular, bem como estratégias inovadoras para evitar completamente o uso de conservantes. Neste trabalho o tema foi revisado e atualizado, destacando a importância de considerar e identificar a presença e/ou variedade de conservantes em tratamentos prolongados.

**Palavras-chave:** conservantes oftálmicos, sem conservantes, conservantes suaves; superfície ocular, glaucoma, olho seco, qualidade de vida, miopia, presbiopia.

## Introducción

La medicación tópica constituye la mayor parte de las estrategias terapéuticas en oftalmología. Los conservantes son sustancias que tienen actividad antimicrobiana y proporcionan a las formulaciones farmacéuticas la posibilidad de mantener la esterilidad y extender la vida útil de los productos multidosis tradicionales<sup>1</sup>. Tienen como objetivo destruir los microorganismos (efecto bactericida) o al menos impedir su crecimiento (efecto bacteriostático)<sup>2</sup>. De hecho, es un requisito regulatorio a nivel internacional que afecta a fármacos y cosméticos, independientemente de que sean prescritos por profesionales o de venta libre.

La contaminación de las formulaciones puede ocurrir durante su fabricación o durante su utilización. Durante la fabricación, las principales fuentes de contaminación son las materias primas (especialmente el agua), el aire o el propio personal. Durante su utilización, la contaminación de las puntas de los goteros o incluso de las formulaciones dentro del frasco puede resultar del contacto físico con superficies que albergan microbios como los dedos, las pestañas o los párpados en general<sup>2</sup>.

Estos efectos asociados son los que impulsan a la industria farmacéutica —además de ir tras nuevos principios activos— al desarrollo de productos que reduzcan el impacto sobre la superficie ocular mediante el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan idealmente la administración de principios activos libres de conservantes (sistemas monodosis o multidosis en sistemas de envases unidireccionales y/o con filtros).

El conservante más utilizado es el cloruro de benzalconio (BAK, por su sigla en inglés) y sobre el cual más se han estudiado los efectos tóxicos sobre la superficie ocular<sup>1, 3-5</sup>. Esto ha llevado en los últimos años a la búsqueda de nuevos agentes conservantes con diferentes perfiles de seguridad y eficacia.

El objetivo de este trabajo es revisar y describir los principales conservantes disponibles en formulaciones oftálmicas, su mecanismo de acción, sus efectos colaterales y plantear las estrategias

actualmente disponibles para afrontar el dilema de la toxicidad de la superficie ocular asociada a los conservantes.

## Desarrollo

### *Historia de los conservantes en Oftalmología*

Según la información publicada, no fue hasta mediados de la década de 1960, cuando se detectaron lesiones oculares graves en Suecia causadas por medicamentos oculares contaminados con *Pseudomonas aeruginosa*, que las autoridades regulatorias de Europa y Estados Unidos exigieron el uso de conservantes en las preparaciones oftálmicas<sup>2, 6</sup>.

Uno de los primeros conservantes utilizados ampliamente a mediados del siglo XX en preparados oftalmológicos tópicos y de vacunas fue el timerosal, un compuesto a base de mercurio con una potente acción antimicrobiana; sin embargo cayó en desuso en la década del 70 con los primeros informes de neurotoxicidad y posible incremento de las tasas de autismo asociado a vacunas que contenían este componente; tema que continúa siendo polémico hasta el día de hoy<sup>7</sup>. El timerosal puede desencadenar una respuesta alérgica y según algunos estudios han informado que es el alérgeno de contacto más común en la población general<sup>7</sup>. Cuando se utilizó para soluciones de lentes de contacto se pudo ver que actuaba como un hapteno (antígeno parcial) que generaba reacción de hipersensibilidad retardada con la inducción de reacciones límbicas, queratoconjuntivitis, conjuntivitis papilar gigante, opacidades corneales, neovascularización, entre otras<sup>8</sup>. Con esa evidencia científica la agencia regulatoria de Estados Unidos (FDA) dio nuevas recomendaciones para su uso en 1980 y en 1998 prohibió el empleo del timerosal en productos de venta libre<sup>9</sup>. Todo esto tuvo como resultado el desarrollo de nuevos conservantes y dentro de las alternativas al timerosal surgieron el BAK y el polyquaternium-1 (PQ-1). El BAK es el conservante más utilizado en colirios hasta la fecha; lo introdujo originalmente Gustav Raupenstrauch como un desinfectante antiséptico en Alemania para el control de la pandemia de cólera en 1889<sup>10-11</sup>.

## Consideraciones generales de los conservantes

Desafortunadamente ninguno de los conservantes tiene todas las cualidades requeridas para ser utilizado universalmente en cualquier preparación oftálmica. De hecho, los conservantes que matan o dañan las células microbianas en crecimiento también pueden ser tóxicos para las células de los tejidos oculares en crecimiento. Al seleccionar un conservante para una formulación oftálmica se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones: (a) potencial de irritación, (b) rango de pH para una actividad antimicrobiana máxima que sea compatible con el pH de máxima eficacia terapéutica, (c) compatibilidad con otros ingredientes, (d) sinergismo o antagonismo en la actividad antimicrobiana y (e) condiciones de procesamiento como calor o envasado<sup>2</sup>.

Todos los productos oftálmicos multidosis fabricados deben resistir la contaminación durante su uso, lo que resulta una premisa básica para la mayoría de las agencias regulatorias, como por ejemplo lo solicitan Estados Unidos, Japón o la Unión Europea. La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) determina que los compuestos oftálmicos son de categoría 1 y solicita para estos productos pruebas de eficacia antimicrobiana (test del desafío del conservante) que involucran tres grupos de bacterias: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, y dos hongos: *Candida albicans* y *Aspergillus niger*<sup>12</sup>.

Estos agentes se destinan únicamente a evitar la contaminación microbiana de formulaciones tópicas y no deben utilizarse en formulaciones intraoculares. Debemos ser cuidadosos en su utilización ante ojos traumatizados (ojos abiertos). El uso de productos tópicos oftálmicos de manera intermitente no presenta inicialmente efectos adversos en relación con los conservantes. El uso crónico o dosis repetidas puede generar un *efecto acumulativo de los conservantes* y así la aparición de efectos no deseados<sup>1,13</sup>.

### Clasificación de conservantes

Los conservantes pueden clasificarse principalmente en agentes tensioactivos (detergentes), agentes oxidativos y *buffers* iónicos<sup>3</sup>.

#### Agentes tensioactivos

Comúnmente denominados detergentes, actúan dañando las paredes y membranas celulares mediante la disolución de lípidos y la consiguiente lisis celular de los microorganismos. Las *células eucariotas no pueden neutralizar los conservantes*, razón por la cual el conservante se incorpora en la célula y da lugar al efecto tóxico (citotoxicidad local). Los ejemplos más conocidos son el BAK y el PQ-1.

#### Agentes oxidativos

Son moléculas pequeñas que pueden atravesar las membranas celulares interfiriendo en el metabolismo celular. Pueden desestabilizar las membranas aunque en menor grado que los químicos. Resultan menos nocivas para las células eucariotas por la presencia en ellas de enzimas catalizadoras del peróxido de hidrógeno, generando menos efecto sobre las células epiteliales animales. Son conocidos como *conservantes soft* (suaves). Los ejemplos más conocidos son el perborato de sodio, los complejos de cloro y el complejo oxiclora estabilizado (SOC).

#### Buffer iónicos

Son la última clase de conservantes incorporados que actúan de manera similar a los oxidativos mientras están en solución, pero se inactivan en presencia de cationes como los que se encuentran en la película lagrimal, caracterizándose por tener cualidades antibióticas y antifúngicas. Son menos citotóxicos que los conservantes convencionales. Los ejemplos más conocidos son el sistema que se compone de ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc (SofZia<sup>®</sup>) y el sorbato de potasio<sup>12</sup>.

### Características de los conservantes más utilizados

A continuación se desarrollarán las características de los conservantes más utilizados en preparaciones oftálmicas:

#### Cloruro de benzalconio

Es un componente tensioactivo catiónico de amonio cuaternario. Ha sido el conservante oftálmico dominante durante las últimas décadas.



Se encuentra en más del 70% de los fármacos oftálmicos tópicos a nivel mundial y combina la ventaja de una acción antimicrobiana altamente eficaz y una excelente estabilidad en solución<sup>1, 12</sup> con propiedades hidrófilas e hidrófobas que le permiten ser altamente soluble y actuar como detergente<sup>12</sup>. El BAK desnaturaliza las proteínas y altera las interacciones intermoleculares produciendo la disociación de los lípidos de membrana lo que genera pérdida de la integridad de la membrana celular y en consecuencia, la muerte celular. Además, se cree que BAK es citotóxico al inducir disfunción mitocondrial; se ha investigado que bajas concentraciones de BAK inhiben la síntesis de ATP, disminuyen el potencial de membrana mitocondrial, inducen edema y potencian la producción de  $H_2O_2$ <sup>14</sup>.

El BAK tiene un espectro muy amplio de actividad *in vitro* contra todas las clases de patógenos, incluidas las *Acanthamoeba* spp, incluso en bajas concentraciones contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y contra hongos, especialmente cuando se combinan con el agente quelante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)<sup>15</sup>. Se ha propuesto que el BAK mejora la penetración del principio activo en la córnea y posteriormente en la cámara anterior al romper las uniones célula-célula del epitelio corneal, dando como resultado una mayor concentración del fármaco en los tejidos oculares<sup>4</sup>. En un estudio *in vitro* se vio un efecto sinérgico de la gatifloxacina junto con el BAK frente a algunos microorganismos<sup>16</sup>. Sin embargo, se ha demostrado mediante numerosas investigaciones que las formulaciones sin BAK logran eficacia equivalente a las conservadas con BAK<sup>10, 13</sup>.

Los efectos citotóxicos del BAK en las células del tejido ocular se han documentado ampliamente. Es un conservante de categoría 1 en cuanto a su toxicidad<sup>11, 14-17</sup>. La toxicidad de BAK depende de la cantidad administrada diariamente, la duración del tratamiento y su concentración en la formulación administrada (tabla 1). Según estimaciones, la concentración umbral a la que se produce la toxicidad es ~0,005%. Como conservante en formulaciones tópicas oftálmicas, el BAK se usa comúnmente en concentraciones de 0,04% a 0,02% según la formulación y existe

evidencia de los efectos oculares que se producen en función del grado de concentración de BAK: desde la reducción del tiempo de ruptura de la película lagrimal para las concentraciones más bajas hasta la destrucción total del segmento anterior, conjuntiva y córnea en menos de una semana en modelos animales al utilizarse al 1% o 2%<sup>14, 16</sup>.

Tanto en estudios *in vitro* como en modelos animales se ha demostrado que el BAK reduce la supervivencia de las células corneales, conjuntivales, de la malla trabecular y epiteliales ciliares aumentando la apoptosis celular<sup>1</sup>. En modelos animales, el BAK causó lesiones a las células epiteliales de la córnea, pérdida de células caliciformes conjuntivales y retraso en la cicatrización de las heridas corneales<sup>2, 11, 18</sup>. El BAK también induce la infiltración de linfocitos del epitelio y estroma conjuntival, y aumenta los niveles de marcadores inflamatorios. Estudios mostraron que incluso en concentraciones bajas, BAK indujo cantidades notablemente mayores de IL-1 y TNF $\alpha$ <sup>19</sup>. Los estudios clínicos sugieren que los efectos tóxicos pueden ser reversibles, al menos parcialmente, al retirar la exposición a BAK<sup>1</sup>.

El efecto tóxico del BAK en las estructuras más profundas del ojo sigue siendo un tema de preocupación. Estudios en animales mostraron mediante espectrometría de masas la presencia de BAK en la malla trabecular y su acumulación en la cámara anterior y en la cápsula anterior del cristalino. Incluso se detectó BAK en el nervio óptico y retina<sup>20</sup>. Esto resulta paradójico en el tratamiento del glaucoma, por ejemplo, ya que podría generar un efecto tóxico sobre el mismo tejido para el que se administran las gotas oftálmicas para reducir la PIO y retrasar el progreso de la enfermedad. Sin embargo, los estudios clínicos y en animales no han podido identificar los efectos retinales no deseados de BAK a través de la relación copa/disco o defectos del campo visual<sup>17</sup>.

El BAK resulta también neurotóxico, como se demostró *in vivo* e *in vitro*, afectando las terminaciones nerviosas del trigémino con disminución de la sensibilidad corneal, por lo que la relativa comodidad de los pacientes que usan gotas con BAK a pesar de presentar enfermedad de la superficie ocular (ESO) podría explicarse por esta neu-

**Tabla 1.** Efectos en la superficie ocular en relación con la concentración de exposición al BAK.

<b>Concentración BAK</b>	<b>Efectos oculares</b>
0,004%	Reducción del tiempo de ruptura lagrimal
0,005%	Toxicidad directa sobre células epiteliales (erosiones)
0,007%	A los 90-100 seg induce lisis del 50% del cultivo células epiteliales conjuntivales
0,01%	Importante alteración epitelial, infiltrado inflamatorio limbar y conjuntival
0,02%	Retardo de cicatrización corneal
0,1%	Destrucción endotelial, edema corneal irreversible si se usa intracamerular o si se usa en úlceras corneales
0,1-0,5%	Queratitis tóxica, metaplasia epitelial, infiltración inflamatoria, neovascularización corneal en ratas con administración repetida
1-2% (animales)	Destrucción total del segmento anterior córnea y conjuntiva en menos de una semana

rotoxicidad<sup>21</sup>. También se demostró que la neurotoxicidad se acompaña de inflamación corneal y reducción de la producción lagrimal, y que la interrupción del tratamiento BAK conduce a la resolución de la inflamación, la normalización de la producción de lágrimas y la recuperación de la densidad del nervio estromal. Se vieron dos formas de neurotoxicidad estromal. La neurotoxicidad reversible (axonopatía) se caracterizó por la desaparición inicial de la fluorescencia nerviosa y su posterior reaparición exactamente en el mismo patrón nervioso que el valor inicial. La neurotoxicidad irreversible (degeneración) se caracterizó por la desaparición de la fluorescencia nerviosa y su posterior reaparición en un patrón y ubicación diferentes en comparación con el valor inicial. El hallazgo de neurotoxicidad reversible sugiere que suspender la exposición a BAK puede permitir que algunos nervios se recuperen estructuralmente<sup>10, 18</sup>. Por lo tanto, es posible que la interrupción de los colirios conservados con BAK y el cambio a FOLC mejore la función corneal. La aplicación práctica más directa del hallazgo de neurotoxicidad inducida por el BAK radica en evitar la aplicación crónica de colirios conservados con BAK en pacientes con córneas neurotróficas y en pacientes con ojo seco. Un ejemplo claro de una situación clínica que requiere de la administración crónica de colirios conserva-

dos con BAK es el tratamiento de pacientes con hipertensión ocular o glaucoma, especialmente aquellos que tienen ojo seco coexistente. Existe una correlación entre el número de antiglaucomatosos conservados utilizados simultáneamente y el desarrollo de reacciones adversas en la superficie ocular, y esta asociación está respaldada por la mejoría significativa en los signos y síntomas al suspender las gotas conservadas con BAK y cambiar a FOLC<sup>1-4, 10</sup>.

Distintos estudios han demostrado la importante toxicidad del BAK sobre la superficie ocular con su uso prolongado y/o frecuente, especialmente en superficies oculares comprometidas, pudiéndose mencionar reducción de células caliciformes, queratinización epitelial, metaplasia escamosa, pérdida de microvellosidades, pérdida de desmosomas, distrofias epiteliales, aumento del número de fibroblastos subepiteliales, fibrosis subepitelial, reducción de espacios intravasculares, aumento del número de linfocitos y plasmocitos subepiteliales, engrosamiento de membranas basales y presencia de inmunoglobulinas en membranas basales<sup>1, 18, 22-25</sup>.

#### **Polyquaternium-1 (PQ-1)**

Es un compuesto de amonio cuaternario similar al BAK formulado en la década del 80, pero a diferencia del BAK es hidrófilo primario y de

mayor tamaño, aproximadamente 27 veces más grande. Debido a su gran tamaño y a la falta de la región hidrofóbica, no ingresa a las células de los mamíferos, lo que en teoría genera menor citotoxicidad y ESO en comparación con el BAK<sup>26</sup>.

El PQ-1 se ha utilizado para conservar soluciones para el cuidado de lentes de contacto multipropósito durante más de treinta años. Está presente en soluciones para lentes de contacto en concentraciones que varían del 0,0001% al 0,001% y se utiliza en combinación con otros agentes desinfectantes.

En cuanto a su mecanismo de acción, la microscopía electrónica muestra que el PQ-1 causa daño a las membranas citoplasmáticas bacterianas junto con la fuga del contenido celular. El daño a las membranas celulares se ha demostrado en el trabajo del mismo grupo donde se demostró que el PQ-1 induce la fuga de iones potasio (K<sup>+</sup>) de las bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Staphylococcus aureus*, y el hongo *Candida albicans*. PQ-1 también provoca la coagulación del citoplasma. En general, el PQ-1 muestra principalmente actividad antibacteriana<sup>27-28</sup>.

Los estudios de comparación *in vitro* y en animales demuestran un perfil de tolerancia más favorable para el PQ-1 que para el BAK, incluida menor citotoxicidad y apoptosis y mayor viabilidad de las células corneales y conjuntivales<sup>18</sup>. Algunos estudios clínicos que compararon el travoprost conservado en PQ-1 con las prostaglandinas conservadas con BAK encontraron tasas más bajas de enfermedad de la superficie ocular y mejores puntuaciones de OSDI. Sin embargo, algunos estudios *in vitro* demuestran que el PQ-1 induce citotoxicidad e inflamación de manera dependiente de NF-kB en las células epiteliales de la córnea<sup>29</sup>. Es necesario realizar más estudios para determinar si las gotas oftálmicas formuladas con PQ-1 son realmente más seguras para la superficie ocular en comparación con las conservadas con BAK.

### Perborato de sodio

Es uno de los primeros conservantes oxidativos bajo la idea de un conservante que “desaparece” o se descompone al contactar con la superficie

ocular. El concepto implica proporcionar actividad antimicrobiana en la solución y luego causar un impacto mínimo en la superficie durante la aplicación. Cuando se combina con agua, el perborato de sodio se convierte en peróxido de hidrógeno y una vez aplicado en el ojo, las enzimas presentes en la superficie —como la catalasa— lo descomponen en oxígeno y agua. Es un conservante que altera la síntesis de proteínas dentro de las células bacterianas a través de mecanismos oxidativos y es eficaz contra bacterias y el hongo *Aspergillus niger*<sup>32</sup>.

En los estudios que comparan el perborato de sodio con el BAK concluyen que tiene un efecto significativamente menos tóxico sobre las células corneales y conjuntivales pero, en comparación, las preparaciones libres de conservantes tienen el menor efecto sobre la viabilidad celular<sup>34-35</sup>.

### Complejo oxiclora estabilizado

Está compuesto por 99,5% de clorito, 0,5% de clorato y trazas de dióxido de cloro<sup>30</sup>. Es un tipo de conservante oxidativo caracterizado por pequeñas moléculas que penetran las membranas celulares e interrumpen la función celular normal. Cuando está en solución dentro del frasco, los radicales libres de dióxido de cloro imparten su efecto antimicrobiano al oxidar los lípidos insaturados y el glutatión en la célula<sup>32</sup>, pero al administrarse en la superficie ocular se convierte en iones de sodio, cloruro, oxígeno y agua<sup>3, 31</sup>. Tiene capacidades antimicrobianas eficaces contra muchos tipos de bacterias, así como contra el hongo *Aspergillus niger*, aunque no demostrado tener un efecto amebicida en estudios *in vitro*<sup>33</sup>. Se piensa que sería menos tóxico contra las células de mamíferos ya que éstas contienen antioxidantes, catalasas y oxidasas que neutralizan sus efectos oxidativos<sup>32</sup>.

### SofZia®

Se trata de una solución de buffer iónico patentada que contiene cloruro de zinc, borato, propilenglicol y sorbitol<sup>12</sup>. Funciona como un conservante oxidativo y se convierte en componentes no tóxicos al entrar en contacto con cationes en la superficie ocular. En modelos animales se han encontrado beneficios en la superficie como

una reducción de la inflamación conjuntival y cambios corneales en comparación con las gotas conservadas en BAK. En un estudio abierto los síntomas y los signos clínicos mejoraron después de cambiar de latanoprost conservado con BAK a travoprost conservado con SofZia<sup>®36</sup>. Si bien está disponible como conservante en algunos medicamentos para el tratamiento del glaucoma, actualmente no se utiliza como conservante en preparaciones para el ojo seco.

### Sorbato de potasio

Se propone como un conservante *soft* y ha demostrado que su utilización en una concentración de 0,18% en una formulación de latanoprost en nanoemulsión permite prescindir del BAK en un fármaco antiglaucomatoso habitualmente conservado con BAK, logrando mejorar la tolerancia del producto, tanto en estudios *in vitro* —como fue publicado por Tau y colaboradores<sup>37</sup>— como en estudios clínicos en pacientes que venían siendo tratados con latanoprost con BAK y cambiaron a la formulación conservada con sorbato de potasio<sup>38-39</sup>. También en un estudio multicéntrico realizado en Argentina por Casiraghi y colaboradores se observó no inferioridad en eficacia hipotensora con mejoría clínicamente significativa de parámetros asociados a ESO<sup>40</sup>.

### Formulaciones oftálmicas libre de conservantes (FOLC)

Debido a los efectos tóxicos de los conservantes y la consecuente reducción de la tolerancia a corto y largo plazo, la industria farmacéutica a nivel mundial avanzó con el desarrollo de distintos sistemas de tecnología aplicada al cuidado de la superficie ocular con el objetivo primario de desarrollar productos libres de conservantes (LC). Actualmente contamos con las opciones de FOLC monodosis o multidosis, con sistemas de envases especiales diseñados para evitar la contaminación microbiana durante el uso.

Las monodosis consisten en alícuotas de dosis únicas selladas, libres de conservantes. Esto no solo elimina la necesidad de conservantes sino también el ciclo de contaminación, incubación y proliferación de gérmenes dentro de los envases<sup>12</sup>.

Distintos estudios proponen que la posibilidad de evitar los conservantes permite evitar la ESO asociada a su uso y mejorar así la adhesión al tratamiento, principalmente pacientes con tratamientos crónicos como es el caso del glaucoma, patología en la que un mayor cumplimiento del tratamiento resulta fundamental porque retrasará el progreso de la enfermedad, promoviendo más bienestar para el paciente glaucomatoso y una mejor calidad de vida<sup>10</sup>. Dentro de las desventajas asociadas a las monodosis se presenta el aumento de los costos<sup>41</sup>.

Otro aspecto a considerar en los FOLC monodosis es que, como justamente su nombre lo indica, son para utilizarse una sola vez, debiéndose desechar el resto del producto que pueda quedar remanente en el envase. Pero las enfermedades crónicas oftalmológicas como el ojo seco, que requieren de la instilación frecuente de gotas varias veces al día, o el glaucoma, que requiere de la aplicación de entre una a dos veces por día, resultan percibidos como poco prácticos y antieconómicos al tener que tirar el resto del producto de una monodosis luego de haber sido abierta. En ocasiones, los pacientes de forma espontánea dejan el frasco monodosis abierto en la heladera para utilizarlo hasta que se termine el producto con el riesgo de contaminación, ya que justamente no tienen conservantes que puedan evitarlo. Además del tema del costo, también se observó que los pacientes tenían dificultades para instilar las gotas debido a la incapacidad de apuntar, parpadear e incluso apretar los envases monodosis, que son más pequeños que los frascos multidosis y por ende más complejos de manipular<sup>2, 15</sup>. Todo esto finalmente también genera riesgos secundarios. Estos obstáculos podrán afectar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Para superar estos problemas, la industria desarrolló una estrategia diferente: son los FOLC multidosis<sup>42</sup>.

Los formatos multidosis libres de conservantes fueron creados para superar las consideraciones de costo y facilidad de uso de los envases monodosis LC. Existen distintos tipos de tecnología de sistemas multidosis para FOLC. Algunos cuentan con una membrana bifuncional con propiedades antimicrobianas; otros poseen filtros y válvulas

unidireccionales para un único sentido de flujo de salida del producto.

Los colirios multidosis pueden contaminarse principalmente de dos formas: al entrar aire contaminado en el dispositivo en el momento de compensar presiones en el sistema luego de haber sido utilizado, o al volver a entrar líquido al envase por reflujo, que puede estar contaminado por haber estado en contacto con el aire exterior o con alguna superficie externa. La última tecnología en envases libres de conservantes consiste en dispositivos con inserto de válvula unidireccional, la que garantiza que no se pueda volver a introducir ningún líquido contaminado en el recipiente después de que se ha dispensado la gota, ya que un resorte interno activa la válvula y la cierra herméticamente evitando por completo la posibilidad de contaminación. Con respecto al punto de entrada de aire al dispensador para compensar las presiones, el sistema cuenta con un filtro de venteo independiente con una membrana esterilizante de silicona de 0,22  $\mu\text{m}$ , por lo que todo el aire que ingresa al sistema es estéril<sup>44-45</sup>.

Para facilitar el uso de estos FOLC multidosis, la nueva tecnología ha implementado frascos *soft* con espesor de paredes optimizado para facilitar la adaptación de los pacientes al nuevo mecanismo.

## Discusión

Sin duda los conservantes han sido y son fundamentales para poder brindar a nuestros pacientes medicación tópica sin riesgo de contaminación, y por ende no generar infecciones iatrogénicas. Lamentablemente, mientras los conservantes son eficaces contra microorganismos, su acción no es selectiva y tienen efecto nocivo sobre la superficie ocular por efecto acumulativo. El uso intermitente de formulaciones con conservantes no tiene por qué asociarse, en principio, con efectos adversos. Sin embargo, su uso en el tratamiento de patologías crónicas, así como el empleo de varios colirios a la vez (polimedica-ción) aumentan la exposición a los conservantes ya que la concentración a la que está expuesta

la superficie del ojo aumenta con el número de aplicaciones<sup>13</sup>.

A pesar de todo lo anteriormente expresado, en determinadas patologías oculares las formulaciones oftálmicas necesitan ser administradas por períodos prolongados para ser eficaces, como es el caso del glaucoma y la enfermedad de ojo seco, pero como también ocurre en las enfermedades inflamatorias como las uveítis y las alergias y en nuevas tendencias de tratamientos farmacológicos de la presbicia y de la miopía. Por lo tanto, en estos diferentes escenarios clínicos que incluyen a población de diferentes edades ¿con qué dilemas nos enfrentamos?

## Glaucoma

El glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible en todo el mundo y el número de pacientes afectados está aumentando debido al envejecimiento de la población<sup>17</sup>. Una de las claves del tratamiento del glaucoma es evitar la progresión del daño en el nervio óptico reduciendo la presión intraocular (PIO), lo que generalmente se logra con tratamiento médico. Un desafío importante en el tratamiento farmacológico de pacientes con glaucoma es lograr el control de los efectos secundarios y mantener una *compliance* adecuada por parte del paciente. Es cierto que los efectos secundarios pueden generarse por los principios activos —lo que muchas veces no se puede evitar y se trata de establecer una relación riesgo/beneficio—, pero cada vez se presta más atención al importante lugar que ocupa la toxicidad de los conservantes, los que sí se pueden evitar siempre que en el mercado existan alternativas disponibles para ello. Existen múltiples estrategias para mejorar la tolerancia y reducir el impacto sobre la superficie ocular de los efectos dosis y tiempo dependientes de las formulaciones, entre ellas, el uso de principios activos en combinaciones fijas, posologías menos frecuentes, rotación a conservantes *soft* o, idealmente, cambio a FOLC, como ya se mencionó. El principal objetivo es evitar el fracaso del tratamiento y por ende, la pérdida visual en pacientes con glaucoma que llevaría a una disminución en su calidad de vida<sup>46</sup>. En muchas gotas antihipertensivas se utilizan distintos conservantes para mantener su esterilidad,



siendo el BAK el más utilizado en los tratamientos antiglaucomatosos, como se mencionó previamente, dado que por muchos años se pensó que se necesitaban conservantes del tipo detergente para permitir que los profármacos penetraran a través de la córnea y se activen a nivel local; sin embargo, se ha demostrado que esta facilitación no es necesaria<sup>10, 47</sup>. En las últimas décadas se fueron incorporando otros conservantes como el PQ-1 y los *soft* como el SOC, el *buffer* iónico y el sorbato de potasio. Además, hoy disponemos de envases monodosis o multidosis libres de conservantes dentro del arsenal de antihipertensivos oculares.

La falta de adhesión a las gotas antiglaucomatosas es una barrera importante para el tratamiento exitoso del glaucoma. En un estudio autoinformado de pacientes con glaucoma la tasa global de incumplimiento fue del 32,0%, 25,0% en formulaciones con conservantes y del 12,5% en formulaciones libres de conservantes<sup>48</sup>.

Distintos estudios demuestran que la tolerancia, la hiperemia, la blefaritis, la tinción corneal y el tiempo de ruptura lagrimal mejoran cuando los pacientes con glaucoma de ángulo abierto rotan de formulaciones con BAK a prostaglandinas (PGA) libres de conservantes o PGA/timolol en ensayos separados<sup>49-52</sup>.

En muestras de malla trabecular extraídas durante la trabeculectomía de pacientes previamente tratados con gotas con BAK se detectaron células en la red trabecular con resultados positivos de fractalquina que sugiere inflamación, lo que a largo plazo podría reducir el flujo de salida e impacto de agentes hipotensores<sup>1, 53</sup>. Las gotas antiglaucomatosas que usaron polyquad en comparación con BAK produjeron menor puntaje de OSDI, menor tinción corneal, mejor tiempo de ruptura lagrimal y menor inflamación<sup>54-56</sup>. También se vio menor toxicidad cuando compararon BAK con *buffer* iónico<sup>11, 56-58</sup>. En estudios clínicos, la brimonidina conservada con SOC fue mejor tolerada que la brimonidina conservada con BAK en pacientes con glaucoma con signos y/o síntomas de ESO y produjo una reducción de la PIO comparable<sup>59</sup>.

Harasymowycz y colaboradores en 2021 realizaron un análisis de cinco estudios informando

las ventajas de la opción libres de conservantes al evaluar los síntomas y signos en pacientes tratados con latanoprost con y sin conservantes (FOLC). Hubo mejoría sintomática (puntaje de OSDI dos veces menor) y clínica. La FOLC fue dos veces más eficaz en reducir la hiperemia ocular. Pese a que no hubo diferencias y ambas opciones resultaron igualmente eficaces para reducir la PIO, los resultados sugieren que al mejorar la tolerancia puede aumentar el cumplimiento y así potencialmente la eficacia para reducir la PIO a largo plazo<sup>60</sup>.

En el extremo de evitar BAK está sortear por completo la terapia con medicamentos. Si bien ésta es el enfoque de primera línea preferido para el tratamiento del glaucoma, el tratamiento con láser (trabeculectomía láser selectiva, SLT), las cirugías de glaucoma mínimamente invasivas e incluso la cirugía filtrante primaria pueden considerarse alternativas al tratamiento de terapia con medicamentos<sup>1</sup>.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que algunos pacientes con glaucoma que requieran de cirugía, el uso de gotas con conservantes a largo plazo —especialmente el BAK— se considera como un factor de riesgo directo de fracaso quirúrgico, lo que es probable que esté asociado con la tendencia de los conservantes a inducir cambios inflamatorios y fibroblásticos en el ojo<sup>1, 61</sup>. Un estudio realizado en Francia en una población de 12.454 pacientes encontró una asociación entre la exposición a antiglaucomatosos conservados y la prevalencia de cirugías para el glaucoma<sup>62</sup>. Concluye que el uso de colirios libres de conservantes podría reducir el riesgo de cirugía, preservando la superficie ocular y la red trabecular, pero también mejorando el cumplimiento. Estos datos podrían usarse para respaldar la consideración del uso rutinario de antiglaucomatosos libres de conservantes; se requiere de un ensayo clínico aleatorio para probar una relación directa de causa y efecto entre las gotas antiglaucomatosas libres de conservantes y una cirugía adicional para el glaucoma.

Según estudios entre los pacientes con glaucoma y conjuntivitis alérgica, un ciclo corto de 14 días de latanoprost conservado con BAK aumentó el recuento de eosinófilos, alteró los resultados

de la prueba de Ferning e indujo anomalías en la citología de impresión; e incluso una exposición muy breve (una semana) a BAK puede inducir la pérdida de células caliciformes e incitar otros signos de EOS en sujetos sin EOS preexistente<sup>63</sup>.

Debido a la necesidad de uniformidad en los estudios de pacientes, en 2022 se realizó un consenso entre los expertos sobre los resultados y los métodos que se utilizarán en los ensayos clínicos para evaluar los efectos adversos de las gotas para los ojos antiglaucomatosas<sup>64</sup>.

### **Enfermedad de ojo seco**

La enfermedad de ojo seco es una anomalía prevalente en el mundo que afecta entre el 5% y el 50% de la población, que se caracteriza por una inestabilidad de la película lagrimal ya sea por producción deficiente de las lágrimas o alteración en la calidad del film lagrimal<sup>65</sup>.

El informe DEWS II de 2017 recomendó para el tratamiento del EOS leve el uso de lágrimas artificiales y lubricantes alternativos con conservantes distintos de BAK y el primer paso cuando estos resultan inadecuados es cambiar a lubricantes libres de conservantes para minimizar la toxicidad inducida por ellos, incluso para pacientes con ojo seco leve a moderado, hasta severo por supuesto. El costo, la adaptación del paciente a su uso y el cumplimiento siguen siendo consideraciones relevantes para los formatos monodosis o multidosis sin conservantes.

En el último informe TFOS Lifestyle, comisión que abordó drogas y tratamientos electivos, dedicó una sección a la toxicidad de los conservantes sobre la superficie ocular, haciendo referencia a los diversos mecanismos: alérgicos, tóxicos, inmunoinflamatorios y a las interacciones químicas que se presentan con diferentes componentes de la superficie ocular<sup>66</sup>.

A lo largo de los años la evidencia científica ha mostrado que los conservantes en mayor o menor medida tienen efectos adversos sobre la superficie ocular, generando inestabilidad de las lágrimas, causando daño celular en el epitelio corneal y conjuntival e induciendo cambios inflamatorios evaluados desde modelos *in vitro* hasta en el ojo humano, lo que agrava aún más a la ESO (fig. 1).

El lubricante ocular perfecto debería poder reparar la película lagrimal dañada con menor frecuencia de instilación y con mínimos efectos secundarios. Aunque cada vez hay menos, aún existen lubricantes oculares que se formulan con BAK como conservante a pesar de que tener claras evidencias de su efecto negativo para la ESO, como se mencionó anteriormente<sup>1</sup>. También se ha demostrado que los medicamentos antialérgicos tópicos conservados con BAK causan o agravan la ESO, produciendo efectos similares en los tejidos de la superficie ocular a los descritos anteriormente para el glaucoma<sup>67</sup>, pero este tema se desarrollará más adelante.

En cuanto a la disfunción de glándulas de Meibomio (DGM), en un estudio de pacientes tratados por primera vez con PGA se vio que, más allá del efecto que tiene el principio activo sobre las glándulas de Meibomio (GM) en comparación con las FOLC, las formulaciones con conservantes inducen mayor malestar ocular e inestabilidad de la película lagrimal, una superficie ocular más alterada y una pérdida de GM más grave<sup>68</sup>. Por lo tanto, la morfología y función de la GM deberían evaluarse cuidadosamente antes del tratamiento con PGA y sería aconsejable utilizar FOLC en pacientes con una enfermedad de la superficie ocular o DGM preexistente o concomitante, que son frecuentes en pacientes con glaucoma<sup>69</sup>.

Se cree que la toxicidad epitelial del BAK puede resultar en una cascada inflamatoria que disminuye la densidad del plexo nervioso subepitelial y reduce aún más la secreción lagrimal<sup>70</sup>. Como ya se ha mencionado en parte previamente, la investigación también ha demostrado efectos inflamatorios directos de BAK en la superficie ocular al inducir la liberación de citocinas inflamatorias y/o aumentar la expresión de quimiocinas y receptores de citocinas. Hay niveles elevados del marcador inflamatorio HLA-DR en la superficie ocular después de la exposición a gotas con conservantes para los ojos. Otros marcadores de inflamación, como ICAM-1, interleuquinas IL-6, IL-8 e IL-10, CCR4 y CCR5, también parecen estar sobreexpresados en ojos glaucomatosos, especialmente con múltiples medicamentos con conservantes<sup>71</sup>. Además de las citocinas y quimiocinas, se ha encontrado una mayor prevalencia de niveles elevados de

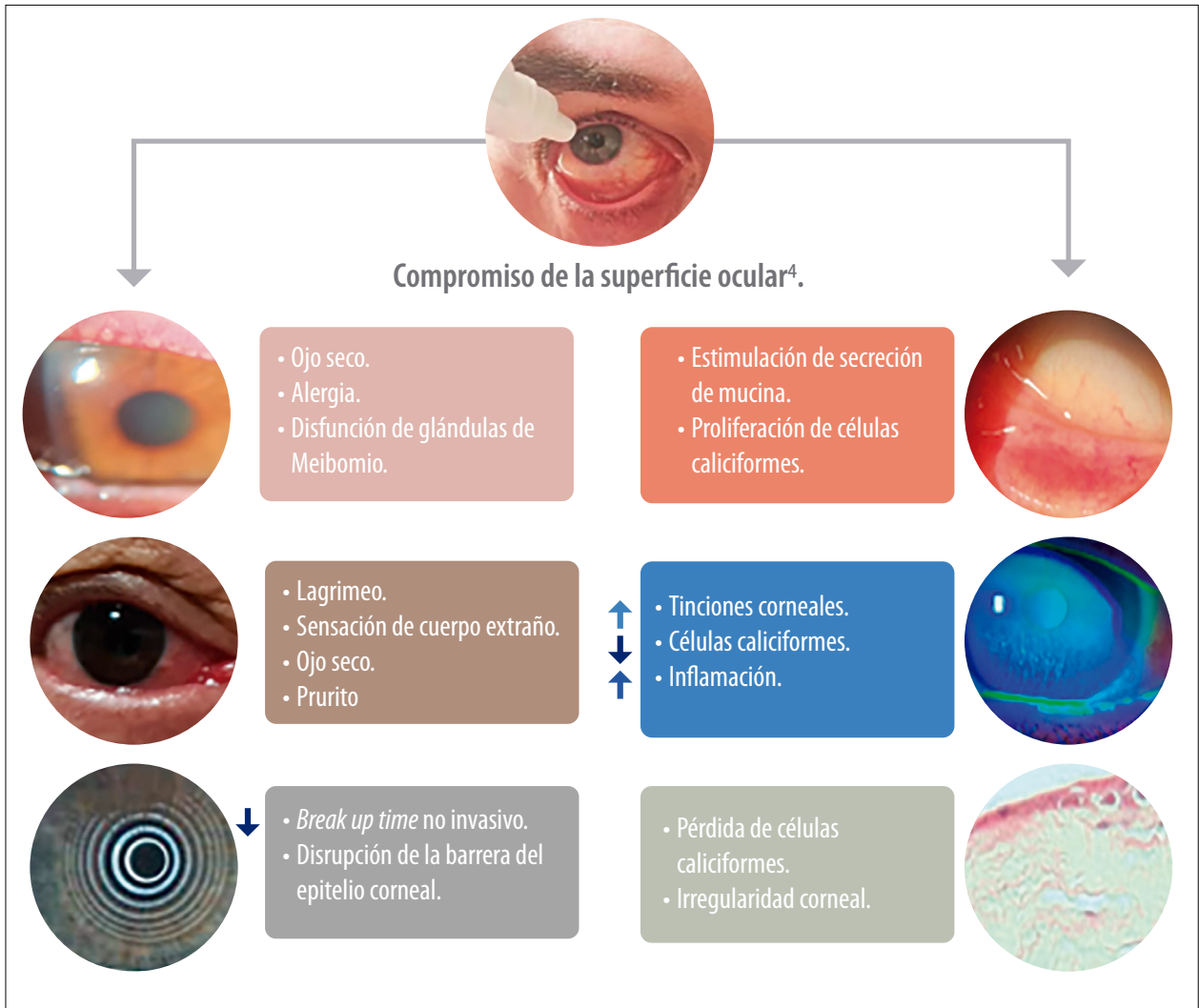


Figura 1. Efectos de los conservantes en la superficie ocular según la evidencia<sup>4, 42</sup>.

MMP-9 en ojos tratados con medicamentos anti-glaucomatosos con BAK (47%) en comparación con ojos no tratados con sospecha de glaucoma (17%) y ojos tratados medicación para glaucoma sin conservantes (17%), lo que sugiere inflamación o daño en la superficie ocular en ojos que reciben medicamentos antiglaucoma con BAK<sup>72</sup>. También se ha demostrado que BAK tiene un efecto sobre los nervios corneales y la microscopía confocal *in vivo* revela una cantidad reducida de nervios sub-basales en pacientes con glaucoma tratados

con gotas conservadas de BAK en comparación con formulaciones sin conservantes<sup>73</sup>.

En 2019 se evaluó la toxicidad *in vitro* en células epiteliales corneales humanas previamente expuestas a la concentración más baja de BAK que se encuentra en gotas. Sobre células neuronales del trigémino lo que se evidenció primero fue citotoxicidad, alteración morfológica, apoptosis, estrés oxidativo, liberación de ATP. A continuación se expuso un cultivo primario de ganglio trigémino de ratón a BAK. Mientras que el BAK

no alteró la morfología de las células neuronales ni indujo citotoxicidad neuronal o estrés oxidativo indujo la producción de marcador de activación neuronal, de lesión neuronal y marcadores inflamatorios. Este estudio de modelo *in vitro*, que simuló mecanismos paracrinos, representa una herramienta interesante para resaltar los efectos tóxicos indirectos del BAK o cualquier otro xenobiótico en las neuronas del trigémino corneal y puede ayudar a comprender mejor los mecanismos celulares que ocurren durante la fisiopatología de la ESO<sup>74</sup>.

Los resultados de los ensayos cruzados donde se rotó a los pacientes de preparaciones con conservantes a preparaciones sin ellos muestran consistentemente una mejoría en los síntomas y signos informados de ESO<sup>64</sup>. Sin embargo, existe una revisión de 4 estudios con lubricantes que no encontró diferencias entre el uso o no de conservantes, pero en 3 de ellos utilizaron conservantes *soft* en lugar de BAK. Pese a las limitaciones del estudio surgió la necesidad de más ensayos clínicos aleatorios de buena calidad para poder evaluar las diferencias y se destacó que la *experiencia de los médicos* también es fundamental a la hora de seleccionar los lubricantes oculares ideales en cada paciente<sup>75</sup>.

En una encuesta transversal a oftalmólogos donde se investigó la prevalencia y las manifestaciones clínicas de la ESO en pacientes con glaucoma, el 90% de los médicos informó al BAK como factor de riesgo más importante, seguido por la cantidad de medicamentos y el tiempo de utilización. En cuanto a la prevalencia, el 45% de los oftalmólogos informó que la ESO era evidente en al menos el 25% de sus pacientes, mientras que el hallazgo más frecuente en la superficie ocular fue la hiperemia conjuntival (75,6%). Resaltaron la importancia de la detección de la ESO y, aunque la mayoría de los médicos afirmó que evaluaban la superficie ocular, se encontró que el uso de pruebas como el tiempo de ruptura lagrimal y tinción de la superficie ocular era bajo. En presencia de ESO, los oftalmólogos suelen cambiar a un antiglaucomatoso de un grupo diferente (38%), un antiglaucomatoso libre de conservantes (33,7%) o a un antiglaucomatoso con un conservante distinto del BAK (20,4%).

La mayoría de los médicos recetaron lubricantes oculares (84,6%)<sup>76</sup>.

## Otras enfermedades de la superficie ocular

### ¿Alergia o toxicidad?

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos se deben a la toxicidad de alguno de los componentes de la formulación. Solo el 10% de todas las reacciones adversas son verdaderamente alergias. Los mecanismos de hipersensibilidad pueden involucrar la activación de mastocitos (tipo I), la liberación de anticuerpos (tipo II y III) o la toxicidad mediada por linfocitos T (tipo IV). Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos suelen ser desencadenadas por los ingredientes activos tales como neomicina o aquellos con grupos sulfonamida. Sin embargo, a pesar de que las reacciones alérgicas a los conservantes suelen ser menos frecuentes, algunos de ellos han sido catalogados como moderados (cloruro de benzalconio) o fuertemente alergénicos (timerosal)<sup>77</sup>. En cuanto al tratamiento de las conjuntivitis alérgicas, en un estudio de Marini y colaboradores, donde se evaluó la eficacia y la toxicidad sobre la superficie ocular de la solución de bepotastina besilato 1,5% libre de conservantes (BBLC) en comparación con la solución oftálmica de olopatadina clorhidrato 0,2% conservada con BAK (OLBAK), se pudo observar que al día 60 de tratamiento ninguna citología del grupo BBLC presentó metaplasia y ausencia de células caliciformes, mientras que en el grupo de OLBAK hubo un aumento significativo de la metaplasia escamosa determinada por la escala de Nelson<sup>78</sup>.

### Pseudopenfigoide y conservantes

El penfigoide cicatricial ocular, un subtipo de penfigoide de las membranas mucosas, es una ESO de cicatrización progresiva causada por una inflamación inmunomediada de la conjuntiva y otras membranas mucosas. Pseudopenfigoide cicatricial ocular es un término general que abarca enfermedades que causan conjuntivitis cicatricial sin otra afectación de la superficie mucosa con una biopsia conjuntival con inmunofluorescencia negativa<sup>79</sup>. Se ha informado del desarrollo de fibrosis subconjuntival en pacientes

tratados con medicamentos antiglaucomatosos durante un período prolongado de tiempo, muy probablemente como resultado de un aumento en la densidad de fibroblastos en la sustancia propia subepitelial, relacionado con un aumento de células inflamatorias<sup>47</sup>. En 1992, antes de que evolucionaran drogas y conservantes, Schwab demostró que el uso de medicamentos antiglaucomatosos a largo plazo causaba acortamiento conjuntival y contracción, que podían estar asociados con una afección ocular similar al *penfigoide* o evolucionar hacia una *conjuntivitis cicatricial grave* con opacidades corneales definitivas<sup>80</sup>. En una serie de 145 pacientes que presentaban un pseudopenfigoide, Thorne y colaboradores mostraron que dentro de las causas más frecuentes se encontraba, junto con la rosácea, el tratamiento tópico antiglaucomatoso (28,3%), principalmente betabloqueantes<sup>81</sup>.

### **Pediatría**

Los pacientes pediátricos suelen necesitar tratamiento crónico en algunos casos —como el glaucoma— pese a que es relativamente poco común en estos pacientes y generalmente en estos casos se trata mediante métodos quirúrgicos. Sin embargo, los medicamentos tópicos se usan antes de la cirugía y, en aquellos pacientes cuya PIO no se controla adecuadamente, después de ella. Claramente, estas personas enfrentan muchos años de terapia tópica durante los cuales la toxicidad de la superficie ocular no es bienvenida y probablemente afecte la adhesión y la persistencia<sup>82</sup>.

La ESO en niños generalmente se trata con lubricantes oculares<sup>83</sup>; si estas formulaciones tienen conservantes es probable que causen una acción citotóxica, lo que resulta muy dañino en los niños por lo que se recomienda el uso de FOLC en caso de tratamientos prolongados<sup>84</sup>.

Dentro de los tratamientos crónicos, hoy surge el uso del colirio con atropina para el control de la miopía. No encontramos información con respecto del uso de conservantes y si esto produce efectos a largo plazo en estos pacientes. Se menciona un metaanálisis a la conjuntivitis alérgica como efecto secundario pero con relación a la concentración de la droga utilizada<sup>85</sup>. Se está

investigando la forma de poder dispensar a la atropina con y sin conservantes<sup>86</sup>.

### **Calidad de vida**

Disminuir los síntomas de los pacientes y mejorar la calidad de vida son objetivos valiosos para el médico; sin embargo, son aun más importantes si pueden mejorar la adhesión, la continuidad del tratamiento y preservar la visión del paciente<sup>87</sup>.

La evaluación de la ESO en pacientes con glaucoma es importante debido al impacto negativo que puede tener en la calidad de vida<sup>88</sup>. Rossi y colaboradores encontraron que los pacientes con glaucoma con enfermedad de la superficie ocular tenían peores puntuaciones en síntomas no visuales (ardor, lagrimeo, sequedad, picazón, medido con la Escala de Síntomas de Glaucoma [GSS]) y peor calidad de vida relacionada con la visión (medida por el *Cuestionario de función visual* del National Eye Institut [NEI-VFQ 25]) en comparación con pacientes con glaucoma sin ESO<sup>86</sup>. En un estudio sobre la satisfacción de los pacientes con el tratamiento del glaucoma se mostró que, si bien la mayoría de los pacientes estaban satisfechos con su tratamiento, los factores significativamente asociados con la insatisfacción incluían la presencia de ojo seco, hiperemia, signos oculares, síntomas durante y entre la instilación y el uso de lubricantes oculares. El estudio también ilustró la frecuencia de los síntomas oculares y su aparición con el inicio de la terapia para el glaucoma<sup>89</sup>.

Kumar y colaboradores encontraron que los pacientes que recibían medicación antiglaucomatosa con BAK tenían puntuaciones más bajas en el cuestionario de calidad de vida en el glaucoma-15 (GQL-15) y puntuaciones OSDI más altas en comparación con los pacientes que recibían medicación antiglaucomatosa sin BAK y los controles, lo que sugiere una peor discapacidad visual y síntomas de la superficie ocular en pacientes que reciben medicación antiglaucomatosa conservada con BAK<sup>90</sup>.

Aunque se observa una mejoría de la calidad de vida cuando usan FOLC, la inclinación de los pacientes hacia la compra de medicamentos libres de conservantes no se ha estudiado adecuada-



mente. Esto es necesario porque los FOLC de dosis única incurren en costos elevados y también son difíciles de usar en poblaciones específicas de pacientes. Debido al alto costo de estos medicamentos, las personas tienden a usar una sola unidad varias veces al comprometer su seguridad. Es relevante pensar en que todos estos aspectos mencionados anteriormente deben ser atendidos para recomendar la terapia libre de conservantes<sup>42</sup>.

### **Tratamientos farmacológicos de la presbicia**

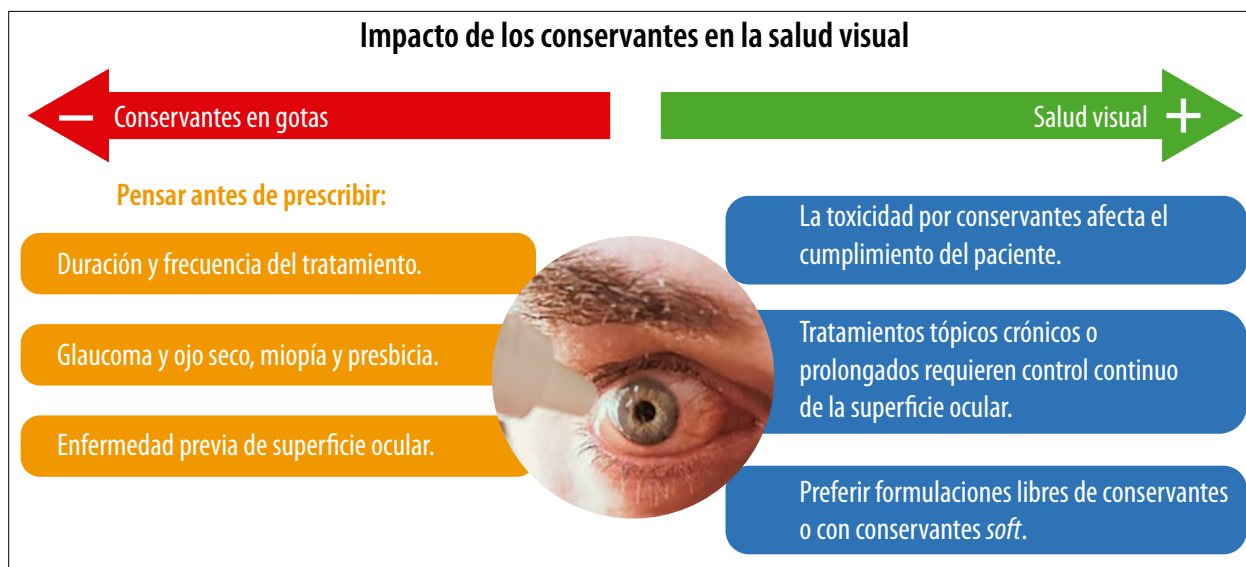
El primer antecedente que existe en relación con el uso de una formulación oftálmica para el manejo de la presbicia fue publicado por Jorge Benozzi y colaboradores en 2012<sup>91</sup>. Desde entonces empezaron a desarrollarse otros productos y cada vez más personas en todo el mundo comenzaron a utilizar de forma crónica gotas oftálmicas para la presbicia, con frecuencias de instilación que van generalmente de 1 a 2 veces por día. El reporte más extenso en relación con la cantidad de pacientes (910 participantes) y tiempo de seguimiento (8 años) fue publicado en 2020<sup>92</sup>. En ese estudio, aunque encontraron que alrededor de un 9% de los casos tuvo ardor temporario, ningún paciente necesitó discontinuar el tratamiento por esta sintomatología y no se detectaron signos de enfermedad de la superficie ocular. Previamente Facal y colaboradores habían publicado un estudio donde evaluaron síntomas y signos de enfermedad de superficie ocular incluyendo pruebas de citología de impresión y no sólo no encontraron una afectación, sino que detectaron cierta mejoría en algunos parámetros<sup>93</sup>. Con el mismo tratamiento, Benozzi y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico con un seguimiento a 10 años y tampoco encontraron problemas de superficie ocular<sup>94</sup>. Es importante resaltar que este tratamiento denominado *Método Benozzi* consiste en el empleo de una formulación que contiene pilocarpina y diclofenac libre de conservantes, donde los pacientes mantienen controles frecuentes que son inherentes a la propia estrategia terapéutica. Este nivel de control, seguimiento y personalización posiblemente sea una de sus ventajas relacionadas con aspectos de seguridad,

al plantearse como tratamiento prolongado, aunque se deberá confirmar en el futuro si de forma complementaria tiene algún efecto positivo sobre la superficie ocular.

Posteriormente fueron apareciendo nuevas formulaciones oftálmicas para tratar la presbicia, por lo cual hay menos tiempo de seguimiento y, aunque en una reciente revisión sistemática ninguno reportó efectos adversos severos en superficie ocular<sup>95</sup>, esto es algo que deberá controlarse y evaluarse mediante un seguimiento continuo. Estos productos tienen diferentes combinaciones de fármacos, que por ejemplo incluyen fenilefrina además de pilocarpina<sup>96</sup> y también tienen grandes diferencias en la concentración de la pilocarpina, pero hay poca o nula información relacionada con la utilización de conservantes. El producto denominado Vuity de la empresa AbbVie —que está aprobado por la FDA<sup>97</sup>— utiliza al BAK como conservante en una concentración del 0,0075% según menciona su prospecto<sup>98</sup>. Recientemente se ha publicado el resultado de un ensayo clínico de otro producto con pilocarpina al 0,4% que refiere ser libre de conservantes<sup>99</sup>. Como se ve, ante el auge y el aumento a nivel mundial del desarrollo y uso de formulaciones oftálmicas para la presbicia, estamos ante un nuevo desafío y deberemos estar alerta sobre aquellas que tengan algún tipo de conservante.

### **Conservantes: pensar antes de prescribir, en el contexto clínico de cada paciente**

Finalmente y a modo de expresar un cierre esquemático de este trabajo, se presenta en la figura 2 la relevancia de “pensar antes de prescribir” si estamos ante uno de estos posibles escenarios clínicos, y repasar los contenidos de esta revisión de conservantes en formulaciones oftálmicas para reflexionar, ya que a veces los conservantes pueden ser de utilidad estratégica, pero no siempre. A su vez no todos los conservantes son iguales y sus efectos podrán ser más o menos deletéreos dependiendo de la patología y del estado previo de cada paciente. Recordar que el efecto negativo de los conservantes es concentración, frecuencia de instilación y tiempo depen-



**Figura 2.** Esquema que refleja la importancia de “pensar antes de prescribir” si hay conservantes en formulaciones oftálmicas (y de qué clase son) considerando el escenario clínico, ya que podrían tener efectos negativos para la salud visual.

diente, por lo que en tratamientos prolongados es preferible elegir aquellos denominados “soft” o evitarlos directamente.

## Conclusión

A pesar de que la evidencia nos muestra los efectos tóxicos del BAK a nivel ocular, se lo continúa usando en el 70% de las formulaciones oftálmicas. En los últimos años, junto con el avance de nuevos tratamientos también se han desarrollado nuevos conservantes y alternativas para poder dispensar medicamentos de forma confiable, minimizando los efectos perjudiciales, sobre todo cuando se utilizan en forma prolongada. Sin embargo, la posibilidad de eliminar completamente los conservantes de la formulación parece ser el enfoque más seguro para los pacientes y es la tendencia a la que se deben orientar las terapias oftalmológicas de uso frecuente, como lo hemos observado en esta revisión.

Esto es relevante, ya que la necesidad de utilizar tratamientos crónicos con gotas oftálmicas están en aumento, tanto por enfermedades asociadas al envejecimiento como lo son el glaucoma y el ojo seco, así como también por nuevas indicaciones

en poblaciones más jóvenes debido a problemas como la presbicia o la miopía. El compromiso de la superficie ocular por la toxicidad de conservantes en pacientes que reciben tratamiento crónico es tiempo dependiente, compromete la calidad de vida, la adherencia terapéutica y por ende la eficacia terapéutica del mismo tratamiento.

Esperamos contar en los próximos años con cada vez más novedosas y seguras opciones terapéuticas y con costos accesibles para toda la población. Se destaca, para terminar, la importancia de concientizar a la comunidad médica sobre este tema para poder mejorar la selección de productos farmacológicos a utilizar y tomar decisiones médicas basadas en evidencias, que sean de utilidad para poder elegir la mejor opción para cada caso en particular.

## Referencias

1. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N *et al.* Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)* 2022; 36: 361-368.
2. Furrer P, Mayer JM, Gurny R. Ocular tolerance of preservatives and alternatives. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53: 263-280.

3. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001; 18: 205-215.
4. Baudouin C, Labbé A, Liang H *et al*. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 312-334.
5. Steven DW, Alaghband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1497-1503.
6. Kallings LO, Ringertz O, Silverstolpe L. Microbiological contamination of medical preparations. *Acta Pharm Suec* 1966; 3: 219-228.
7. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 287-299.
8. Tosti A, Tosti G. Thimerosal: a hidden allergen in ophthalmology. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 268-273.
9. Geier DA, Sykes LK, Geier MR. A review of thimerosal (Merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007; 10: 575-596.
10. Kim DW, Shin J, Lee CK *et al*. Comparison of ocular surface assessment and adherence between preserved and preservative-free latanoprost in glaucoma: a parallel-grouped randomized trial. *Sci Rep* 2021; 11: 14971.
11. Freeman PD, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol* 2009; 4: 59-64.
12. Tu EY. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol* 2014; 28: 182-187.
13. Herrero Vanrell R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 531-532.
14. Rogov AG, Goleva TN, Sukhanova EI *et al*. Mitochondrial dysfunctions may be one of the major causative factors underlying detrimental effects of benzalkonium chloride. *Oxid Med Cell Longev* 2020, 2020: 8956504.
15. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 1409-1425.
16. Kowalski RP, Kowalski BR, Romanowski EG *et al*. The in vitro impact of moxifloxacin and gatifloxacin concentration (0.5% vs 0.3%) and the addition of benzalkonium chloride on antibacterial efficacy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 730-735.
17. Hedengran A, Kolko M. The molecular aspect of anti-glaucomatous eye drops: are we harming our patients? *Mol Aspects Med* 2023; 93: 101195.
18. Hedengran A, Freiberg J, May Hansen P *et al*. Comparing the effect of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and preservative-free prostaglandin analogue eye drops on cultured human conjunctival goblet cells. *J Optom* 2024; 17: 100481.
19. Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25: 415-424.
20. Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G *et al*. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One* 2012; 7: e50180.
21. Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A *et al*. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 1792-1802.
22. Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G *et al*. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1512-1518.
23. Nagstrup AH. The use of benzalkonium chloride in topical glaucoma treatment: an investigation of the efficacy and safety of benzalkonium chloride-preserved intraocular pressure-lowering eye drops and their effect on conjunctival goblet cells. *Acta Ophthalmol* 2023; 101, Suppl 278: 3-21.
24. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved to-

pical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 2010; 27: 837-845.

25. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 716-726.

26. Rossi GCM, Scudeller L, Rolle T *et al.* From benzalkonium chloride-preserved latanoprost to polyquad-preserved travoprost: a 6-month study on ocular surface safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 619-623.

27. Codling CE, Hann AC, Maillard JY, Russell AD. An investigation into the antimicrobial mechanisms of action of two contact lens biocides using electron microscopy. *Contact Lens Anterior Eye* 2005; 28: 163-168.

28. Codling CE, Maillard JY, Russell AD. Aspects of the antimicrobial mechanisms of action of a polyquaternium and an amidoamine. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1153-1158.

29. Paimela T, Ryhänen T, Kauppinen A *et al.* The preservative polyquaternium-1 increases cytotoxicity and NF-kappaB linked inflammation in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2012; 18: 1189-1196.

30. Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11: 119-126.

31. Charnock C. Are multidose over-the-counter artificial tears adequately preserved? *Cornea* 2006; 25: 432-437.

32. Kaur IP, Lal S, Rana C *et al.* Ocular preservatives: associated risks and newer options. *Cutan Ocul Toxicol* 2009; 28: 93-103.

33. Magnet A, Gomes TS, Pardinás C *et al.* Can artificial tears prevent Acanthamoeba keratitis?: an in vitro approach. *Parasit Vectors* 2018; 11: 50.

34. Xu M, Sivak JG, McCanna DJ. Comparison of the effects of ophthalmic solutions on human corneal epithelial cells using fluorescent dyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 794-802.

35. Zhang H, Wu H, Yang J, Ye J. Sodium perbarate and benzalkonium chloride induce DNA damage in Chang conjunctival epithelial cells. *Cutan Ocul Toxicol* 2017; 36: 336-342.

36. Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of tra-

voprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea* 2008; 27: 339-343.

37. Tau J, Passerini MS, Del Papa M *et al.* A novel ophthalmic latanoprost 0.005% nanoemulsion: a cytotoxicity study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260: 1941-1946.

38. Stewart WC, Oehler JC, Choplin NT *et al.* A comfort survey of timolol hemihydrate 0.5% solution once or twice daily vs timolol maleate in sorbate. *J Curr Glaucoma Pract* 2013; 7: 11-16.

39. Jansook P, Loftsson T. Aqueous prostaglandin eye drop formulations. *Pharmaceutics* 2022; 14: 2142.

40. Casiraghi JF, Grigera D, Peyret JA *et al.* efficacy and tolerability of a new latanoprost 0.005% BAK-free nanoemulsion: a nonrandomized open-label trial. *Re:GEN Open* 2021; 1: 110-116. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/regen.2021.0018>

41. Na KH, Yoo C, Park JH, Kim YY. Eye drop dispenser type and medication possession ratio in patients with glaucoma: single-use containers versus multiple-use bottles. *Am J Ophthalmol* 2018; 188: 9-18.

42. Vasdev N, Chaudhari N, Polaka S *et al.* Current progress in preservative-free topical ophthalmic formulations. *J Drug Deliver Sci Tech* 2023; 79: 103996.

43. Sellier F. Using intelligent design to deliver safe preservative-free multi-dose eye drops. *On Drug Delivery* 2016. Disponible en: <https://on-drugdelivery.com/wp-content/uploads/2017/05/ONdrugDel-Ophthalmic-Drug-Delivery-63-Jan-2016-Nemera.pdf>

44. LaboratoriesThea. *The ABAK® system*. Clermont-Ferrand: Laboratoires Théa, [2015] Disponible en: <https://www.laboratoires-thea.com/fr/node/1232> y Bayer. *hydraSense® delivery system*. Mississauga: Bayer Inc., [2017]. Disponible en: <https://www.hydrasense.ca/en/eye-care/long-lasting--relief-for-dry-eyes/>

45. Davidson Z. Developing an efficient ophthalmic device combination product. *On Drug Delivery* 2020; 104: 16-19. Disponible en: <https://www.ondrugdelivery.com/developing-an-efficient-ophthalmic-device-combination-product/>

46. Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L *et al.* The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25: 145-152.
47. Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of anti-glaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16: 29-41.
48. Wolfram C, Stahlberg E, Pfeiffer N. Patient-reported nonadherence with glaucoma therapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019; 35: 223-228.
49. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N *et al.* Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 329-336.
50. Misiuk-Hojlo M, Pomorska M, Mulak M *et al.* The RELIEF study: tolerability and efficacy of preservative-free latanoprost in the treatment of glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 210-215.
51. Seong HJ, Lee K, Lee SJ *et al.* Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops compared with preserved prostaglandin analogues in patients with open-angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2021; 35: 235-241.
52. Jandroković S, Vidas Pauk S, Lešin Gaćina D *et al.* Tolerability in glaucoma patients switched from preserved to preservative-free prostaglandin-timolol combination: a prospective real-life study. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 3181-3192.
53. Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N *et al.* In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2012; 110: 40-63.
54. Kumar S, Singh T, Ichhpujani P, Vohra S. ocular surface disease with BAK preserved travoprost and polyquaternium 1 (polyquad) preserved travoprost. *Rom J Ophthalmol* 2019; 63: 249-256.
55. Hedengran A, Freiberg JC, Hansen PM *et al.* Generic benzalkonium chloride-preserved travoprost eye drops are not identical to the branded polyquarternium-1-preserved travoprost eye drop: effect on cultured human conjunctival goblet cells and their physicochemical properties. *Acta Ophthalmol* 2022; 100: 819-827.
56. Zhou X, Zhang X, Zhou D *et al.* A narrative review of ocular surface disease related to anti-glaucomatous medications. *Ophthalmol Ther* 2022; 11: 1681-1704.
57. Aihara M, Oshima H, Araie M, EXTraKT study group. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular Surface: a multicentre randomized single-masked study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: e7-e14.
58. Kanamoto T, Kiuchi Y, Ocular Surface Disease and Glaucoma Study Group *et al.* Comparison of the toxicity profile of benzalkonium chloride-preserved tafluprost and SofZia-preserved travoprost applied to the ocular surface. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31: 156-164.
59. Mundorf T, Wilcox KA, Ousler GW 3rd. *et al.* Evaluation of the comfort of Alphagan P compared with Alphagan in irritated eyes. *Adv Ther* 2003; 20: 329-336.
60. Harasymowycz P, Hutnik C, Rouland JF *et al.* Preserved versus preservative-free latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: a post hoc pooled analysis. *Adv Ther* 2021; 38: 3019-3031.
61. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. *Dev Ophthalmol* 2017; 59: 67-79.
62. Chamard C, Larrieu S, Baudouin C *et al.* Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery: a retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008-2016. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: e876-e881.
63. Costagliola C, Prete AD, Incorvaia C *et al.* Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 809-814.
64. Thein AS, Hedengran A, Azuara-Blanco A *et al.* adverse effects and safety in glaucoma patients: Agreement on Clinical Trial Outcomes for Reports on Eye Drops (ASGARD): a Delphi Consensus Statement. *Am J Ophthalmol* 2022; 241: 190-197.



65. Stapleton F, Alves M, Bunya VY *et al.* TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 334-365.
66. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C *et al.* TFOS lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 29: 331-385.
67. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 285851.
68. Ha JY, Sung MS, Park SW. Effects of preservative on the Meibomian gland in glaucoma patients treated with prostaglandin analogues. *Chonnam Med J* 2019; 55: 156-162.
69. Nijm LM, Schweitzer J, Gould Blackmore J. Glaucoma and dry eye disease: opportunity to assess and treat. *Clin Ophthalmol* 2023; 17: 3063-3076.
70. Kolko M, Gazzard G, Baudouin C *et al.* Impact of glaucoma medications on the ocular surface and how ocular surface disease can influence glaucoma treatment. *Ocul Surf* 2023; 29: 456-468.
71. Zaleska-Żmijewska A, Strzemecka E, Wawrzyniak ZM, Szaflik JP. Extracellular MMP-9-based assessment of ocular surface inflammation in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 1240537.
72. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM *et al.* An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 725-735.
73. Vitoux MA, Kessal K, Melik Parsadaniantz S *et al.* Benzalkonium chloride-induced direct and indirect toxicity on corneal epithelial and trigeminal neuronal cells: proinflammatory and apoptotic responses in vitro. *Toxicol Lett* 2020; 319: 74-84.
74. Ribeiro MVMR, Barbosa FT, Ribeiro LEF *et al.* Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic review. *Arq Bras Oftalmol* 2019; 82: 436-445.
75. Yıldırım N, Bozkurt B, Yüksel N *et al.* Prevalence of ocular surface disease and associated risk factors in glaucoma patients: a survey study of ophthalmologists. *Turk J Ophthalmol* 2022; 52: 302-308.
76. Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 447-453.
77. Marini MC, Berra ML, Girado F *et al.* Efficacy and toxicity evaluation of bepotastine besilate 1.5% preservative-free eye drops vs olopatadine hydrochloride 0.2% BAK-preserved eye drops in patients with allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2023; 17: 3477-3489.
78. Li G, Akpek EK, Ahmad S. Glaucoma and ocular surface disease: more than meets the eye. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 3641-3649.
79. Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM *et al.* Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology* 1992; 99: 197-202.
80. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111: 45-52.
81. Janderová M, Filouš A, Hložánek M *et al.* The effect of therapy on the ocular surface in patients with unilateral pediatric glaucoma purpose: the aim of the study was to evaluate ocular surface and. *Cesk Slov Oftalmol* 2021; 77: 28-34.
82. Donthineni PR, Das AV, Basu S. Dry eye disease in children and adolescents in India. *Ocul Surf* 2020; 18: 777-782.
83. Alves M, Dias AC, Rocha EM. Dry eye in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Ocul Surf* 2008; 6: 44-51.
84. Ha A, Kim SJ, Shim SR *et al.* Efficacy and safety of 8 atropine concentrations for myopia control in children: a network meta-analysis. *Ophthalmology* 2022; 129: 322-333.
85. Berton B, Chennell P, Yessaad M *et al.* Stability of ophthalmic atropine solutions for child myopia control. *Pharmaceutics* 2020; 12: 781.
86. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 707-717.
87. Villacorta Gassmann P. Cuestionarios: herramientas de estudio en oftalmología. *Oftalmol Clín Exp* 2023; 16: e6-e14.
88. Rossi GCM, Pasinetti GM, Scudeller L, Bianchi PE. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 390-394.
89. Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma

- therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 785-793.
90. Kumar S, Singh T, Ichhpujani P *et al.* Correlation of ocular surface disease and quality of life in Indian glaucoma patients: BAC-preserved versus BAC-free travoprost. *Turk J Ophthalmol* 2020; 50: 75-81.
91. Benozzi J, Benozzi G, Orman B. Presbyopia: a new potential pharmacological treatment. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2012; 1: 3-5.
92. Benozzi G, Pérez C, Leiro J *et al.* Presbyopia treatment with eye drops: an eight year retrospective study. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9: 25.
93. Facal S, Leiro J, Gualtieri A *et al.* Ocular surface evaluation in patients treated with pharmacological treatment for presbyopia. *Int J Ophthalmic Pathol* 2018; 7. Disponible en: [https://www.scitechnol.com/peer-review/ocular-surface-evaluation-in-patients-treated-with-pharmacological-treatment-for-presbyopia-3XD1.php?article\\_id=7971](https://www.scitechnol.com/peer-review/ocular-surface-evaluation-in-patients-treated-with-pharmacological-treatment-for-presbyopia-3XD1.php?article_id=7971)
94. Benozzi G, Cortina ME, Gimeno E *et al.* A multicentric study of pharmacological treatment for presbyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 2441-2450.
95. Haghpanah N, Alany R. Pharmacological treatment of presbyopia: a systematic review. *Eur J Transl Myol* 2022; 32: 10781.
96. Vejarano F, Alió J, Iribarren R, Lança C. Non-miotic improvement in binocular near vision with a topical compound formula for presbyopia correction. *Ophthalmol Ther* 2023; 12: 1013-1024.
97. Kannarr S, El-Harazi SM, Moshirfar M *et al.* Safety and efficacy of twice-daily pilocarpine hcl in presbyopia: the Virgo phase 3, randomized, double-masked, controlled study. *Am J Ophthalmol* 2023; 253: 189-200.
98. Harrison L. FDA approves eye drops for presbyopia. *Medscape*, Nov 1st, 2021. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/961999?form=fpf>
99. Holland E, Karpecki P, Fingeret M *et al.* Efficacy and safety of CSF-1 (0.4% pilocarpine hydrochloride) in presbyopia: pooled results of the NEAR phase 3 randomized, clinical trials. *Clin Ther* 2024; 46: 104-113.

# Revisión sobre terapia génica aprobada y recuperación visual en la amaurosis congénita de Leber por mutación en el gen RPE65

Marcela Ciccioli<sup>a-b</sup>, Alejandra Antacle<sup>c-d</sup>

<sup>a</sup> *Asociación de Padres de Niños con Enfermedad de Stargardt (Stargardt APNES) y Retina Argentina, Buenos Aires, Argentina.*

<sup>b</sup> *PANIRD Professors (Panamerican Inherited Retinal Diseases Group).*

<sup>c</sup> *Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.*

<sup>d</sup> *Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina..*

**Recibido:** 4 de enero de 2024.

**Aprobado:** 20 de febrero de 2024.

## **Autor corresponsal**

Dra. Alejandra Antacle  
Av. Libertador 5190  
(1430) Buenos Aires, Argentina  
+54 911 4413-3043  
aantacle@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)  
2024; 17(1): e33-e40.

## **Agradecimiento**

Agradecemos a los pacientes y sus familias la confianza y participación en las iniciativas de la asociación Stargardt APNES-Retina Argentina, sin las cuales ningún avance en la identificación genética y en la aplicación de las terapias sería posible. De igual manera valoramos el apoyo permanente a pacientes y familias por los voluntarios de la asociación.

## **Resumen**

Las distrofias hereditarias de la retina son un conjunto de condiciones visuales que llevan progresivamente a la baja visión y/o a la ceguera. Se conocen actualmente más de 390 genes diferentes implicados como causa en estas distrofias. La amaurosis congénita de Leber se presenta de forma congénita o antes del primer año de vida y es una de las distrofias de retina de inicio temprano más severas. La amaurosis congénita de Leber y/o retinosis pigmentaria tipo 20 por variantes bialélicas patogénicas en el gen RPE65 es por ahora la única distrofia que tiene tratamiento génico aprobado por diferentes agencias regulatorias internacionales, incluyendo la Argentina desde 2021 (autorizada por la ANMAT). En la actualidad se encuentran en desarrollo protocolos de nuevas terapias génicas para otras anomalías como la enfermedad de Stargardt, el síndrome de Usher tipo IB, la retinosis pigmentaria por mutaciones en el gen RPGR, la coroideremia y muchas más. En el presente trabajo se revisarán los conceptos actuales de esta enfermedad y su terapia génica.

**Palabras clave:** amaurosis congénita de Leber, distrofias hereditarias de retina, gen RPE65, terapia génica.

## Review on approved gene therapy and visual recovery in Leber congenital amaurosis due to mutation in the RPE65 gene

### Abstract

Hereditary retinal dystrophies (HRDs) are a group of visual conditions that progressively lead to low vision and/or blindness. More than 390 different genes are currently known to be involved as a cause in HRDs. Leber congenital amaurosis (LCA) presents congenitally or before the first year of life and is one of the most severe early-onset retinal dystrophies. Leber's congenital amaurosis and/or retinitis pigmentosa type 20 due to pathogenic bi-allelic variants in the RPE65 gene is so far the only dystrophy that has gene treatment approved by different international regulatory agencies, including Argentina (through ANMAT) since 2021. New gene therapy protocols are currently under development for other diseases such as Stargardt's disease, Usher syndrome type IB, retinitis pigmentosa due to mutations in the RPGR gene, choroideremia and many others. In the present work we will review the current concepts of this disease and its gene therapy.

**Keywords:** Leber congenital amaurosis, Hereditary retinal dystrophies, all transretinal, gene RPE65, gene therapy.

## Revisão sobre terapia gênica aprovada e recuperação visual na amaurose congênita de Leber devido à mutação no gene RPE65

### Resumo

As distrofias retinianas hereditárias são um conjunto de condições visuais que levam progressivamente à baixa visão e/ou cegueira. Atualmente, sabe-se que mais de 390 genes diferentes estão envolvidos nessas distrofias. A amaurose congênita de Leber ocorre congenitamente ou antes do primeiro ano de vida e é uma das distrofias retinianas de início precoce mais graves. A amaurose congênita de Leber e/ou retinite pigmentosa tipo 20 devido a variantes bialélicas patogênicas no gene RPE65 é atualmente

a única distrofia que tem um tratamento genético aprovado por diferentes agências reguladoras internacionais, incluindo a Argentina desde 2021 (autorizado pela ANMAT). Atualmente, novos protocolos de terapia genética estão sendo desenvolvidos para outras anomalias, como doença de Stargardt, síndrome de Usher tipo IB, retinite pigmentosa devido a mutações no gene RPGR, coroideremia e muito mais. No presente trabalho serão revistos os conceitos atuais desta doença e sua terapia genética.

**Palavras-chave:** amaurose congênita de Leber, ACL, distrofias retinianas hereditárias, gene RPE65, terapia gênica.

### Introducción

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un conjunto de condiciones visuales que conducen progresivamente a la baja visión y/o a la ceguera. Son la primera causa de ceguera en la población entre 15 y 45 años, provocando un enorme impacto en la inclusión escolar, laboral y en la calidad de vida de las personas que las padecen y sus familias, así como en los sistemas de escolares, y de salud<sup>1</sup>. En conjunto tienen una prevalencia de 1:2000 a 1:3000 y 1:4000<sup>2-3</sup>. Por lo tanto, son enfermedades poco frecuentes (EPOF) en los términos de la ley 26.689 (Ley de protección de las personas con EPOF de Argentina, debido a que cada una tiene una prevalencia poblacional menor a 1:2000).

Se conocen actualmente más de 390 genes diferentes implicados cuyo fallo causa distrofia hereditaria retinal<sup>2-4</sup>, entre los que las variantes en RPE65 producen retinosis pigmentaria (RP) (RP20, OMIM # 613794) y amaurosis congénita de Leber ACL/DRSOT (LCA2, OMIM # 204100)<sup>5-7</sup>. La historia natural de las distrofias hereditarias por RPE65 es variable con típico origen temprano<sup>8-9</sup>.

Se calcula en el mundo unas 2,5 millones de personas afectadas por DHR, donde la retinosis pigmentaria es la más común (1:4000) mientras que la incidencia de amaurosis varía de 2-3:100.000 a 1:81.000<sup>10</sup>.

Se caracterizan por la heterogeneidad de sus causas genéticas y presentación fenotípica<sup>1-2</sup>.

Esta patología puede producirse por variantes patogénicas en 25 genes conocidos hasta el momento<sup>10</sup> y la prevalencia de variantes en RPE65 dentro de los distintos tipos de amaurosis de Leber se estima entre el 5% y el 6%<sup>10, 12-13</sup>.

Según la edad de presentación, la velocidad de progresión y el fenotipo clínico la amaurosis congénita de Leber se encuentra entre las más severas ya que la pérdida visual comienza en el nacimiento o en la infancia temprana. Felizmente, en la actualidad existe una opción para su manejo terapéutico mediante terapia génica que ha sido aprobada por entidad regulatoria de Estados Unidos (FDA) en 2017<sup>8</sup>. Por lo mencionado anteriormente, considerando la actualidad y relevancia del tema, el propósito del presente trabajo es revisar los conceptos básicos para establecer el diagnóstico de la amaurosis congénita de Leber por afectación del gen RPE65 y sus distintos tipos de mutaciones, considerando la relevancia de poder conocer que la terapia génica es factible y debe considerarse en los casos adecuados.

## Desarrollo

La amaurosis congénita de Leber (ACL) es una alteración primaria de los fotorreceptores que se presenta de forma congénita o antes del primer año de vida. Fue descrita en 1869 por el oftalmólogo alemán Theodor Karl Gustav von Leber (1840-1917), quien describió esta patología cuando observó en una escuela de niños no videntes que el 25% de ellos era de hijos de padres consanguíneos<sup>14</sup>. La ACL es una enfermedad extraordinariamente heterogénea tanto clínica como genéticamente. Esta característica fue observada por Waardenburg en 1963 cuando describió el caso de hijos sanos nacidos de parejas donde ambos padecían la enfermedad<sup>15</sup>.

Hasta la fecha, se han descrito mutaciones que causan ACL en los genes que codifican para proteínas retinales específicas. Tales genes son: GUCY2D, CEP290, RPGRIP1, RDH12, SPATA7, AIPL1, RD3, CRB1, CRX, IMPDH1, IQCB1, KCNJ13, LCA5, NMNAT1, TULP1, RPE65, LRAT, GDF6, USP45.

La amaurosis congénita de Leber, la distrofia retinal severa de origen temprano y/o retinosis pigmentaria tipo 20 por variantes bialélicas patogénicas en el gen RPE65 son distrofias hereditarias de la retina muy poco frecuentes.

Se presenta típicamente desde el nacimiento hasta los primeros cinco años de vida<sup>10, 12-13, 16</sup> con un comportamiento visual alterado, una agudeza visual variable y un severo déficit de la retina periférica que se traduce en nictalopía y nistagmus<sup>7</sup>, con una autofluorescencia de fundus no detectable a 488 nm pero con un fondo de ojo con anatomía conservada (solamente ligero afinamiento vascular). El electrorretinograma está abolido o es residual en respuesta al flicker de 30 Hz<sup>2</sup> en pacientes que presentan errores refractivos miópicos o hipermetropes<sup>5</sup> y en la mayoría de los cuales se puede observar el signo dígito-ocular de Franceschetti. La visión es relativamente estable durante la primera década de la vida y se va reduciendo durante la segunda década hasta la ceguera legal (20/200 o campo visual de menos de 20°). Cincuenta por ciento de los pacientes están legalmente ciegos en la cuarta década y a partir de allí muchos llegan a perder también la percepción de la luz. Según Chung y colaboradores, la agudeza visual en niños de 4 a 10 años se presenta alrededor de 20/126 (3/10)<sup>17-19</sup> en la serie de casos más grande reportada, aunque algunos fenotipos pueden tener una evolución más benigna probablemente por efecto de variantes hipomorfas<sup>10, 20-23</sup>. La mayoría de los casos responde a herencia autosómico recesiva aunque existe bibliografía que informa herencia autosómico dominante en una pequeña proporción de casos<sup>21, 23-25</sup>.

Hasta enero de 2024, los autores de este trabajo llevaban diagnosticados 17 pacientes en la Argentina, de los cuales fueron tratados 2: una mujer de 52 años de edad y un adolescente de 13 años entre 2022 y 2023. También, en el mes de enero de 2024 trataron al paciente más pequeño de 4 años de edad con muy buena respuesta.

## Diagnóstico genético

En los seres humanos el gen RPE65 se ubica en el cromosoma 1 (1p31) y se expande por aproximadamente 20 KB<sup>26</sup>. El gen incluye 14 exones que



codifican para una enzima isomerasa específica del epitelio pigmentario retinal (EPR) de 65 kDa<sup>9</sup> denominada isomerohidrolasa retinoide RPE65. La proteína tiene 533 aminoácidos<sup>8</sup> y es altamente conservada en la escala animal. Se expresa en concentraciones altas sólo en el EPR.

Hay dos formas de RPE65: una forma principal unida a membrana (mRPE65) palmitoilada y otra forma soluble (sRPE65)<sup>9</sup>. La proteína RPE65 está involucrada en el ciclo visual. Cuando la luz alcanza los pigmentos fotosensibles en la retina, convierte el 11-cis-retinal en all-trans-retinal. RPE65 codifica para una isomerasa que recicla el éster de all-trans-retinil éster en 11-cis-retinol, listo para un nuevo evento de fotoisomerización. La ausencia de proteína RPE65 provoca una disminución en los niveles de 11-cis-retinol y la acumulación de ésteres de retinilo que son dañinos para el EPR, y conduce a bajos niveles de rodopsina (en los bastones) que es necesaria para la fototransducción<sup>9,27</sup>.

Las mutaciones en el gen RPE65 alteran el ciclo visual reduciendo la concentración de la proteína RPE65 que es crucial para la conversión de la luz en una señal eléctrica<sup>28</sup>. Esto produce la consecuente pérdida de los fotorreceptores y la declinación visual irreversible<sup>11</sup>.

El proceso patológico en pacientes con mutaciones bialélicas en RPE65 conduce a la acumulación de un precursor tóxico que termina dañando a los fotorreceptores y células del EPR presentando el síntoma característico de la ceguera nocturna y la pérdida de la visión periférica. Los conos son finalmente afectados disminuyendo la agudeza visual y la percepción del color<sup>29</sup>.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico genético se realizará mediante el estudio de un panel multigénico que permita analizar todas las regiones codificantes de los genes implicados en distrofias hereditarias de la retina, que incluya a RPE65 y las regiones flanqueantes exón/intrón para detectar variantes que afecten el proceso de "splicing". Se pueden utilizar estudios más abarcativos (exoma o genoma) cuando la clínica no sea suficientemente indicativa del tipo de patología que presenta el paciente. Se debe realizar el análisis de secuencia, filtrado de deleciones y

duplicaciones, y es necesario demostrar cosegregación para determinar bialelicidad.

El diagnóstico genético se determina en los afectados de ACL RPE65/DRSOT al encontrar variantes patogénicas bialélicas en RPE65 mediante test moleculares. Sólo los pacientes con variantes bialélicas en RPE65<sup>30</sup> y células fotorreceptoras viables (con resto visual) son elegibles para la terapia génica. Considerando que se trata de un procedimiento que involucra vitrectomía bilateral seguido de la inyección subretinal<sup>25</sup> con los riesgos de tal procedimiento, es importante establecer con precisión si las mutaciones son bialélicas y su patogenicidad de acuerdo con la normativa del ACMG (2015)<sup>31</sup>, que introdujo las directrices para clasificar las variantes en cinco categorías: benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica y patogénica, explicando el proceso de categorización y asignación de patogenicidad en base a evidencia confiable (poblacional, computacional, funcional y segregacional).

### **Terapia génica**

Hasta hace poco tiempo no contábamos con terapias disponibles para reducir el impacto que las distrofias hereditarias de la retina producen en los afectados y sus familias, con excepción del soporte con suplementos dietarios y filtros para evitar el daño lumínico por las longitudes de onda corta en retinas deterioradas por el proceso químico subyacente a las distrofias hereditarias. Este soporte no evita el progreso de la patología degenerativa ni detiene la pérdida visual, aunque permite hacer más lentos los procesos degenerativos. El enfoque se dirigía especialmente al seguimiento clínico, educación y asesoramiento del paciente y su familia, el entrenamiento en apoyos técnicos<sup>6</sup>.

Antes de la aprobación de voretigene neparvovec no había ningún tratamiento que pudiera detener la inexorable pérdida de visión por mal funcionamiento de RPE65<sup>8</sup>, generando una demanda insatisfecha de tratamientos efectivos, como fue claramente expresado en el anexo publicado por la Asociación Médica Europea en 2019<sup>32</sup>.

La terapia génica es una herramienta que promete la posibilidad de tratamiento en las distrofias hereditarias retinales ya que permite introducir un gen correcto o anular alguno que no está funcionando bien, o introducir un gen para que se produzca una función que la célula no tenía, etc.

La utilización de vectores virales adeno-asociados no produce patogenicidad en seres humanos, exhiben un mínimo nivel de inmunogenicidad, transducen genes en un rango diverso de células blanco (especialmente las células posmitóticas diferenciadas de la retina) y mantienen niveles sostenidos de expresión transgénica<sup>29</sup>.

La degeneración celular en células retinales es irreversible, por lo tanto la eficacia del vector está determinada por la habilidad de alcanzar efectivamente las células blanco y el mayor número de células viables posible para la inserción del gen<sup>29</sup>.

El objetivo de la terapia en estos pacientes es restaurar permanentemente la visión, por lo que el vector elegido debe poder transducir la expresión de RPE65 a largo plazo sin ninguna inmunogenicidad. El ojo es un órgano ideal para terapia génica; la barrera hemato-retinal minimiza cualquier inmunogenicidad (que repercuta negativamente en la expresión transgénica a corto plazo)<sup>29</sup>. El pequeño tamaño de la retina también implica menos fármaco para obtener el efecto buscado y se dispone de numerosos modelos animales y métodos no invasivos para monitorear al agente terapéutico introducido<sup>31</sup>. Aunque la vía de administración subretinal se considera invasiva, es necesario administrar voretigene neparvovec a través de una inyección subretinal, ya que el epitelio pigmentario de la retina y las células fotorreceptoras pueden alcanzarse más efectivamente y con potencialmente menos respuesta inmunológica que a través de una inyección intravítrea menos invasiva<sup>29</sup>.

La administración subretinal en dosis únicas de voretigene neparvovec proporcionó mejoras clínicas y estadísticamente significativas en la capacidad de desplazarse a niveles de luz más bajos (situación imposible para pacientes con amaurosis congénita de Leber o con retinosis pigmentaria por variantes en RPE65) como lo demuestra el cambio en la puntuación en MLMT

(*Multi luminance mobility testing*, i.e. test de multiluminancia) en comparación con el grupo de control, tanto en pacientes pediátricos como en adultos al año del ensayo clínico en fase 3<sup>33</sup>. Los efectos clínicos demostrados a través de puntuaciones MLMT mejoradas y pruebas FST son representativos de la respuesta mejorada de los fotorreceptores a la percepción de la luz a diferentes niveles lumínicos<sup>20</sup>. Estos efectos se mantienen 4 años después de la inyección<sup>7</sup>; más datos de seguimiento (a través de 15 años en total) se seguirán evaluando<sup>27</sup>.

La terapia génica con voretigene neparvovec (Luxturna<sup>®</sup>) utiliza un vector viral adenoasociado serotipo 2 (AAV2) que entrega una copia funcional del gen RPE65 en pacientes con reducida o nula producción de la proteína 65 kDa, lo que permite restablecer el ciclo visual dentro de células viables del EPR mediante una inyección subretinal de voretigene neparvovec de dosis única en cada ojo<sup>34</sup>.

Esta terapia es la primera terapia génica que fue aprobada en Estados Unidos (2017), Unión Europea (2019), Reino Unido (2019), Brasil (2020) y Argentina (2021) para tratar pacientes adultos y niños de corta edad con distrofias hereditarias de la retina determinadas por mutaciones bialélicas en RPE65. Ya hay importante bibliografía que reúne las propiedades farmacológicas de voretigene neparvovec y su perfil de eficacia y seguridad para pacientes con esta enfermedad, analizados en la fase III<sup>33</sup> del ensayo clínico.

El efecto de la terapia se demostró a través de puntuaciones MLMT mejoradas y pruebas de umbral de sensibilidad a la luz de campo completo FST. Los resultados son representativos de la respuesta mejorada de los fotorreceptores y la percepción de la luz a diferentes niveles de luz.

Voretigene neparvovec está aprobado en varios países para el tratamiento de pérdida de visión en pacientes adultos y pediátricos con distrofias hereditarias de la retina debido a mutaciones bialélicas en el gen RPE65 confirmadas y con células retinales viables<sup>33</sup>. El tratamiento es una inyección subretinal de dosis única en cada ojo (1,5 × 10<sup>11</sup> genomas vectoriales por ojo en un volumen total de 0,3 ml) administrados con un intervalo no menor de 6 días<sup>33-34</sup>. Se

recomienda la administración de un corticosteroide oral sistémico a una dosis equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona (máximo 40 mg/día) durante 7 días, comenzando 3 días antes de la administración de voretigene neparovec en el primer ojo.

La dosis de corticosteroides debe reducirse gradualmente durante los 10 días siguientes; sin embargo, si la reducción gradual no se completa en los 3 días anteriores a la administración de voretigene neparovec en el segundo ojo, entonces la dosis de inicio de corticosteroides tomará precedencia.

Voretigene neparovec no está recomendado para pacientes menores de 12 meses en los Estados Unidos<sup>33-38</sup>; la seguridad y la eficacia no se ha establecido para pacientes menores de 4 años en la Unión Europea<sup>35</sup>, y dado que los estudios clínicos no incluyeron pacientes de 65 años y mayores, la seguridad y eficacia de voretigene neparovec no se conoce en esta población<sup>37</sup>. Pero en los distintos países se han tratado pacientes desde 12 meses hasta 65 años de edad.

## Conclusión

Hasta hace poco tiempo no existían terapias génicas para los pacientes con distrofias hereditarias de retina. Actualmente todo paciente portador de una distrofia retinal debería ser secuenciado para poder tener un diagnóstico correcto de la patología, conocer el gen afectado y la mutación para que esté informado y saber si es candidato o no a las terapias en advenimiento. En la actualidad se encuentran en desarrollo protocolos de nuevas terapias para enfermedades como la LCA (otros genes), la enfermedad de Stargardt, el síndrome de Usher tipo IB, la retinosis pigmentaria por mutaciones en el gen RPGR, la coroideremia y muchas más.

Es importante que los pediatras conozcan estas patologías y su manejo clínico porque deberán acompañar a las familias y pacientes en este tipo de tratamientos que están en crecimiento.

## Referencias

1. Cremers FPM, Boon CJF, Bujakowska K, Zeitz C. Special issue introduction: Inherited retinal disease: novel candidate genes, genotype-phenotype correlations, and inheritance models. *Genes (Basel)* 2018; 9: 215.
2. Motta FL, Martin RP, Filippelli-Silva R *et al.* Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. *Sci Rep* 2018; 8: 15939.
3. Viriato D, Bennett N, Sidhu R *et al.* An economic evaluation of voretigene neparovec for the treatment of biallelic RPE65-mediated inherited retinal dystrophies in the UK. *Adv Ther* 2020; 37: 1233-1247.
4. O'Neal TB, Luther EE. Retinitis pigmentosa. En: *StatPearls* [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519518/>
5. Aouadj C, Banhazi J, Shaikh J *et al.* Epidemiology of RPE65 gene mutation related inherited retinal dystrophies: a systematic literature review [abstract no. PSY28]. *Value Health* 2018; 21 (Suppl 3): S440.
6. Astuti GDN, Bertelsen M, Preising MN *et al.* Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 1071-1079.
7. Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discov Today* 2019; 24: 949-954.
8. Thompson DA, Ali RR, Monaciano Consortium *et al.* Advancing therapeutic strategies for inherited retinal degeneration: recommendations from the Monaciano Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 918-931.
9. Travis GH, Golczak M, Moise AR, Palczewski K. Diseases caused by defects in the visual cycle: retinoids as potential therapeutic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 469-512.
10. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV *et al.* Identifying photoreceptors in blind eyes caused by RPE65 mutations: prerequisite for human gene therapy success. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6177-6182.

11. Kumaran N, Pennesi ME, Yang P *et al.* Leber congenital amaurosis / Early-onset severe retinal dystrophy overview. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA *et al.* (eds). *GeneReviews* [en línea]. Seattle: University of Washington at Seattle, 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531510/>.
12. Cideciyan AV. Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations and its treatment with gene therapy. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 398-427.
13. Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA *et al.* Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E517-E525.
14. Sen M, Honavar SG. Theodor Karl Gustav von Leber: the sultan of Selten. *Indian J Ophthalmol* 2022; 70: 2218-2220.
15. Waardenburg PJ, Schappert-Kimmijser J. On various recessive biotypes of Leber's congenital amaurosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1963; 41: 317-320.
16. Huang D, Swanson EA, Lin CP *et al.* Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
17. Chung DC, McCague S, Yu ZF *et al.* Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin Exp Ophthalmol* 2018; 46: 247-259.
18. Chung DC, Lee K, Reape KZ *et al.* Long-term effect of voretigene neparvovec on the full-field light density threshold test of patients with RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: post hoc analysis of phase I trial data [abstract]. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 3398.
19. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B *et al.* The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene. *Am J Ophthalmol* 2019; 199: 58-70.
20. Bennett J, Wellman J, Marshall KA *et al.* Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet* 2016; 388: 661-672.
21. Leroy BP, Drack A, Bennett J *et al.* Duration of effect of ocular gene therapy: 4 year follow-up data from the phase III voretigene neparvovec trial in patients with biallelic RPE65 mutation associated retinal dystrophy [abstract]. En: Euretina Congress (19<sup>th</sup>: 2019: Paris). *Programme*.
22. Maguire AM, High KA, Auricchio A *et al.* Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2009; 374: 1597-1605.
23. Russell SR, Maguire AM, Bennett J *et al.* Visual function questionnaire responses in the voretigene neparvovec phase 3 trial [abstract]. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 4968.
24. Drack AV, Bennett J, Russell S *et al.* How long does gene therapy last? 4-year follow-up of phase 3 voretigene neparvovec trial in RPE65-associated LCA/inherited retinal disease [abstract no. 017]. *J AAPOS* 2019; 23: e7.
25. Russell SR, Bennett J, Wellman JA *et al.* Year 2 results for a phase 3 trial of voretigene neparvovec in biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease [abstract]. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 4122.
26. Russell SR, Bennett J, Wellman J *et al.* Three-year update for the phase 3 voretigene neparvovec study in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal disease [abstract]. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 3900.
27. Ziccardi L, Cordeddu V, Gaddini L *et al.* Gene therapy in retinal dystrophies. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5722.
28. Hanein S, Perrault I, Gerber S *et al.* Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum Mutat* 2004; 23: 306-317.
29. Kumaran N, Ripamonti C, Kalitzeos A *et al.* Severe loss of tritan color discrimination in RPE65 associated Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 85-93.
30. Zimmermann M, Lubinga SJ, Banken R *et al.* Cost utility of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease. *Value Health* 2019; 22: 161-167.

31. Richards S, Aziz N, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-424.
32. European Medicines Agency. [Luxturna]: summary of product characteristics Amsterdam, 2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_en.pdf)
33. Russell SR, Maguire AM, Bennett J *et al.* Visual function questionnaire responses in the voretigene neparvovec phase 3 trial [abstract]. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 4968.
34. Spark Therapeutics. Luxturna [US prescribing information]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/luxturna>
35. Fischer MD, Simonelli F, PERCEIVE Study Group *et al.* Real-world safety and effectiveness of voretigene neparvovec: results up to 2 years from the prospective, registry-based PERCEIVE study. *Biomolecules* 2024; 14: 122.
36. Lorenz B, Wabbels B, Wegscheider E *et al.* Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology* 2004; 111: 1585-1594.
37. Johnson S, Buessing M, O'Connell T *et al.* Cost-effectiveness of voretigene neparvovec-rzyl vs standard care for RPE65-mediated inherited retinal disease. *JAMA Ophthalmol* 2019; 37: 1115-1123.

# ChatGPT-4: su desempeño en un examen final de la carrera de médico especialista en oftalmología de la Universidad de Buenos Aires

Roberto Borrone

*Cátedra de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA).*

**Recibido:** 18 de enero de 2024.

**Aprobado:** 9 de febrero de 2024.

## Dirección del autor

Dr. Roberto Borrone  
Coronel Díaz 2333, piso 2 B  
(1425) Buenos Aires, Argentina  
rborrone@intramed.net

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)  
2024; 17(1): e41-e45.

## Agradecimientos

A Eugenia Piñeiro, ingeniera informática e investigadora en Inteligencia Artificial (ITBA); a Daniela Rivarola Meilán, analista de datos; y al Dr. Alan Grunberg.

## Conflicto de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

## Resumen

**Objetivos:** Evaluar el desempeño del chatGPT-4 en un examen final de la Carrera de Médico Especialista Universitario en Oftalmología de la Universidad de Buenos Aires y compararlo con el desempeño de los alumnos ante el mismo examen y con el ChatGPT-3.5.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se comparó el desempeño de 7 médicos en un examen final de posgrado de 50 preguntas con 4 opciones de respuesta rendido el 8 de septiembre de 2023 con el desempeño ante el mismo examen del ChatGPT versiones 3.5 y 4.

**Resultados:** La mediana de las respuestas correctas de los 7 alumnos fue 39 (rango 33-45) lo que representa una exactitud del 78%. El tiempo promedio para completar el examen fue de 75 minutos. El ChatGPT 3.5 respondió correctamente 31 preguntas (31/50) logrando una exactitud del 62%. El Chat GPT 4 respondió correctamente 40 preguntas (40/50) logrando una exactitud del 80% y completó el examen en 73.49 segundos.

**Conclusiones:** La versión ChatGPT-4 logró un desempeño superior a la mediana de los alumnos utilizando un tiempo 61 veces inferior. El ChatGPT-4 logró una exactitud superior a la versión 3.5. La calificación obtenida por las dos versiones del ChatGPT permite aprobar el examen dado que el umbral para lograrlo es de 30 respuestas correctas.

**Palabras clave:** inteligencia artificial, ChatGPT-4, educación médica, oftalmología.



## ChatGPT-4: its performance in a final exam of the career of a medical specialist in ophthalmology at the University of Buenos Aires

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the performance of the GPTChat-4 in a final exam of the University Medical Specialist in Ophthalmology degree at the University of Buenos Aires and compare it with the performance of the students and the ChatGPT-3.5.

**Materials and methods:** Observational, retrospective and analytical study. The answers of a group of students were evaluated in a multiple choice exam of 50 questions with 4 answer options taken on September 8th, 2023. They were compared with the performance on the same exam of ChatGPT versions 3.5 and 4.

**Results:** Students (n = 7) correctly answered, on median, 39 questions (39/50), an accuracy of 78%, with a range of correct answers between 33 and 45. The average time to complete the exam was 75 minutes. ChatGPT-3.5 correctly answered 31 questions (31/50), an accuracy of 62%. Chat GPT-4 correctly answered 40 questions (40/50) an accuracy of 80% completing the exam in 73,49 seconds.

**Conclusions:** ChatGPT-4 achieved higher performance than the average student using 61 times less time. ChatGPT-4 achieved higher accuracy than ChatGPT-3.5. The grade obtained by the two versions of ChatGPT allows to pass the final exam of the University Medical Specialists in Ophthalmology Career at the University of Buenos Aires.

**Keywords:** artificial intelligence, ChatGPT-4, medical education, ophthalmology.

## ChatGPT-4: seu desempenho no exame final dos estudos de médico especialista em oftalmologia da Universidade de Buenos Aires

### Resumo

**Objetivos:** Avaliar o desempenho do chatGPT-4 em um exame final do curso universitário de médico com especialização em Oftalmologia da Universidade de Buenos Aires e compará-lo com o de-

sempenho de dois alunos antes do mesmo exame e com o ChatGPT-3.5.

**Material e métodos:** Estudo observacional, retrospectivo e analítico. O desempenho de 7 médicos em exame final de pós-graduação de 50 questões com 4 opções de resposta realizado em 8 de setembro de 2023 foi comparado com seu desempenho no mesmo exame do ChatGPT versões 3.5 e 4.

**Resultados:** A média de acertos dos 7 alunos foi 39 (faixa 33-45), o que representa uma precisão de 78%. O tempo médio para conclusão do exame foi de 75 minutos. ChatGPT 3.5 respondeu corretamente 31 questões (31/50) alcançando uma precisão de 62%. O GPT Chat 4 acertou 40 questões (40/50) atingindo uma precisão de 80% e concluiu o exame em 73,49 segundos.

**Conclusões:** A versão ChatGPT-4 obteve um desempenho superior à mediana dos alunos utilizando 61 vezes menos tempo. ChatGPT-4 alcançou maior precisão que a versão 3.5. A pontuação obtida pelas duas versões do ChatGPT permite passar no exame, pois o limite para alcançá-lo é de 30 respostas corretas.

**Palavras-chave:** inteligência artificial, ChatGPT-4, educação médica, oftalmologia.

### Introducción

ChatGPT (Open AI, San Francisco) es un chatbot de inteligencia artificial generativa. Es un transformador generativo preentrenado (*Generative Pre-trained Transformer*, GPT por su nombre y sigla en inglés) basado en una tecnología de procesamiento de lenguaje (*natural language processing*, NLP) definida como “grandes modelos de lenguaje” (LLM según sus siglas en inglés) que consiste en redes neuronales capaces de —entre otras posibilidades— leer, traducir y generar una respuesta ante una orden o instrucción (*prompt*). Estos sistemas han sido “alimentados” con los datos disponibles en los sitios abiertos de internet lo cual incluye textos médicos y artículos científicos.

La versión GPT4 está disponible desde marzo de 2023. La empresas Microsoft y Open AI han evaluado su uso en el área de la salud, entre otras aplicaciones.

Los estudios que evaluaron el desempeño del ChatGPT respondiendo preguntas de oftalmología han reportado una exactitud entre el 40% y el 80%<sup>1</sup>.

Un área de interés es el potencial de esta tecnología para mejorar la educación médica. Respecto a su objetivo, este artículo es el primero en la literatura argentina que aborda el análisis del desempeño del ChatGPT-4 en un examen final de médico especialista universitario en oftalmología comparándolo con el desempeño de un grupo de alumnos.

## Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo y analítico donde se evaluó el desempeño del Chat GPT en sus versiones 3.5 y 4 ante un examen final de la Carrera de Médico Especialista Universitario en Oftalmología de la Universidad de Buenos Aires (UBA), que rindió un grupo de siete alumnos de esa carrera el 8 de septiembre de 2023 en la Primera Cátedra de Oftalmología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Buenos Aires. El examen consistió en 50 preguntas de opción múltiple con 4 opciones de respuesta por pregunta abarcando todas las subespecialidades de la oftalmología. En cuanto al diseño del cuestionario: a) no hubo ninguna pregunta en la cual más de una opción de respuesta fuera correcta (ejemplo: “a y c son correctas”); b) no hubo ninguna pregunta con la opción “ninguna es correcta” y c) sólo una pregunta tenía como opción de respuesta “todas son correctas”.

El análisis incluyó los siguientes ítems: a) el nivel de dificultad que plantearon las preguntas según el desempeño tanto de los alumnos como del GPT4 (preguntas “difíciles vs preguntas fáciles”); b) el desempeño de los alumnos ante las preguntas en las que GPT4 emitió respuestas incorrectas; c) el tipo de preguntas en las que GPT4 se equivocó y d) el tiempo utilizado para completar el examen (alumnos vs GPT4).

## Resultados

La mediana de las respuestas correctas de los siete alumnos fue de 39 (39/50), lo que representa una

**Tabla 1.** Cuadro comparativo de exactitud entre alumnos y GPT

	ALUMNOS	GPT 3.5	GPT 4
Exactitud	78 (66-90)	62%	80%
Aprobados	(7/7)	SI	SI

exactitud del 78% con un rango de preguntas respondidas correctamente entre 33 y 45. Para completar el examen emplearon en promedio 75 minutos (con un rango entre 60 y 90 minutos). El tiempo límite disponible era de 90 minutos. El umbral de aprobación fue de 30 respuestas correctas (30/50).

El ChatGPT-3.5 respondió correctamente 31 preguntas (31/50); esto representa una exactitud del 62%.

El Chat GPT-4 respondió correctamente 40 preguntas (40/50), lo que representa una exactitud del 80% (tabla 1).

El tiempo empleado por el ChatGPT-4 fue de 73,49 segundos. Esto representa un tiempo 61 veces inferior a los 4.500 segundos empleados en promedio por los alumnos (75 minutos).

Ningún alumno respondió bien la totalidad de las 10 preguntas en las que GPT-4 respondió erróneamente. En esas 10 preguntas, el porcentaje de respuestas incorrectas de los alumnos fue del 37,14% (26 respuestas incorrectas en las 70 respuestas de los alumnos para esas 10 preguntas).

Hubo 19 preguntas respondidas correctamente por todos los alumnos y también por GPT 4.

Dos preguntas fueron las que mostraron más respuestas incorrectas entre los alumnos (5 alumnos/7): preguntas 5 y 30, pero GPT4 las respondió correctamente.

Respecto de las respuestas coincidentes entre las de GPT4 y las respuestas de los alumnos, se subdividió el análisis entre las respuestas correctas de GPT4 y las respuestas incorrectas de GPT4.

Respecto de las coincidencias con las 40 respuestas correctas de GPT4, hubo 233 respuestas correctas de los alumnos coincidentes con GPT4 sobre 280 respuestas posibles (40 x 7). Esto representa un 83,92% de coincidencias de las respuestas de los alumnos comparadas con las respuestas correctas de GPT4.

Sobre las 10 respuestas incorrectas de GPT4, las respuestas de los alumnos a esas preguntas coincidieron en 17 casos con la respuesta que dio GPT 4 (17 coincidencias sobre 70 respuestas de los 7 alumnos a esas 10 preguntas). Esto representa un 24,28% de coincidencias de los alumnos con las respuestas equivocadas de GPT4.

### **GPT4 versus GPT3.5**

De las respuestas equivocadas de GPT-4 en dos preguntas GPT-3.5 y GPT-4 coinciden en su respuesta y en 4 no coinciden.

La versión GPT-3.5 respondió correctamente 4 preguntas respondidas equivocadamente por GPT-4. Paralelamente, la versión GPT-4 respondió correctamente 13 preguntas en las que GPT3.5 respondió mal.

## **Discusión**

En el transcurso de los últimos meses se ha reportado en la literatura científica el desempeño de Chatbots LLM en exámenes de estudiantes de medicina de grado y de posgrado y entre otras especialidades de la oftalmología.

En el examen del Colegio de Oftalmólogos del Reino Unido (UK), con la modalidad de examen de opción de respuestas múltiples (*multiple choice*) la exactitud en las respuestas para el ChatGPT-3.5 fue del 55,1% para la parte 1 del examen y del 49,6% para la parte 2, en tanto que el Chat GPT-4 logró una exactitud del 79,1% en la segunda parte<sup>2</sup>.

Previamente se había reportado una exactitud del 67,6% en exámenes para médicos generalistas.

El desempeño de ChatGPT3.5 en el examen para la licencia médica en Estados Unidos (*United States Medical Licensing Exam*, USMLE) le permitió superar el umbral de exactitud del 60%<sup>3</sup>.

Las respuestas erróneas de esta tecnología de inteligencia artificial configura en determinados casos lo que se denomina “alucinaciones” y se ha puesto el énfasis en el riesgo potencial de estos errores en un escenario médico dado que muchas veces esos errores son sutiles y están enmarcados en un texto coherente y convincente<sup>4</sup>.

En otro estudio sobre el nivel de exactitud en preguntas oftalmológicas hubo una diferencia estadísticamente significativa en el desempeño entre GPT-3.5 y GPT-4. El Chat GPT-4 logró una exactitud del 73,2% vs 55,5% del GPT-3.5 ( $p < 0,001$ )<sup>5</sup>.

También se ha evaluado la competencia de los Chat GPT en lenguas diferentes del inglés. En uno de ellos se evaluó su desempeño en el examen japonés para la licencia médica (JMLE). Sobre un total de 254 preguntas GPT-4 superó los resultados de GPT-3.5<sup>6</sup>.

La exactitud del GPT-3.5 en el Examen Nacional de Licencia Médica en China (*China National Medical Licensing Examination*, CNMLE) fue del 56% (56/100) en tanto que para GPT-4 fue del 84% (84/100)<sup>7</sup>.

Como bien lo señala Eduardo de Vito, “el ChatGPT ha recibido críticas positivas y negativas. Estas últimas llegaron del ámbito de la educación y de la ciencia; por ejemplo, en la Universidad de Estrasburgo, Francia, descubrieron que 20 estudiantes realizaron un examen a distancia usando ChatGPT como asistente. El Departamento de Educación de la ciudad de Nueva York ha restringido el acceso a ChatGPT desde internet y los dispositivos en sus escuelas públicas de manera similar la Universidad Sciences Po de Paris”<sup>8</sup>.

Más allá del debate respecto de la utilización de este tipo de instrumentos en la docencia médica, la utilidad práctica de la inteligencia artificial en el ejercicio de la medicina ha sido contundentemente demostrada en especialidades tan críticas como la oncología en la que —como lo expresa Luthy— “permitirá en un futuro cercano utilizar tratamientos personalizados para cada paciente con la pretensión de mejorar así su calidad de vida y su supervivencia”<sup>9</sup>.

Respecto del análisis de los resultados obtenidos en la presente investigación, un aspecto interesante es concentrar la atención en el tipo de preguntas (y sus opciones de respuestas), en las que GPT-4 se equivocó. Se aplicaron dos abordajes en este análisis: 1) evaluar cuáles fueron los errores de GPT-4 independientemente del desempeño de los alumnos en esas preguntas, y 2) evaluar cómo respondieron los alumnos las respuestas en las que el GPT-4 se equivocó.

Respecto del primer abordaje nos preguntamos: a) si el enunciado de la pregunta había sido lo suficientemente claro; b) si alguna opción de respuesta construida como distractor no fue redactada adecuadamente; c) si las respuestas equivocadas tienen una implicancia seria desde la perspectiva clínica; y d) si las respuestas equivocadas ocurrieron a pesar de una opción de respuesta correcta muy evidente.

No hubo errores de GPT-4 adjudicables a los ítems a, b y c.

En cuanto al ítem “d” de este primer eje de análisis, GPT-4 se equivocó en una pregunta de bajo nivel de complejidad. La pregunta fue: “ante una leucocoria, la imagen en midriasis de procesos ciliares traccionados nos hace pensar en:

- 1) Vitreorretinopatía familiar exudativa
  - 2) Retinopatía del prematuro
  - 3) Retinoblastoma
  - 4) Persistencia de vítreo primario hiperplásico.
- GPT-4 optó por la “3”.

No se detectó un “patrón” común en el tipo de preguntas en las que GPT4 se equivocó.

Respecto del desempeño de los alumnos en las 10 preguntas en las que se equivocó GPT-4, un aspecto para resaltar en el análisis es que: a) ningún alumno respondió correctamente la totalidad de esas 10 preguntas, b) los alumnos tuvieron en esas 10 preguntas un 37,14% de respuestas incorrectas (26 /70) y c) y en sólo 24,28%, la respuesta incorrecta de los alumnos y GPT4 coincidió. Los alumnos y GPT4 coincidieron en las preguntas “fáciles” (las que todos respondieron bien) pero en las dos preguntas “difíciles” para los alumnos, GPT4 no se equivocó.

Algo previsible pero que no deja de sorprender es la velocidad de respuesta de GPT-4 para completar el examen (73,49 segundos). Se trata de una cifra 61 veces inferior al promedio del tiempo utilizado por los alumnos.

Resultó claramente superior el desempeño de GPT-4 respecto de su antecesor 3.5.

## Conclusiones

Chat GPT-4 demostró tener una exactitud para aprobar con amplia suficiencia el examen final teórico de la carrera de médico especialista

universitario en oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA) con sede Hospital de Clínicas, con un desempeño superior al de la mediana de los alumnos con los que fue comparado. Su velocidad de respuesta fue 61 veces superior a la del promedio de los alumnos y su exactitud fue significativamente mejor que la del ChatGPT-3.5.

## Referencias

1. Ting DSJ, Tan TF, Ting DSW. ChatGPT in ophthalmology: the dawn of a new era? *Eye (Lond)* 2024; 38: 4-7.
2. Raimondi R; Tzoumas N; North East Trainee Research in Ophthalmology Network (NETRiON) *et al.* Comparative analysis of large language models in the Royal College of Ophthalmologists fellowship exams. *Eye (Lond)* 2023; 37: 3530-3533.
3. Kung TH, Cheatham M, Medenilla A *et al.* Performance of Chat GPT on USMLE: potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLOS Digit Health* 2023; 2: e0000198.
4. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *N Engl J Med* 2023; 388: 1233-1239.
5. Moshirfar M, Altaf AW, Stoakes IM *et al.* Artificial intelligence in ophthalmology: a comparative analysis of GPT-3.5, GPT-4, and human expertise in answering StatPearls questions. *Cureus* 2023; 15: e40822.
6. Takagi S, Watari T, Erabi A, Sakaguchi K. Performance of GPT-3.5 and GPT-4 on the Japanese medical licensing examination: comparison study. *JMIR Med Educ* 2023; 9: e48002.
7. Wang H, Wu W, Dou Z *et al.* Performance and exploration of ChatGPT in medical examination, records and education in Chinese: pave the way for medical AI. *Int J Med Inform* 2023; 177: 105173.
8. De Vito E. Inteligencia artificial y chat GPT. ¿Usted leería a un autor artificial? *Medicina (B Aires)* 2023; 83: 329-332.
9. Lüthy IA. Inteligencia artificial y aprendizaje de máquina en diagnóstico y tratamiento del cáncer. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 798-800.

# Retinal neovascularization in ocular toxoplasmosis

Marcelo Rudzinski<sup>a,c</sup>, Ariel Schlaen<sup>d,e</sup>, Macarena Chenlo<sup>f</sup>, Cristóbal Couto<sup>d</sup>, Daniel Colombero<sup>g,h</sup>

<sup>a</sup> *Cátedra de Oftalmología, Universidad Católica de las Misiones, Posadas, Misiones, Argentina.*

<sup>b</sup> *Consultorio de uveítis y glaucoma, Marcelo Rudzinski Oftalmología, Oberá, Misiones, Argentina.*

<sup>c</sup> *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.*

<sup>d</sup> *Departamento de Oftalmología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

<sup>e</sup> *Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Derqui-Pilar, Argentina.*

<sup>f</sup> *Servicio de Oftalmología, Hospital Escuela de Agudos "Ramón Madariaga", Posadas, Misiones, Argentina.*

<sup>g</sup> *Oftalmología Global, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

<sup>h</sup> *Departamento de Oftalmología, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

**Received:** December 2<sup>nd</sup>, 2023.

**Accepted:** February 12<sup>nd</sup>. 2024.

## Corresponding autor

Marcelo Rudzinski, MD

Universidad Católica de las Misiones

Av Jauretche 1036

(3300) Posadas, Misiones, Argentina

rudzinski-investigacion@ucami.edu.ar

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e46-e55.

## Abstract

**Purpose:** To establish the frequency and clinical characteristics of retinal neovascularization (RN) as a complication of ocular toxoplasmosis (OT). Further, to report the most frequent approach of RN treatment used in OT patients.

**Methods:** A retrospective study was performed, reviewing clinical records of patients with diagnosis of OT from four tertiary referral uveitis centers, distributed in 3 different regions of Argentina. Collected data included best corrected visual acuity at presentation and that corresponding to the last examination, retinal location and extension of the toxoplasmic lesion and that of the retinal neovessels, treatment of the retinal neovascularization and retinal complications.

**Results:** A total of 550 records of patients with OT were reviewed, and 19 patients who developed RN were included. The frequency of RN in OT patients from Argentina was 3.16%. RN frequency was higher in OT patients from Misiones (5.33%) and almost unobserved in Buenos Aires (0.66%) ( $p=0.018$ ). OT patients from Misiones developed RN in zone 2 while RN in OT patients from Santa Fe had a more peripheral location ( $p=0.016$ ). La-

ser photocoagulation was the most frequent form of RN treatment in OT patients. Intravitreal bevacizumab for RN treatment could not induce complete involution of retinal neovessels.

**Conclusions:** RN in OT patients is an infrequent clinical presentation in Argentinian patients. Its frequency is higher in Misiones and Santa Fe than in Buenos Aires. Laser photocoagulation is the most frequent form of RN treatment in OT patients from Argentina.

**Keywords:** retinal neovascularization, ocular toxoplasmosis, laser photocoagulation, bevacizumab, Argentina.

## Neovascularización retinal en toxoplasmosis ocular

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de neovascularización retinal (NR) y las características clínicas oculares de los pacientes con toxoplasmosis ocular (TO) que desarrollan esta complicación. Adicionalmente describir la forma de tratamiento más utilizada en Argentina en casos de NR en pacientes con TO.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio clínico retrospectivo donde se revisaron historias clínicas de pacientes con toxoplasmosis de cuatro centros de referencia de uveítis de 3 regiones del país. Los datos analizados de las historias clínicas fueron agudeza visual al momento de la primera y última consulta, localización y extensión de la lesión retinal y del área de neovascularización, tratamiento de la NR y complicaciones retinales. **Resultados:** Se revisó un total de 550 historias clínicas de pacientes con toxoplasmosis ocular y se incluyeron a 19 pacientes que desarrollaron neovascularización retinal. La frecuencia de NR en pacientes con TO en Argentina fue de 3,16%. El desarrollo de NR fue mayor en pacientes con TO de la provincia de Misiones (5,33%) y fue casi inobservable en pacientes con TO de la provincia de Buenos Aires (0,66%) ( $p=0,018$ ). Los pacientes con TO de Misiones desarrollaron NR en la zona retinal 2 mientras que la NR observada en pacientes con TO de Santa Fe tuvo una distribución más periférica ( $p=0,016$ ). La fotocoagulación con láser fue el tratamiento más utilizado para la NR en pacientes con TO. El uso de

bevacizumab intravítreo como tratamiento inicial de la NR no logró la completa involución de los vasos retinales.

**Conclusiones:** La NR en pacientes con TO es una forma infrecuente de presentación clínica en pacientes de la Argentina. Su frecuencia es mayor en las provincias de Misiones y de Santa Fe que en la provincia de Buenos Aires. La fotocoagulación con láser es la terapéutica más utilizada para el tratamiento de la NR en pacientes con TO en Argentina.

**Palabras clave:** neovascularización retinal, toxoplasmosis ocular, fotocoagulación con láser, bevacizumab, Argentina.

## Neovascularização retiniana na toxoplasmose ocular

### Resumo

**Objetivo:** Determinar a frequência de neovascularização retiniana (NR) e as características clínicas oculares de pacientes com toxoplasmose ocular (TO) que desenvolvem esta complicação. Além disso, descrever a forma de tratamento mais utilizada na Argentina nos casos de NR em pacientes com TO.

**Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo clínico retrospectivo onde foram revisados prontuários de pacientes com toxoplasmose de quatro centros de referência em uveítes em 3 regiões do país. Os dados analisados nos prontuários foram acuidade visual no momento da primeira e última consulta, localização e extensão da lesão retiniana e área de neovascularização, tratamento de NR e complicações retinianas.

**Resultados:** Foram revisados 550 prontuários de pacientes com toxoplasmose ocular e incluídos 19 pacientes que desenvolveram neovascularização retiniana. A frequência de NR em pacientes com TO na Argentina foi de 3,16%. O desenvolvimento de NR foi maior em pacientes com TO da província de Misiones (5,33%) e foi quase inobservável em pacientes com TO da província de Buenos Aires (0,66%) ( $p=0,018$ ). Pacientes com TO de Misiones desenvolveram NR na zona retiniana 2, enquanto a NR observado em pacientes com TO de Santa Fé teve distribuição mais periférica ( $p=0,016$ ). A fotocoagulação a laser foi o tratamento mais utilizado para RN em pacientes com TO. O uso de



bevacizumabe intravítreo como tratamento inicial do RN não alcançou involução completa dos vasos retinianos.

**Conclusões:** A NR em pacientes com TO é uma forma incomum de apresentação clínica em pacientes da Argentina. Sua frequência é maior nas províncias de Misiones e Santa Fé do que na província de Buenos Aires. A fotocoagulação a laser é a terapia mais utilizada para o tratamento de RN em pacientes com TO na Argentina.

**Palavras-chave:** neovascularização retiniana, toxoplasmose ocular, fotocoagulação a laser, bevacizumabe, Argentina.

## Introduction

Retinal neovascularization (RN) is defined as the development of small and/or large new vessels creating irregular vascular networks either on the retinal surface or protruding into the vitreous cavity<sup>1</sup>. RN is a frequent complication of retinal vascular pathologies that produce hypoxia secondary to retinal ischemia such as diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. RN is also found in posterior segment uveitides<sup>2</sup>. Specific aetiologies of uveitis such as Eales disease and, to a less extent, Behçet disease are frequently associated with RN<sup>3</sup>. RN was also described in juvenile idiopathic arthritis, sarcoidosis, pars planitis, idiopathic retinal vasculitis, and SLE<sup>4</sup>. RN in OT was first described by Gilbert in 1980 in a 24-year-old woman with active OT who developed retinal and optic disc neovascularization<sup>5</sup>. RN presence in a context of active ocular toxoplasmosis has been referred as an atypical OT clinical presentation<sup>6</sup>. RN was also reported during the inactive period of OT as a source of vitreous hemorrhage<sup>7</sup>.

Mechanistically, RN is the response of the retinal endothelial cells to the chronic local production of vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF is the main final product of the HIF (hypoxia inducible factor) pathway. This pathway is stimulated by low O<sub>2</sub> levels in retinal tissue because of ischemia. In the retina, Muller cells are the main source of VEGF in diabetic retinopathy<sup>8</sup>. VEGF is also produced during inflammation. Macrophages, more specifically M1 and M2 macrophages pro-

mote angiogenesis during chronic stages of inflammation by secreting VEGF-A, PDGF-BB as well as IL-10<sup>9</sup>.

The development of specific monoclonal antibodies against VEGF during the first decade of this century opened new therapeutical opportunities for patients with choroidal and retinal neovascularization. Intraocular injection of anti-vascular growth factor antibodies was shown to be a useful adjuvant in choroidal and retinal neovascularization in uveitis<sup>10-11</sup>, however no descriptions of treatment with anti-VEGF antibodies for RN in OT patients have been reported.

Worldwide, RN in OT patients is described as atypical or rare. The purpose of this study is to assess its frequency, clinical ocular details and treatment used for RN in OT patients from Argentina.

## Material and methods

This is a descriptive retrospective clinical study of RN in OT patients. Three databases from four tertiary referral uveitis centers were reviewed: Consultorio de Uveítis y Glaucoma from Oberá, Misiones (Northeast of Argentina) from September 2012 to December 2020; Oftalmología Global from Rosario, Santa Fe, from January 2001 to March 2021 (Center-Litoral region of Argentina), the Departments of Ophthalmology of the University of Buenos Aires and Austral University from Buenos Aires city and Buenos Aires province, respectively, from January 2011 to February 2019 (Center of Argentina).

This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Clinical records from the uveitis section of each center were reviewed. Patients with OT diagnosis who developed RN during active retinochoroiditis or between reactivation episodes were included in the analysis. Patients with diabetic retinopathy, blood disorders such as hemoglobinopathies or polycythemia vera were excluded.

The four tertiary referral uveitis centers treat every episode of active ocular toxoplasmosis with antiparasitic therapy according to the clinical criteria of the treating physician.

Active OT was defined as (1) the presence of a lesion of retinochoroiditis, associated or not to a previous retinochoroidal scar, with presence of serum antibodies against *Toxoplasma gondii* or (2) positive polymerase chain reaction findings for toxoplasma deoxyribonucleic acid in the aqueous humor. Retinochoroiditis was defined as the presence of a yellow-white retinal lesion with indistinct borders, accompanied by vitreous inflammatory cells. Retinochoroidal lesions were considered inactive when their borders become discrete and retinochoroidal atrophy and/or pigmentation occurred.

Retinal neovascularization was defined by the presence of small and/or large new vessels creating irregular vascular networks either on the retinal surface or protruding into the vitreous cavity observed by indirect binocular ophthalmoscopy (ETDRS Ophthalmology 1991). Retinal fluorescein angiography or angio-OCT<sup>1</sup> was used in order to confirm the diagnosis in specific cases.

Collected data from clinical records included best corrected visual acuity findings at presentation and that corresponding to the last examination, retinal location and extension of the toxoplasmic lesion, retinal location and extension of the retinal neovessels, treatment of the retinal neovascularization (intraocular anti-angiogenic injection, laser photocoagulation, vitrectomy), retinal complications (macular edema, branch retinal vascular occlusion, vitreous hemorrhage, epiretinal membrane, retinal detachment).

Location of retinal lesions, such as OT retinochoroiditis and RN, was defined as described by Holland *et al.*<sup>12</sup>, briefly, as in zone 1 when the RT lesion or RN is located between the temporal retinal vessels or around 1 disc diameter to the optic nerve, zone 2 between the retinal temporal vessels or the limits of zone 1 in the nasal retina and the vortex veins, zone 3 between the vortex veins and the ora serrata.

Extension of the OT lesion and of the retinal neovascularization area was determined by comparison with the area of the optic nerve disc.

Consigned retinal complications at the end of the active episode included macular edema, epiretinal membrane, macular hole, macular ischemia, tractional or rhegmatogenous or exu-

dative retinal detachment, branch venous occlusion and branch arterial occlusion.

Term definitions of the ocular inflammatory signs were in agreement with those established by the Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group.

Definitions were discussed between all the authors of this study in order to exclude misunderstandings previous to the statistical analysis.

Treatment for ocular toxoplasmosis consisted in either standard oral treatment with pyrimethamine 25 mg/day + sulfadiazine 1-2 g/day or a fixed combination of trimethoprim 160 mg+ sulfamethoxazole 800 mg twice a day plus meprednisone 0,5-1 mg/kg/day and folic acid 15 mg three times per week. Intravitreal clindamycin (1 mg) was used in patients with retinochoroidal lesions in zone I or patients with active OT during pregnancy.

To compare the RN frequency between centers the  $X^2$  test was used. When comparing numerical variables between 2 groups the Mann-Whitney test was used. When comparing 3 groups the non-parametrical Kruskal Wallis test was used. p values were calculated for every analysis and  $p < 0.05$  was considered significant. Statistical analysis was done with SPSS software version 25.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

## Results

After reviewing 550 records of patients with OT, 19 patients who developed RN were included in the present retrospective study (3.16%). The frequency of RN in OT patients depending on the province of the country was as follows: 5.33% in Misiones, 4.0% in Santa Fe and 0.66% in Buenos Aires (Table 1). When comparing RN frequencies in OT patients from Buenos Aires vs of OT patients from Misiones a significative difference was observed ( $p=0.018$ ). A significative difference was also observed when the RN frequency of OT patients from Buenos Aires was compared vs OT patients from Santa Fe ( $p=0.048$ ). Development of neovessels was more frequent during active OT in patients from Misiones (62.5%) than patients from Santa Fe (40%) (Figure 1, Table

**Table 1.** Demographics & results describing location and extension of retinochoroiditis and retinal neovascularization observed in patients with ocular toxoplasmosis.

<b>Clinical data</b>		<b>Misiones</b>	<b>Santa Fe</b>	<b>Buenos Aires</b>
# of records of OT patients reviewed		150	249	151
# of OT patients that developed RN		<b>8/150 (5.33%)*</b>	<b>10/249 (4.0%)*</b>	<b>1/151 (0.66%)</b>
Age ( years)		37.5	30.5	52
Sex (Male/Total)		3	5	1
Active OT when neovascularization		<b>5 (62.5%)</b>	<b>4 (40%)</b>	1
Location of the RT lesion †	Zone 1	4	3	1
	Zone 2	4	4	0
	Zone 3	0	3	0
Size of RT lesion	1-2 DD	0	5	0
	2-3 DD	6	4	0
	>3 DD	2	1	1
Retinal vasculitis		8	10	1
Location of the RN area †	Zone 1	0	0	1
	Zone 2	7	2	0
	Zone 3	1	8	0
Area of neovessels	1-2 DD	4	6	0
	2-3 DD	4	3	0
	>3 DD	0	1	1

The location of retinochoroiditis (RT) and retinal neovascularization (RN) was defined as described by Holland *et al*<sup>12</sup>. The extension of the areas of RT and RN were determined by comparing them with the optic nerve disc area (DD).

\* Statistically significant difference in RN frequencies when comparing OT patients from Buenos Aires vs OT patients from Misiones and when comparing OT patients from Buenos Aires vs OT patients from Santa Fe.

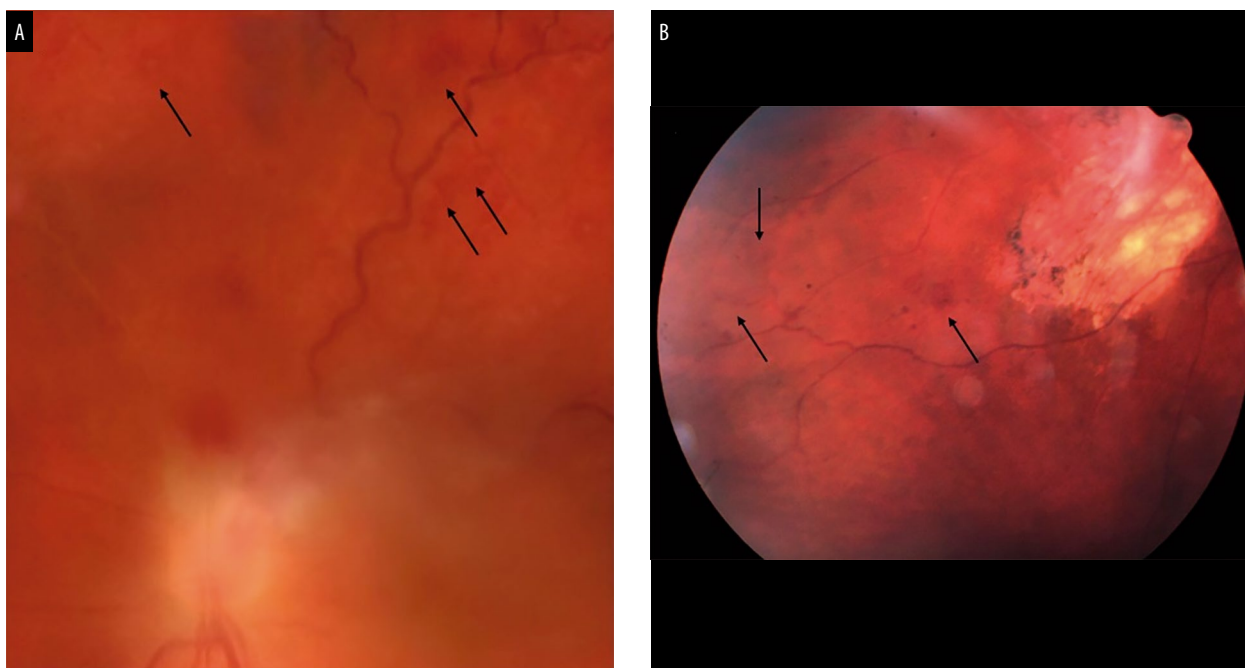
† Indicates a correlation between the variables (location of OT lesions and location of RN).

1). All patients with RN had retinal vasculitis during their last episode of active OT even those who developed RN during the inactive period. Branch vein occlusion was observed in 50% of OT patients that developed RN from Misiones and Santa Fe while branch arterial occlusion was observed in 25% and 10% of OT +RN patients of the above-mentioned provinces respectively.

Results on location of the OT lesion in patients who developed RN were as follows: 42.10% in zone 1, 42.10% in zone 2 and 15.8% in zone 3 (Table 1). The distribution of lesions in OT patients from

Misiones showed a similar frequency of location in zone 1 and zone 2. OT lesions in patients from Santa Fe distributed homogeneously in the three retinal zones.

The extension of OT lesions in patients who developed RN were equal or bigger than 2DD in 100% of patients from Misiones and in 50% of patients from Santa Fe. RN in OT patients from Misiones located in zone 2 whereas RN in OT patients from Santa Fe located more frequently in the retinal periphery ( $p=0.016$ ). A mild positive correlation between RN location and OT loca-



**Figure 1.** Retinal neovascularization during active (A) and inactive (B) ocular toxoplasmosis. A) Image corresponding to a toxoplasmic neuroretinitis. B) Retinal neovascularization near an inactive pigmented retinochoroidal toxoplasmic scar. The black arrows points towards retinal neovessels (in both images).

tion was observed ( $p=0.05$ ,  $Rho = 0.47$ ). There were no differences in the extension area of RN between patients from Misiones and Santa Fe. The patient from Buenos Aires was diagnosed but lost for follow up.

Fifteen patients received specific treatment for RN (Table 2). Nine patients were treated with laser photocoagulation as first line of treatment. Three patients (2 from Misiones and 1 from Santa Fe) were initially treated with 3 doses of intravitreal bevacizumab resulting in incomplete RN regression. The same patients were latter treated with laser photocoagulation (Table 2). All patients that underwent laser photocoagulation had a complete regression of the retinal neovascularization. Two patients (patients # 5 and #6) from Misiones underwent vitrectomy plus intra-surgical laser photocoagulation. Patient #5 due to recurrent vitreous hemorrhage and patient #6 due to retinal detachment. Three patients that developed RN during active retinochoroiditis (patients #2, #7 and #18), and who received systemic treatment for OT (as well as all included patients), were observed for RN regression. Complete involution of RN was obtained

in the observed 3 patients without specific RN treatment.

## Discussion

Retinal neovascularization is an infrequent complication of ocular toxoplasmosis in Argentinian patients (3.16%). RN frequency is higher (5.33%) in OT patients from Misiones (Northeast of Argentina) than in OT patients from Santa Fe (4.0%, Center of the Litoral region of Argentina) and it is almost undetectable in OT patients from Buenos Aires (0.66%, Center of Argentina) (Table 1). A similar frequency of RN to that observed in OT patients from Misiones was recorded in patients with OT from Brazil when studied by angio-OCT<sup>13</sup>. The variation in RN frequency depending on the geographical location of Argentinian OT patients is in concordance with previous results describing the frequency of atypical OT in Argentina<sup>14</sup>. Factors pertaining the parasite<sup>15</sup> and/or the host<sup>16</sup> could explain the above mentioned observed geographical variations.

**Table 2.** Treatment of toxoplasmic retinochoroiditis and/or retinal neovascularization and its/their impact on the visual acuity and evolution of neovascularization.

Province of Argentina	Patient	OT activity	iVA	fVA	OT treatment	RN treatment	RN evolution	Branch retinal occlusions/ other retinal manifestations
Misiones	1	Absent	0.9	1.0	TMP+SMX+MP	Laser photocoagulation	Complete involution	BRAO
	2	Present	CF	0.7	TMP+SMX+MP	Observation	Complete involution	BRAO + BRVO severe vasculitis
	3	Absent	0.2	*	Pyr+SDZ+MP	NPF up	NPF up	NPF up
	4	Present	0.5	1.0	Pyr+SDZ+MP	i-vit bevacizumab + laser photocoagulation	Complete involution	BRVO
	5	Present	LP	0.5	Pyr+SDZ+MP	Vitrectomy + laser photocoagulation	Complete involution	BRVO, hemovitreous
	6	Present	0.4	0.3	Pyr+SDZ+MP + i-vit clyndamicine	Vitrectomy + laser photocoagulation	Complete involution	PV + RD
	7	Present	0.1	0.2+	TMP+SMX+MP	Observation	Complete involution	EM
	8	Absent	0.9	1.0	Pyr+SDZ+MP	i-vit bevacizumab + laser photocoagulation	Complete involution	BRVO
Santa Fe	9	Absent	0.1	0.6	Pyr+SDZ+MP	Laser photocoagulation	Complete involution	—
	10	Absent	0.6	1.0	TMP+SMX+MP	Laser photocoagulation	Complete involution	—
	11	Absent	0.8	1.0	TMP+SMX+MP	Laser photocoagulation	Complete involution	—
	12	Absent	0.3	0.8	TMP+SMX+MP	i-vit bevacizumab + laser photocoagulation	Complete involution	BRVO + EM
	13	Absent	0.1	0.3	i-vit clyndamicine	Laser photocoagulation	Complete involution	Ischemic BRVO
	14	Present	0.7	0.9	TMP+SMX+MP	Laser photocoagulation	Complete involution	Neovascular tractional membrane
	15	Present	0.1	0.1	Pyr+SDZ+MP	Laser photocoagulation	Complete involution	Ischemic BRVO
	16	Absent	0.1	0.7	Pyr+SDZ+MP	Laser photocoagulation	NPF up	BRVO
	17	Present	0.2	1.0	Pyr+SDZ+MP	Laser photocoagulation	Complete involution	BRVO + BRAO
	18	Present	HM	0.9	Pyr+SDZ+MP	Observation	Complete involution	—
Buenos Aires	19	Present	0.4	*	NPF up	NPF up	NPF up	NPF up

OT: ocular toxoplasmosis. iVA: initial visua acuity. fVA: final visual acuity. RN: retinal neovascularization. CF: counting fingers. HM: hand motion. TMP: trimethoprim. SMX: sulfamethoxazole. MP: meprednisona. Pyr: pyrimethamine. SDZ: sulfadiazine. i-vit: intravitreal. NPFup: no patient follow up. BRAO: branch retinal artery occlusion. BRVO: branch retinal vein occlusion. PV: persistent vitritis. RD: retinal detachment. EM: epiretinal membrane. \* Final visual acuity could not be determined in patients #3 and # 18 due to NPFup.

RN in OT patients from Misiones located more frequently in zone 2 whereas RN in OT patients from Santa Fe located more frequently in the retinal periphery. The difference in RN location observed when comparing both groups could be explained by differences in the location of RT lesions: while RT lesions in OT patients from Misiones located mainly in zones 1 and 2, RT lesions from patients from Santa Fe were homogeneously distributed in all 3 retinal zones.

Even though the number of patients followed throughout treatment were small to obtain significant conclusions (n=17), few observations could be drawn regarding specific RN treatment: first, retinal photocoagulation was the most frequent treatment performed in RN of OT patients; second, three patients resolved RN without specific RN treatment and exclusively with antiparasitic (trimethoprim + sulfamethoxazole or pyrimethamine + sulfadiazine) plus meprednisone treatment, suggesting an important inflammatory component in the development of RN during RRT. Supporting evidence for an inflammatory mechanism of RN during active OT was shown by Knol *et al*, who reported asymmetrical development of RN in eyes with infectious posterior uveitis of diabetic patients<sup>17</sup>. Specific cytokines such as IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  released during retinal inflammation were shown to induce angiogenesis even in the absence of retinal ischemia. Increased expression of IL-1 $\beta$  by microglia and macrophages had been linked to RPE damage and death in age related macular degeneration<sup>18-20</sup>. Further, IL-1 $\beta$  is the most potent cytokine in inducing VEGFs secretion by retinal pigmentary epithelial cells. The effect is mediated by NF- $\kappa$ B and JAK-STAT pathway, but not by HIF-1 $\alpha$ , Sp-1 or Sp-3 transcription factors<sup>21</sup>. The activation of the IL-6 -JAK/STAT-3 signalling axis was shown to mediate neovascularization in an animal model of laser induced CNV<sup>22</sup>.

Specifically during active OT, De La Torre *et al*. detected high levels of VEGF in aqueous humor of Colombian patients<sup>23</sup>. The increase in VEGF in these patients is accompanied by high intraocular levels of IL-6, IL-13 and IL-10 and low levels of IFN- $\gamma$ , corresponding to a predom-

inant Th-2 type of immune response observed in South American patients<sup>24</sup>. Further, patients #2 and #6 included in the present study were also studied for IFN- $\gamma$  and IL-10 levels in aqueous humor during OT activity. They both showed an IFN- $\gamma$ /IL10 ratio lower than 1<sup>25</sup>, suggesting a predominant Th2/M2 type of immune response during active OT, that may be associated with their development of retinal neovascularization.

Third, the use of bevacizumab as exclusive RN treatment was not enough to induce complete involution of RN in OT patients. Three patients that received 3 doses of intravitreal bevacizumab needed laser photocoagulation to induce complete RN regression. These patients had BRVO as a retinal complication of the OT suggesting that ischemia may have been involved at the origin of the RN. The results, although modest in the number of patients treated, indicates the need for studies testing more powerful anti-VEGF molecules in OT patients. On the other hand, incomplete RN regression after intravitreal bevacizumab treatment can also be explained by the activation of alternative pathways to VEGF during OT associated angiogenesis. One of those pathways is the Tie2 receptor family and their ligands called angiopoietin molecules who are involved in health and stability of endothelial cells. The molecule angiopoietin-2 (Ang-2), an antagonist of the Tie2 receptor, were shown to be elevated during retinal vascular disease and inflammation<sup>26</sup>. Agonist of Tie2 and inhibitors of Ang-2 are potentials targets of RN during inflammation<sup>27</sup> and could potentially be thought as complementary treatments of anti-VEGF therapy in RN during OT. Further studies addressing RN treatment under ischemic conditions during OT are needed to establish the best RN treatment in OT patients.

In conclusion, RN is a rare complication of OT. Its frequency varies according to the geographical location of Argentinian patients. RN frequency was higher in OT Patients from Misiones and was almost unobserved in OT patients from Buenos Aires. Further, OT patients from Misiones developed RN in a more central location than patients Santa Fe. Laser photocoagulation was the most frequent form of RN treatment used in all OT patients.



## References

1. Ishibazawa A, Nagaoka T, Yokota H *et al.* Characteristics of retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy imaged by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 6247-6255.
2. Patel AK, Newcomb CW, Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Research Group *et al.* Risk of retinal neovascularization in cases of uveitis. *Ophthalmology* 2016; 123: 646-654.
3. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R *et al.* Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373-380.
4. Ebrahimiadib N, Maleki A, Fadakar K *et al.* Vascular abnormalities in uveitis. *Surv Ophthalmol* 2021; 66: 653-667.
5. Gilbert HD. Unusual presentation of acute ocular toxoplasmosis. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1980; 215: 53-58.
6. Smith JR, Cunningham ET Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 387-392.
7. Gaynon MW, Boldrey EE, Strahlman ER, Fine SL. Retinal neovascularization and ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 585-589.
8. Rodrigues M, Xin X, Jee K *et al.* VEGF secreted by hypoxic Müller cells induces MMP-2 expression and activity in endothelial cells to promote retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes* 2013; 62: 3863-3873.
9. Anders CB, Lawton TMW, Smith HL *et al.* Use of integrated metabolomics, transcriptomics, and signal protein profile to characterize the effector function and associated metabolite of polarized macrophage phenotypes. *J Leukoc Biol* 2022; 111: 667-693.
10. Mansour AM, Mackensen F, Arevalo JF *et al.* Intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 410-416.
11. Singh SR, Fung AT, Fraser-Bell S *et al.* One-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in peripapillary choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 678-683.
12. Holland GN, Buhles WC Jr., Mastre B, Kaplan HJ. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy: use of a standardized system for the assessment of disease outcome. UCLA CMV Retinopathy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1759-1766.
13. De Oliveira Dias JR, Campelo C, Novais EA *et al.* New findings useful for clinical practice using swept-source optical coherence tomography angiography in the follow-up of active ocular toxoplasmosis. *Int J Retin Vitreous* 2020; 6: 30.
14. Schlaen A, Colombero D, Ormaechea S *et al.* Regional differences in the clinical manifestation of ocular toxoplasmosis between the Center and Northeast of Argentina. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27: 722-730.
15. Bernstein M, Pardini L, Moré G *et al.* Population structure of *Toxoplasma gondii* in Argentina. *Infect Genet Evol* 2018; 65: 72-79.
16. Rudzinski M, Khoury M, Couto C, Ajzenberg D. Reactivation of ocular toxoplasmosis in non-Hispanic persons, Misiones province, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 912-913.
17. Knol JA, van Kooij B, de Valk HW, Rothova A. Rapid progression of diabetic retinopathy in eyes with posterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 409-412.
18. Eandi CM, Messance HC, Augustin S *et al.* Subretinal mononuclear phagocytes induce cone segment loss via IL-1 $\beta$ . *Elife* 2016; 5: e16490.
19. Natoli R, Fernando N, Madigan M *et al.* Microglia-derived IL-1 $\beta$  promotes chemokine expression by Müller cells and RPE in focal retinal degeneration. *Mol Neurodegener* 2017; 12: 31.
20. Wooff Y, Man SM, Aggio-Bruce R *et al.* IL-1 Family members mediate cell death, inflammation and angiogenesis in retinal degenerative diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 1618.
21. Nagineni CN, Kommineni VK, William A *et al.* Regulation of VEGF expression in human retinal cells by cytokines: implications for the role of inflammation of age-related macular degeneration. *J Cell Physiol* 2012; 227: 116-126.

22. Izumi-Nagai K, Nagai N, Ozawa Y *et al.* Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2007; 170: 2149-2158.
23. De-la-Torre A, Pfaff AW, Grigg ME *et al.* Ocular cytokinome is linked to clinical characteristics in ocular toxoplasmosis. *Cytokine* 2014; 68: 23-31.
24. De-la-Torre A, Sauer A, Pfaff AW *et al.* Severe South American ocular toxoplasmosis is associated with decreased Ifn- $\gamma$ /Il-17a and increased Il-6/Il-13 intraocular levels. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2541.
25. Rudzinski M, Argüelles C, Couto C *et al.* Immune mediators against *Toxoplasma gondii* during reactivation of toxoplasmic retinochoroiditis. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27: 949-957.
26. Scholz A, Plate KH, Reiss Y. Angiopoietin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1347: 45-51.
27. Nguyen QD, Heier JS, Do DV *et al.* The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye. *Int J Retina Vitreous* 2020; 6: 48.

# Environmental impact of a tele-screening program for diabetic retinopathy in rural argentina

Tomás Ortiz-Basso<sup>a-b</sup>, María Florencia Ricard<sup>b-c</sup>, María Soledad Córdoba<sup>d</sup>, Ariel Paladini<sup>e</sup>

<sup>a</sup> *IMTIB. CONICET. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.*

<sup>b</sup> *Universidad Nacional de La Pampa, Santa Rosa, Argentina.*

<sup>c</sup> *Subsecretaría de Cambio Climático, Gobierno de La Pampa, Santa Rosa, Argentina.*

<sup>d</sup> *Centro Oftalmológico Venero, Santa Rosa, La Pampa, Argentina.*

<sup>e</sup> *Dirección de Atención Primaria y Gestión Sanitaria, Ministerio de Salud de La Pampa, Argentina.*

**Received:** January 5th, 2024.

**Approved:** February 10th, 2024.

## Corresponding author

Tomás Ortiz-Basso MD

Centro Oftalmológico Venero

Escalante 67

Santa Rosa, La Pampa, Argentina

tomasortizbasso@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e56-e68.

## Abstract

**Background:** Tele-screening programs for diabetic retinopathy are implemented worldwide, but the environmental impact has not been studied yet. The aim of this study was to evaluate the emission reduction achieved by a tele-screening program for diabetic retinopathy in La Pampa (Argentina).

**Methods:** A descriptive study was performed comparing the emissions generated with and without the program. A retinal camera was transported to 60 rural cities, and the images were classified asynchronously as “referable” and “non-referable”. An ophthalmologist then traveled to each location to assess the identified “referable” cases. The eqCO<sub>2</sub> emissions generated by the program were compared with those that patients would have generated if they had traveled from their location to the nearest ophthalmology center in the conventional manner.

**Results:** Emissions generated per patient without the program were equivalent to 63 kg, whereas with program implementation they ranged from 4 kg to 18 kg. The reduction in emissions per patient for 2019, 2020, and 2021 was 45 kg, 41 kg, and 62 kg, respectively. The absolute reduction in eqCO<sub>2</sub> emissions by the program for 2019, 2020, and 2021 was 166Tn, 28Tn, and 161Tn, respectively.

**Conclusion:** CO<sub>2</sub> emissions were significantly reduced by the tele-screening program for diabetic

retinopathy prevention in La Pampa. Ophthalmologists should consider the environmental impact when implementing their practice.

**Keywords:** diabetic retinopathy, telemedicine, environmental pollution, carbon footprint, global warming.

## Impacto ambiental de un programa de telescreening de retinopatía diabética en argentina.

### Resumen

**Objetivo:** La expansión mundial de programas de *tele-screening* para la retinopatía diabética ha demostrado su eficacia en diversas regiones; sin embargo, su impacto ambiental permanece insuficientemente examinado. Este estudio se propuso cuantificar la disminución en las emisiones de carbono atribuible a la implementación de un programa de *tele-screening* para la retinopatía diabética en La Pampa, Argentina.

**Materiales y métodos:** Mediante un diseño descriptivo comparativo, este estudio evaluó las emisiones de equivalentes de dióxido de carbono (eqCO<sub>2</sub>) generadas por el desplazamiento de pacientes con y sin la operación del programa. Se utilizó una cámara retinal móvil para examinar a pacientes en 60 localidades rurales, clasificando las imágenes obtenidas en “referibles” y “no referibles” para posterior evaluación oftalmológica presencial en casos seleccionados. Las emisiones se estimaron comparando el eqCO<sub>2</sub> producido por el programa frente al que hubieran emitido los pacientes al trasladarse al centro oftalmológico más cercano por medios convencionales.

**Resultados:** Sin la intervención del programa, las emisiones por paciente se estimaron en 63 kg de eqCO<sub>2</sub>, mientras que su implementación redujo este valor a un rango entre 4 y 18 kg por paciente. Durante los años 2019, 2020 y 2021 se logró una reducción de emisiones por paciente de 45 kg, 41 kg y 62 kg, respectivamente, lo que resultó en una disminución absoluta de emisiones de 166 toneladas, 28 toneladas y 161 toneladas de eqCO<sub>2</sub> por año, respectivamente.

**Conclusión:** La implementación del programa de *tele-screening* para la retinopatía diabética en La

Pampa ha demostrado una significativa reducción en las emisiones de eqCO<sub>2</sub>, subrayando la importancia de considerar el impacto ambiental en la práctica oftalmológica. Este estudio destaca el potencial de las intervenciones de telemedicina para contribuir a la sostenibilidad ambiental en el sector salud.

**Palabras clave:** retinopatía diabética, telemedicina contaminación ambiental, huella de carbono, calentamiento global.

## Impacto ambiental de um programa de teletriagem de retinopatia diabética na Argentina

### Resumo

**Objetivo:** A expansão global dos programas de teletriagem da retinopatia diabética demonstrou a sua eficácia em diversas regiões; no entanto, o seu impacto ambiental continua insuficientemente examinado. Este estudo teve como objetivo quantificar a diminuição das emissões de carbono atribuíveis à implementação de um programa de teletriagem para retinopatia diabética em La Pampa, Argentina.

**Materiais e métodos:** Utilizando um desenho descriptivo comparativo, este estudo avaliou as emissões de equivalentes de dióxido de carbono (eqCO<sub>2</sub>) geradas pela movimentação de pacientes com e sem operação do programa. Uma câmera retinal móvel foi utilizada para examinar pacientes em 60 localidades rurais, classificando as imagens obtidas em “referenciáveis” e “não referenciáveis” para posterior avaliação oftalmológica presencial em casos selecionados. As emissões foram estimadas comparando o eqCO<sub>2</sub> produzido pelo programa *versus* aquele emitido pelos pacientes quando se deslocam até o centro oftalmológico mais próximo por meios convencionais.

**Resultados:** Sem a intervenção do programa, as emissões por paciente foram estimadas em 63 kg de eqCO<sub>2</sub>, enquanto a sua implementação reduziu esse valor para um intervalo entre 4 e 18 kg por paciente. Durante os anos de 2019, 2020 e 2021, foi alcançada uma redução nas emissões por paciente de 45 kg, 41 kg e 62 kg, respectivamente, resultando numa diminuição absoluta das emissões de 166 toneladas, 28 toneladas e 161 toneladas de eqCO<sub>2</sub> por ano, respectivamente.

**Conclusão:** A implementação do programa de teletriagem para retinopatia diabética em La Pampa demonstrou uma redução significativa nas emissões de eqCO<sub>2</sub>, ressaltando a importância de considerar o impacto ambiental na prática oftalmológica. Este estudo destaca o potencial das intervenções de telemedicina para contribuir para a sustentabilidade ambiental no setor da saúde.

**Palavras-chave:** retinopatia diabética, telemedicina, poluição ambiental, pegada de carbono, aquecimento global.

## Introduction

In recent decades, the world has experienced an enormous number of environmental disasters, largely due to increasing global warming. The consequences, such as polar ice retreat, heat waves, wildfires, droughts, and floods are some of the events that threaten not only human health, but also the future of the next generations<sup>1</sup>. In response to these challenges, the United Nations forged the Paris Agreement in 2016, aiming to mitigate the rise in global temperature and address climate change concerns<sup>2</sup>.

While efforts to combat climate change primarily focus on reducing industrial emissions, it is essential to recognize the role of various sectors, including healthcare, in minimizing their carbon footprint. The healthcare sector is responsible for approximately 5% of global greenhouse gas emissions<sup>3</sup>. The United States healthcare system alone is responsible for an 8% increase in carbon footprint<sup>4</sup>. One of the measures that has a negative impact is the alarming increase in hazardous waste generated by healthcare systems<sup>5</sup>. Additionally, the necessity of medical visits often entails long-distance travel, resulting in harmful emissions that negatively impact the environment<sup>6</sup>.

Nevertheless, some environmentally friendly measures have already been implemented to address these concerns. Telemedicine programs have emerged as a promising solution, not only improving access to medical care but also, in many cases, offering potential environmental benefits by reducing patient transportation<sup>7-8</sup>. The

advent of the COVID-19 pandemic further accelerated the adoption of these types of services, and the number of teleconsultations increased tremendously, providing indirect environmental health benefits<sup>9-10</sup>.

In the province of La Pampa, Argentina, the Ojo Pampa tele-screening program was introduced in 2019 to facilitate early detection of diabetic retinopathy. This program successfully enhanced access to eye examinations by 39%<sup>11</sup>. However, the environmental impact associated with the implementation of this program remains largely unexplored.

The primary objective of this study was to evaluate the carbon footprint of the tele-screening program for diabetic retinopathy in La Pampa. By assessing the environmental implications of this program, valuable insights can be gained to inform sustainable healthcare practices and contribute to the growing body of knowledge at the intersection of environmental sustainability and public health.

## Materials and methods

The Ojo Pampa program was launched in 2019. A retinal camera was transported to 60 rural communities in La Pampa where there were no ophthalmology specialists. Color retinal photographs were taken to diabetic patients and classified asynchronously as “referable” or “non-referable”<sup>12</sup>. Referable cases were referred for face-to-face consultation. In 2020, the program underwent a change that continues to these days: an ophthalmologist travels to assess “referable” cases. A retrospective and descriptive study was conducted quantifying emissions in two scenarios: with the hypothetical situation without the program (HS) and with program (WP) functioning.

In the hypothetical HS scenario spanning 2019 to 2021, the study calculates emissions as if every “referable” patient treated had traveled from their locality to the corresponding Ophthalmology Department according to health zones<sup>13</sup>. General Pico corresponds to Health Zone 2, while other localities, including Santa Rosa, align with Health Zones 1, 3, 4, and 5.

**Table 1.** Number of visited localities and patients treated within the Ojo Pampa Program.

	2019	2020	2021
Total patients	3660	672	2604
Positive patients	912	154	513
Total localities	63	13	54
Localities with positive cases	59	13	49

In the case of scenario WP, which incorporates tele-screening improvements over the years, in the initial year of the Program (2019), emissions included a one-time assessment of the official vehicle's mobility from Santa Rosa to each locality. Patients with positive results traveled 30 days later to the nearest ophthalmology center, adding to the initial emissions. In subsequent years (2020 and 2021), the Program evolved, and the ophthalmologist traveled to each locality for the 30-day review of positive cases, reducing patient mobility. WP emissions in these years considered both the official vehicle and the ophthalmologist's travels to localities with positive cases. The reduction in emissions resulting from the WP scenario was determined by subtracting WP emissions from HS emissions, indicating the environmental impact reduction.

Utilizing this approach, we estimated the distance traveled from each rural community to the respective Ophthalmology Department (in cases where patients were mobilized) and from Santa Rosa to each rural community (in scenarios involving the mobilization of an ophthalmologist). These distance measurements served as crucial inputs for calculating transportation emissions across different situations. Supplementary Information 1 shows data on distances traveled by the official vehicle and the ophthalmologist from Santa Rosa to each locality, as well as distances from each locality to the corresponding ophthalmology center. Table 1 presents the total number of localities visited and patients treated within the Ojo Pampa Program for each year. The table also provides a breakdown of localities and patients with positive diagnoses requiring a 30-day follow-up.

The emission estimation methodology employed to calculate transport emissions was a top-down ap-

proach of the Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) Level 1 approach, calculating greenhouse gas emissions by multiplying estimated fuel consumption by predetermined emission factors. For the analysis, basic information on emission factors was taken from the methodological guidelines of the IPCC<sup>14</sup>. The approach is shown in the equation for greenhouse gas (GHG) emissions from transportation (Equation 1)

$$E = FC * EF$$

Where

**E = emissions [kg]**

**FC = fuel consumption [TJ]**

**EF = emission factor [kg/TJ].**

The CO<sub>2</sub> emission factor accounts for all carbon from fuel, including carbon emitted as CO, volatile organic compounds, and particulate matter. These emission factors vary widely depending on the type of fuel used (gasoline, diesel, or gas). For CO<sub>2</sub> emissions, values were extracted from Table 3.2.1<sup>15</sup>. However, emission rates for CH<sub>4</sub> and N<sub>2</sub>O are highly dependent on the combustion technology and emission control present in vehicles. Consequently, emission factors based on fuel alone, without specifying vehicle technology, are considerably uncertain. Therefore, as a precautionary measure, it is encouraged to use higher emission factors derived from Table 3.2.2<sup>15</sup>. Additionally, global warming potentials of 1, 21, and 310 are considered for CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, and N<sub>2</sub>O, respectively<sup>16</sup>. Table 2 offers a summary of emission factors for gasoline and diesel vehicles.

Various assumptions were made for the analysis, including vehicle types, catalytic converters, average fuel consumption, individual patient travel, and the destination of patient travel: 1) an average fuel consumption value of 9.1L/100km



was estimated based on the highway consumption at 120 km/h of the 70 best-selling gasoline vehicles in Argentina<sup>17</sup>; 2) the official vehicle is a diesel pickup truck with a consumption of 12 liters per 100 km; 3) the ophthalmologist drove a gasoline vehicle with oxidation catalyst in each city, with and an average consumption of 8.5 L/100km.

As a secondary analysis, emissions per La Pampa resident caused by surface transportation were compared to the emissions reduction per treated patient achieved by the Program. For this purpose, total provincial emissions from surface transportation, without distinction by type, were divided by the estimated population of La Pampa according to the 2022 census<sup>18</sup>.

To compare the amount of emission reduction per patient in each year, a Mann-Whitney U test was performed. STATA 16.0 software was used for statistical calculation, and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

This study was conducted in full compliance with the Declaration of Helsinki.

## Results

### Absolute emissions

In 2019, the program screened 3,660 patients, with 912 qualifying for referral. In 2020, 672 patients were screened, and 154 were eligible for referral. In 2021, 2,604 patients were screened, and 513 were found to be eligible for referral.

Table 3 presents all emissions in the hypothetical HS scenario and those effectively generated in the WP scenario. CO<sub>2</sub> is the predominant GHG, constituting 89% of total emissions. In both situations, it is evident that total emissions with the Program in operation were lower (Fig. 1). As absolute values, the greater differences between years within the same situation are attributed to variations in the number of patients treated and localities visited. Nonetheless, between the HS and WP scenarios, total emissions decreased by 72%, 95%, and 94% for the years 2019, 2020, and 2021, respectively. This underscores the substantial impact of the improvements implemented in the Program over the last two analyzed years.

### Emissions per treated patient

This section delves into a detailed analysis of emissions per treated patient, measured in kilograms per capita, and categorizes these emissions by gas type for the years 2019-2021. The comparison between the hypothetical HS and actual WP scenarios provides insights into the program's impact on individual-level emissions.

Table 4 and figure 2 present a comprehensive breakdown of emissions per treated patient in both scenarios. The data underscores the effi-

**Table 2.** Emission factors by fuel type and emitted gas.

	EF (Kg/TJ)		
	CO <sub>2</sub>	CH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> O
Gasoline	73.000	86	24
Diesel	74.800	9,5	12

EF: emission factors. CO<sub>2</sub>: carbon dioxide. CH<sub>4</sub>: methane. N<sub>2</sub>O: nitrous oxide.

**Table 3.** Absolute emissions (Tn) and by gas type for the period 2019-2021.

AE (Tn)	HS			WP		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
CO <sub>2</sub>	205,16	26,02	151,33	58,01	1,41	9,17
CH <sub>4</sub>	0,24	0,03	0,18	0,0618	0,0008	0,0048
N <sub>2</sub> O	0,07	0,01	0,05	0,0180	0,0003	0,0021
Total emissions	231,15	29,32	170,49	64,89	1,52	9,91

Tn: tons. AE: absolute emissions. HS: hypothetical situation. WP: with program.

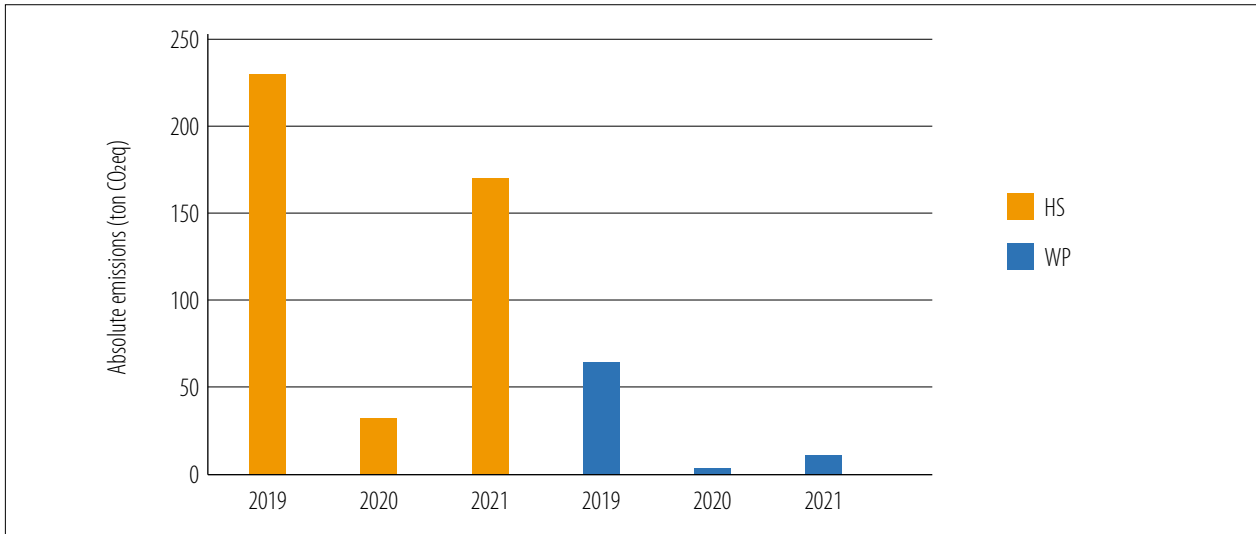


Figure 1. Absolute emissions for the period 2019-2021.

Table 4. Emissions per treated patient and by gas type for the period 2019-2021 in HS and WP scenarios.

EpTP (Kg/cap)	HS			WP		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
CO <sub>2</sub>	56,055	38,725	58,113	15,849	2,098	3,523
CH <sub>4</sub>	0,066	0,046	0,068	0,017	0,001	0,002
N <sub>2</sub> O	0,018	0,013	0,019	0,005	0,000	0,001
Total emissions	63,155	43,629	65,474	17,730	2,269	3,806

HS: hypothetical situation. WP: with program. EpTP: emissions per treated patient. CO<sub>2</sub>: carbon dioxide. CH<sub>4</sub>: methane. N<sub>2</sub>O: nitrous oxide.

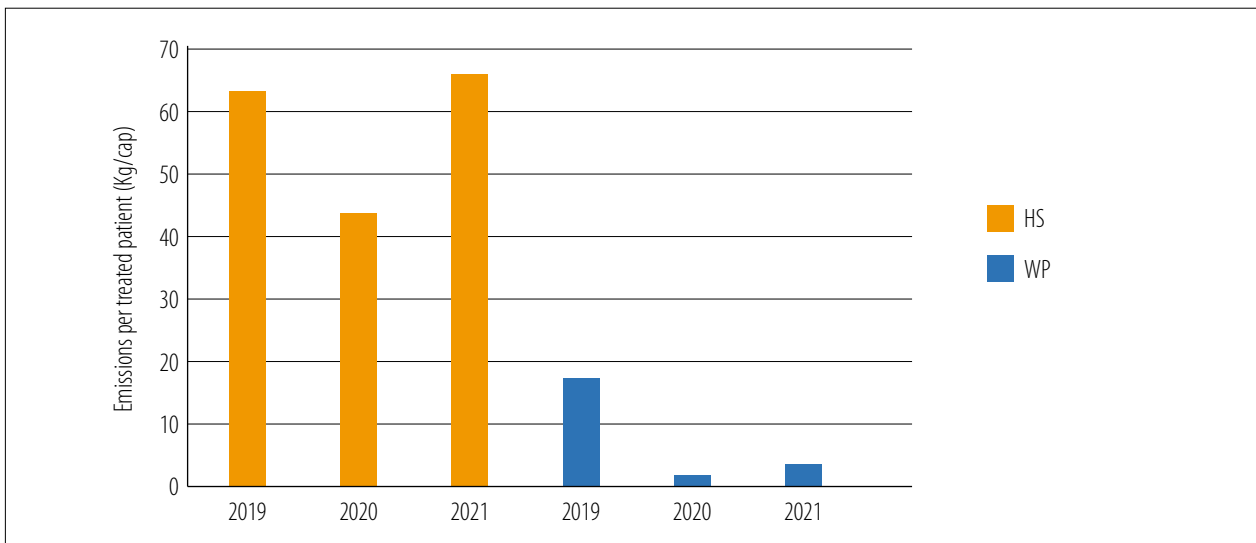
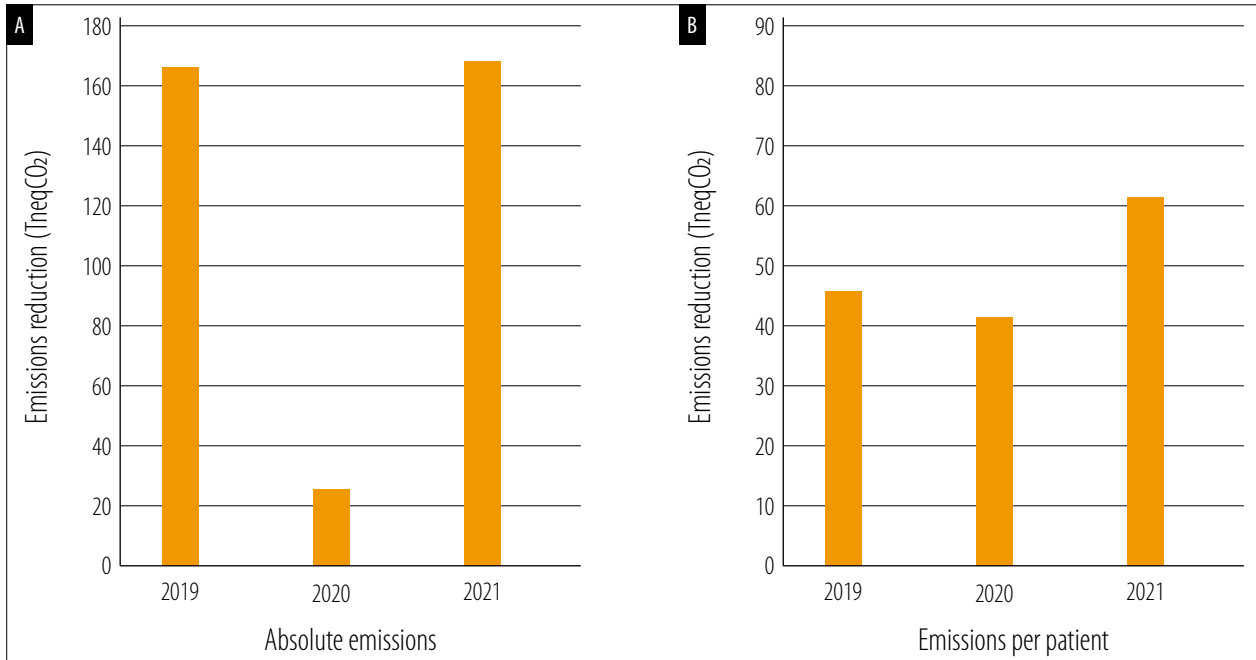


Figure 2. Emissions per treated patient for the period 2019-2021 in HS and WP scenarios.

**Table 5.** Absolute reductions and reductions per patient.

	Absolute emissions (Tn)			Emissions per patient (Kg)		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
CO <sub>2</sub>	147,15	24,61	142,15	40,20	36,62	54,59
CH <sub>4</sub>	0,18	0,03	0,17	0,04	0,04	0,06
N <sub>2</sub> O	0,05	0,01	0,05	0,01	0,01	0,01
Total eq CO <sub>2</sub>	166,25	27,79	169,58	45,42	41,36	61,66

Tn: tons. Kg: kilograms. CO<sub>2</sub>: carbon dioxide. CH<sub>4</sub>: methane. N<sub>2</sub>O: nitrous oxide. eq CO<sub>2</sub>: carbon dioxide equivalent.



**Figure 3.** Absolute emission reduction (a) and per treated patient (b) achieved for the period 2019-2021.

ciency of the Ojo Pampa Program in minimizing the carbon footprint associated with each patient. Additionally, the categorization by gas type sheds light on the specific gases affected by the program's implementation. The differences are less pronounced compared to the analysis of absolute emissions. These differences are more closely tied to the efficiency of the WP scenario—specifically, the number of individuals treated per locality visited—and the HS scenario, reflecting the distance of various localities from the corresponding ophthalmology center.

**Emission reduction by the Ojo Pampa program**

Emissions per patient were 63 kg without the program, 18 kg with the program, and 4 kg with the program changes. The reduction in emissions per patient was 45 kg, 41 kg, and 62 kg for 2019, 2020, and 2021, respectively (p=0.001). The absolute reduction in eqCO<sub>2</sub> emissions for the entire program in 2019, 2020, and 2021 was 166Tn, 28Tn, and 161Tn, respectively. Table 5 and figure 3 show the absolute reductions and reductions per patient achieved during the development of the Ojo Pampa program. The largest

absolute savings were achieved in the years when a larger number of patients were served, and a larger number of cities were visited.

Each resident of La Pampa emits 5 kg/day. The program reduced emissions by an average of 49.5 kg over the three years. The emissions avoided by the program are equivalent to 3.6% of the emissions from land transport of La Pampa inhabitants per year, with reference to the data of this category from the subnational disaggregation for La Pampa of the National Inventory of greenhouse gases, reported in the fourth Biennial Update Report (BUR4) of Argentina<sup>19</sup>. With the program improvements in 2021, the emissions generated by an average La Pampa resident per day in this emissions category were reduced by a factor of six.

## Discussion

The emissions reduction achieved are of paramount importance in terms of sustainable policies. Such actions are in line with the suggestions made in the editorials of scientific journals after the United Nations expressed its concern about the 1.5°C increase in global warming in September 2021<sup>20</sup>. Therefore, health systems must take action to limit global warming, restore biodiversity, and protect health<sup>20</sup>.

With the implementation of the Ojo Pampa program, we observed significant reductions in emission per patient: 45 kg in 2019, 41 kg in 2020, and 62 kg in 2021. The notable increase in emission reduction in 2021 can be attributed to key program enhancements, including the introduction of in-person assessments by ophthalmologists in various localities. This strategic change was implemented to ensure that patients requiring direct ophthalmological examination could receive care without the need to travel long distances. By bringing specialized care closer to the patients, we not only improved access to essential eye care, especially for those who faced difficulties in traveling, but also further mitigated overall emissions. The estimated emissions from a La Pampa resident traveling for an eye examination

typically amount to 63 kg, considering vehicle emissions alone.

During the pandemic, the program had to adapt to biosafety requirements, leading to a temporary reduction in the frequency of visits. Despite these challenges, the program successfully continued to provide patient care, demonstrating resilience and adaptability in the face of unprecedented global health challenges. These adaptations ensured continued patient care while maintaining a focus on reducing environmental impact, highlighting the program's commitment to both healthcare excellence and sustainability.

Our study aligns with the growing body of research examining the environmental impact of telemedicine and healthcare activities. Several studies have explored the carbon footprint associated with telemedicine screening programs, providing valuable context for our findings. As in Ojo Pampa, various actions are being taken in the health sector worldwide to reduce pollution. Teleconsultations can be effective in improving environmental sustainability in health care by enabling remote communication and collaboration between sustainability experts and health care professionals<sup>10</sup>. The use of telemedicine has been found to reduce 0.70 to 372 kg eqCO<sub>2</sub> per consultation<sup>21</sup>. Rodler *et al.* found that a total of 48 studies met the inclusion criteria, covering 68,465,481 telemedicine consultations and savings of 691,825 tons of CO<sub>2</sub> emissions and 3,318,464,047 km of travel distance<sup>22</sup>. On the other hand, Ravindrane and Patel found that all studies consistently show that telemedicine offers environmental benefits by reducing greenhouse gas emissions associated with travel for medical consultations<sup>23</sup>. Moreover, three of the studies consider the overall environmental impact, including emissions from telemedicine equipment, and still find telemedicine to be a more environmentally friendly option than traditional face-to-face consultations. A study at Stanford Health Care found a 36% decrease in greenhouse gas emissions from clinic visits between 2019 and 2021, attributed to the increased use of telemedicine services, which helped avoid around 17,000 metric tons of GHGs in 2021<sup>24</sup>.

Additionally, exploring the realm of ophthalmic surgery and carbon-saving activities contributes depth to our discussion. The carbon footprint of a single patient undergoing first cataract surgery is estimated to be 181.8 kg eqCO<sub>2</sub><sup>25</sup>. However, reported results vary considerably by center or technique used<sup>26-29</sup>. To reduce the carbon footprint per surgery, surgical kits could be reused and redesigned, disposable equipment could be reprocessed, two adjacent operating rooms could be used simultaneously, and the nonoperative tasks of the physician could be minimized. It has even been suggested that both eyes could be operated on the same day<sup>26,29</sup>. While our focus is on telemedicine screening, understanding the broader healthcare landscape's environmental impact provides a comprehensive perspective.

The limitations of this study were that we do not have accurate data on CO<sub>2</sub> generation in the situation without the program. Therefore, we had to assume that all vehicles were gasoline-powered and had oxidation catalysts; each diagnosed patient, when required to travel to the city for the study, did so individually and in his or her private vehicle (not using public transportation); the patient's final destination was the health center where the study was conducted; and in 2019, all referral-eligible patients traveled to the eye care center on which they depended (Santa Rosa or General Pico) within 30 days for their examination.

This study evaluated the carbon footprint of the Ojo Pampa tele-screening program for diabetic retinopathy in the province of La Pampa, Argentina. The findings provide valuable insights into the environmental implications of implementing such a program and highlight the potential for sustainable healthcare practices at the intersection of environmental sustainability and public health. The results demonstrated significant reductions in emissions per patient associated with the program compared to the hypothetical scenario of patients traveling to the corresponding Ophthalmology Department. The total emissions reduction for the entire program was substantial, contributing to the provincial efforts to mitigate climate change.

Furthermore, the findings also underscored the role of the healthcare sector in minimizing its carbon footprint. By implementing environmentally friendly measures, such as telemedicine, healthcare systems can contribute to global efforts to reduce greenhouse gas emissions. It is essential for health systems to recognize the significance of sustainable policies in addressing the challenges posed by global warming and protecting public health. Actions that limit global warming and reduce pollution are crucial for the well-being of current and future generations. The Ojo Pampa program serves as an example of the positive impact that can be achieved through sustainable healthcare practices, and it provides a foundation for further research and initiatives in this field.

## References

1. Woodward AJ, Samet JM. Climate change, hurricanes, and health. *Am J Public Health* 2018; 108: 33-35.
2. United Nations Framework Convention on Climate Change. *Adoption of the Paris agreement*. 2015 [online], 2015 (FCCC/CP/2015/L.9/Rev.1). Available in: <https://unfccc.int/resource/docs/2015/cop21/eng/l09r01.pdf>
3. Karliner J, Slotterback S, Boyd R *et al*. Health care's climate footprint: how the health sector contributes to the global climate crisis and opportunities for action. *Eur J Public Health* 2020; 30 Suppl 5: ckaa165.843.
4. Pichler PP, Jaccard IS, Weisz U, Weisz H. International comparison of health care carbon footprints. *Environ Res Lett* 2019; 14:064004.
5. Zikhathile T, Atagana H, Bwapwa J, Sawtell D. A Review of the impact that healthcare risk waste treatment technologies have on the environment. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 11967.
6. Morcillo Serra C, Aroca Tanarro A, Cummings CM *et al*. Impact on the reduction of CO<sub>2</sub> emissions due to the use of telemedicine. *Sci Rep* 2022; 12: 12507.
7. Moncho-Santoja M, Aparisi-Navarro S, De-fez García B *et al*. Health care in rural areas:

proposal of a new telemedicine program assisted from the reference health centers, for a sustainable digitization and its contribution to the carbon footprint reduction. *Heliyon* 2022; 8: e09812.

8. Filfilan A, Anract J, Chartier-Kastler E *et al*. Positive environmental impact of remote teleconsultation in urology during the COVID-19 pandemic in a highly populated area. *Prog Urol* 2021; 31: 1133-1138.

9. Blenkinsop S, Foley A, Schneider N *et al*. Carbon emission savings and short-term health care impacts from telemedicine: an evaluation in epilepsy. *Epilepsia* 2021; 62: 2732-2740.

10. Pickard Strange M, Booth A, Akiki M *et al*. The role of virtual consulting in developing environmentally sustainable health care: systematic literature review. *J Med Internet Res* 2023; 25: e44823.

11. Ortiz-Basso T, Gómez PV, Boffelli A, Paladini A. Evaluación de un programa de teleoftalmología para prevención de la ceguera por diabetes en una zona rural de la Argentina [Assessment of a teleophthalmology program for the prevention of diabetes blindness in a rural area of Argentina]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2022; 79: 10-14.

12. Ortiz-Basso T, Boietti BR, Gómez PV *et al*. Prevalencia de retinopatía diabética en una zona rural de Argentina [Prevalence of diabetic retinopathy in a rural area of Argentina]. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 99-103.

13. Olivares JL, Belmonte V, Eppler G *et al*. Niveles de vitamina D en pacientes asistidos en centros de salud pública de la provincia de La Pampa (Argentina). *Rev Argent Endocrinol Metab* 2019; 56: 41-50.

14. Core Writing Team, Pachauri RK, Reisinger A. *Climate change 2007: synthesis report*. Geneva: Intergovernmental Panel on Climate Change, 2008. Available in: [https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/02/ar4\\_syr\\_full\\_report.pdf](https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/02/ar4_syr_full_report.pdf)

15. Waldron CD. Mobile combustion. In: Eggleston S, Buendia L, Miwa K *et al*. (eds.). 2006 *IPCC Guidelines for national greenhouse gas inventories*. Hayama, Japan: By Institute for Global Environmental Strategies for Intergovernmen-

tal Panel on Climate Change (IPCC), 2006, vol. 2, chapter 3. Available in: [https://www.ipcc-nggip.iges.or.jp/public/2006gl/pdf/2\\_Volume2/V2\\_3\\_Ch3\\_Mobile\\_Combustion.pdf](https://www.ipcc-nggip.iges.or.jp/public/2006gl/pdf/2_Volume2/V2_3_Ch3_Mobile_Combustion.pdf)

16. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). *Climate change 1995: the science of climate change: contribution of Working Group I to the Second Assessment Report (SAR)*. Geneva: IPCC, 1995. Available in: [https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/02/ipcc\\_sar\\_wg\\_I\\_full\\_report.pdf](https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/02/ipcc_sar_wg_I_full_report.pdf)

17. Calaza H. Los autos que más y menos consumen en Argentina. In: *Autocosmos* [web site], April 9<sup>th</sup>, 2020. Available in: <https://noticias.autocosmos.com.ar/2020/04/09/los-autos-que-mas-y-menos-consumen-en-argentina>.

18. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) (Buenos Aires). *Censo nacional de población, hogares y viviendas 2022: resultados provisionales*. 1<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: INDEC, 2023. Available in: [https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/poblacion/cnphv2022\\_resultados\\_provisionales.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/poblacion/cnphv2022_resultados_provisionales.pdf)

19. Argentina. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible (MayDS). *Cuarto informe bienal de actualización de Argentina a la Convención Marco de las Naciones Unidas para el Cambio Climático (CMNUCC)*. Buenos Aires, 2021.

20. Atwoli L, H Baqui A, Benfield T *et al*. Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity and protect health. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: e2.

21. Purohit A, Smith J, Hibble A. Does telemedicine reduce the carbon footprint of healthcare? a systematic review. *Future Healthc J* 2021; 8: e85-e91.

22. Rodler S, Ramacciotti LS, Maas M *et al* GE. The impact of telemedicine in reducing the carbon footprint in health care: a systematic review and cumulative analysis of 68 million clinical consultations. *Eur Urol Focus* 2023; 9: 873-887.

23. Ravindrane R, Patel J. The environmental impacts of telemedicine in place of face-to-face patient care: a systematic review. *Future Healthc J* 2022; 9: 28-33.

24. Thiel CL, Mehta N, Sejo CS *et al*. Telemedicine and the environment: life cycle environ-

mental emissions from in-person and virtual clinic visits. *NPJ Digit Med* 2023; 6: 87.

25. Morris DS, Wright T, Somner JEA, Connor A. The carbon footprint of cataract surgery. *Eye (Lond)* 2013; 27: 495-501.

26. Thiel CL, Schehlein E, Ravilla T *et al.* Cataract surgery and environmental sustainability: waste and lifecycle assessment of phacoemulsification at a private healthcare facility. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43: 1391-1398.

27. Ferrero A, Thouvenin R, Hoogewoud F *et al.* The carbon footprint of cataract surgery in a

French university hospital. *J Fr Ophthalmol* 2022; 45: 57-64.

28. Latta M, Shaw C, Gale J. The carbon footprint of cataract surgery in Wellington. *N Z Med J* 2021; 134: 13-21.

29. Goel H, Wemyss TA, Harris T *et al.* Improving productivity, costs and environmental impact in International Eye Health Services: using the 'eyefficiency' cataract surgical services auditing tool to assess the value of cataract surgical services. *BMJ Open Ophthalmol* 2021; 6: e000642.

**Supplementary information 1.** Kilometers traveled from each rural community to the corresponding Ophthalmology Department.

Locality / City / Rural community	Corresponding Sanitary Zone	Distances to Santa Rosa (Km)	Distance to the corresponding Ophthalmological Department (Km)	Treated patient in 2019	Treated patient in 2020	Treated patient in 2021
25 de Mayo	Santa Rosa	411	411	140	0	127
Abramo	Santa Rosa	162	162	12	0	15
Algarrobo del Aguila	Santa Rosa	317	317	19	0	21
Alpachiri	Santa Rosa	135	135	46	0	28
Alta Italia	General Pico	161	64	33	0	30
Anguil	Santa Rosa	29	29	42	84	64
Arata	General Pico	117	58	34	0	29
Ataliva Roca	Santa Rosa	47	47	16	0	22
Bernardo Larroude	General Pico	222	83	78	0	43
Bernasconi	Santa Rosa	167	167	57	0	56
Colonia Santa María	Santa Rosa	111	111	10	0	16
Caleufu	General Pico	139	80	25	0	39
Casa de Piedra	Santa Rosa	370	370	0	0	2
Carro Quemado	Santa Rosa	132	132	7	9	0
Catrilo	Santa Rosa	85	85	128	0	71
Ceballos	General Pico	197	67	16	0	0
Chacharramendi	Santa Rosa	203	203	11	0	8
Coronel Hilario Lagos	General Pico	210	80	11	0	0
Colonia Baron	General Pico	84	78	98	88	0
Conhello	General Pico	215	90	45	0	51
Doblas	Santa Rosa	83	83	58	0	56
Dorila	General Pico	148	15	6	0	27
Eduardo Castex	General Pico	82	59	171	0	126
Embajador Martini	General Pico	140	82	1	0	26



<b>Locality / City / Rural community</b>	<b>Corresponding Sanitary Zone</b>	<b>Distances to Santa Rosa (Km)</b>	<b>Distance to the corresponding Ophthalmological Department (Km)</b>	<b>Treated patient in 2019</b>	<b>Treated patient in 2020</b>	<b>Treated patient in 2021</b>
Gobernador Duval	Santa Rosa	352	352	10	0	8
General Acha	Santa Rosa	106	106	158	0	218
General Campos	Santa Rosa	158	158	25	0	12
General San Martin	Santa Rosa	182	182	88	0	80
Guatrache	Santa Rosa	184	184	124	0	79
Ingeniero Luiggi	General Pico	156	98	134	0	69
Intendente Alvear	General Pico	198	58	295	0	98
Jacinto Arauz	Santa Rosa	201	201	133	0	77
La Adela	Santa Rosa	276	276	61	0	49
La Gloria	Santa Rosa	53	53	38	0	0
La Humada	Santa Rosa	396	396	40	0	39
La Maruja	General Pico	174	115	28	0	35
La Reforma	Santa Rosa	259	259	6	0	8
Lonquimay	Santa Rosa	66	66	81	89	79
Loventue	Santa Rosa	144	144	3	0	0
Luan Toro	Santa Rosa	125	125	32	34	0
Macachín	Santa Rosa	110	110	87	0	108
Mauricio Mayer	General Pico	77	80	18	15	1
Metileo	General Pico	115	22	26	0	24
Miguel Cane	General Pico	114	63	18	33	0
Miguel Riglos	Santa Rosa	79	79	63	53	0
Monte Nievas	General Pico	93	44	30	0	31
Parera	General Pico	183	123	58	0	42
Pichi Huinca	General Pico	156	97	0	0	11
Puelches	Santa Rosa	262	262	18	0	14
Puelen	Santa Rosa	432	432	22	0	20
Quehue	Santa Rosa	77	77	11	0	10
Quemu Quemu	General Pico	129	49	127	80	90
Rancul	General Pico	211	134	140	0	78
Realico	General Pico	179	91	172	0	85
Rolon	Santa Rosa	138	138	17	0	17
Santa Isabel	Santa Rosa	190	190	62	0	76
Santa Teresa	Santa Rosa	183	183	0	0	15
Speluzzi	General Pico	154	15	8	0	11
Telen	Santa Rosa	158	158	52	43	0
Toay	Santa Rosa	11	11	84	0	105
Trenel	General Pico	122	35	74	0	42
Uriburu	Santa Rosa	45	45	44	19	47

<b>Locality / City / Rural community</b>	<b>Corresponding Sanitary Zone</b>	<b>Distances to Santa Rosa (Km)</b>	<b>Distance to the corresponding Ophthalmological Department (Km)</b>	<b>Treated patient in 2019</b>	<b>Treated patient in 2020</b>	<b>Treated patient in 2021</b>
Vertiz	General Pico	171	31	21	0	26
Victorica	Santa Rosa	151	151	128	100	0
Villa Mirasol	General Pico	90	61	23	25	0
Winifreda	General Pico	49	96	37	0	43

# Prevalencia y tipos de glaucoma en Bolivia

Manuel José Justiniano<sup>a</sup>, Rolando Olguín<sup>b</sup>, Denisse Aliaga<sup>c</sup>, Rolando Quispaya<sup>d</sup>, Lucía Villarroel<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Glaucoma, Clínica de Ojos Norte, Santa Cruz, Bolivia.

<sup>b</sup> Instituto Oftalmológico Cochabamba, Cochabamba, Bolivia.

<sup>c</sup> Centro de Oftalmología Avanzada, La Paz, Bolivia.

<sup>d</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Harry Williams, Cochabamba, Bolivia.

<sup>e</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Hernández Vera, Santa Cruz, Bolivia.

**Recibido:** 20 de octubre de 2023.

**Aprobado:** 25 de febrero de 2024.

## Autor corresponsal

Dr. Manuel José Justiniano

Clínica de Ojos Norte

Av. Japón 3090

Santa Cruz, Bolivia

+591 3441735

jazzelo@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e69-e76.

## Resumen

**Objetivo:** Describir la frecuencia y distribución de los diferentes tipos de glaucoma que afectan a la población boliviana.

**Métodos:** Estudio epidemiológico y retrospectivo que incluyó a los pacientes con glaucoma atendidos en 5 centros de las 3 ciudades principales de Bolivia (La Paz, Cochabamba y Santa Cruz) durante un período de 9 meses (enero a septiembre de 2019). Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de glaucoma registrando los datos de edad, género y tipo de glaucoma. Los resultados se analizaron para determinar la prevalencia de los diferentes tipos de glaucoma y su asociación a género, edad y distribución geográfica.

**Resultados:** Se detectaron 884 pacientes con glaucoma: 478 con diagnóstico de ángulo abierto (53,88%); 216 con ángulo estrecho u ocluíble (24,35%); 150 con diagnóstico de ángulo cerrado (16,91%) y 40 pacientes con otros tipos de glaucoma (congénito, traumático, uveítico, etc.) (4,84%). Del total de casos, 118 (13,3%) presentaban pseudoexfoliación capsular. En todos los tipos de glaucoma predominó el sexo femenino, con un total de 589 casos (66,6%) contra 295 (33,4%) casos masculinos.

**Conclusiones:** En Bolivia la relación entre glaucomas de ángulo abierto versus cerrado ha sido de 1,3, similar a las estadísticas de países asiáticos. Esto marca un cambio en la forma en que los oftalmólogos bolivianos deberían detectar y tratar el glaucoma, dando es-

pecial atención a la gonioscopia y síntomas subagudos de crisis de cierre angular.

**Palabras clave:** glaucoma, tipos de glaucoma, prevalencia, Bolivia.

## Prevalence and types of glaucoma in Bolivia

### Abstract

**Objective:** To describe the frequency and distribution of the different types of glaucoma affecting the Bolivian population.

**Methods:** Epidemiological, retrospective study, which included patients with glaucoma seen in 5 centers in the 3 main cities of Bolivia (La Paz, Cochabamba and Santa Cruz) during a period of 9 months (January to September 2019). All patients with a diagnosis of glaucoma were included, taking data on age, gender and type of glaucoma. The results were analyzed to determine the prevalence of the different types of glaucoma, and association with respect to gender, age and geographic distribution.

**Results:** 884 patients with glaucoma were detected: 478 with open angle diagnosis (53.88%), 216 with narrow or occludable angle (24.35%), 150 with angle-closure diagnosis (16.91%), and 40 patients with other types (congenital, traumatic, uveitic, etc) of glaucoma (4.84%). Of the total number of cases, 118 (13.3%) had capsular pseudoexfoliation. In all types of glaucoma, female sex predominated with a total of 589 cases (66.6%) versus 295 (33.4%) male cases.

**Conclusions:** In Bolivia, the ratio between open versus closed angle glaucomas has been 1.3, being similar to statistics from Asian countries. This marks a change in the way Bolivian ophthalmologists should detect and treat glaucoma, giving special attention to gonioscopy and subacute symptoms of angle closure crisis.

**Keywords:** glaucoma, glaucoma subtypes, prevalence, Bolivia.

## Prevalência e tipos de glaucoma na Bolívia

### Resumo

**Objetivo:** Descrever a frequência e distribuição dos diferentes tipos de glaucoma que afetam a população boliviana.

**Métodos:** Estudo epidemiológico e retrospectivo que incluiu pacientes com glaucoma tratados em 5 centros nas 3 principais cidades da Bolívia (La Paz, Cochabamba e Santa Cruz) durante um período de 9 meses (janeiro a setembro de 2019). Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de glaucoma, registrando-se dados de idade, sexo e tipo de glaucoma. Os resultados foram analisados para determinar a prevalência dos diferentes tipos de glaucoma e sua associação com sexo, idade e distribuição geográfica.

**Resultados:** Foram detectados 884 pacientes com glaucoma: 478 com diagnóstico de ângulo aberto (53,88%); 216 com ângulo estreito ou oclusível (24,35%); 150 com diagnóstico de ângulo fechado (16,91%) e 40 pacientes com outros tipos de glaucoma (congenito, traumático, uveítico, etc.) (4,84%). Do total de casos, 118 (13,3%) apresentaram pseudoexfoliação capsular. Em todos os tipos de glaucoma predominou o sexo feminino, com um total de 589 casos (66,6%) contra 295 (33,4%) casos do sexo masculino.

**Conclusões:** Na Bolívia, a proporção entre glaucomas de ângulo aberto e fechado foi de 1,3, semelhante às estatísticas dos países asiáticos. Isto marca uma mudança na forma como os oftalmologistas bolivianos devem detectar e tratar o glaucoma, dando especial atenção à gonioscopia e aos sintomas subagudos das crises de fechamento angular.

**Palavras-chave:** glaucoma, tipos de glaucoma, prevalência, Bolívia.

## Introducción

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo y la variedad de glaucoma por cierre angular es la principal causa de ceguera secundaria a glaucoma en algunas regiones del mundo<sup>1-4</sup>. Su variedad de presentación, severidad y respuesta terapéutica presenta diferencias geográficas y étnicas<sup>3, 5-9</sup>. Por lo tanto, conocer sus características en una población determinada puede ser de utilidad para mejorar las acciones orientadas a su prevención y su tratamiento.

Se ha publicado que en países asiáticos como la India se dan 3,5 glaucomas primarios de

ángulo abierto por cada glaucoma por cierre angular, mientras que en Mongolia esta relación se invierte presentándose alrededor de 3 glaucomas de cierre angular por cada glaucoma primario de ángulo abierto<sup>2, 4-5, 8</sup>. La prevalencia de glaucoma de ángulo abierto varía ampliamente entre grupos étnicos y raciales y en Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en mayores de 40 años se encontró significativamente mayor en negros (4,7%) que en blancos (1,3%)<sup>10-11</sup>. Asimismo, en los hispanos en Estados Unidos se ha encontrado una prevalencia de 2.1% para el glaucoma en general con un predominio considerable para el glaucoma de ángulo abierto con más del 90% de los casos<sup>10</sup>. La edad es el factor que más influye en la prevalencia observándose aumentos exponenciales de hasta 10 veces el valor de tal prevalencia entre el grupo de 40-49 años y el de mayores de 80 años<sup>12</sup>. En cuanto a la influencia del sexo en la prevalencia del glaucoma, no hay datos muy concluyentes para el glaucoma de ángulo abierto ya que hay estudios que reportan mayores prevalencias en hombres y otros en mujeres, aunque por otro lado para el glaucoma por cierre angular siempre se han comunicado prevalencias mayores en el sexo femenino<sup>13-14</sup>.

Una de las realidades en común que existen en varios países de Latinoamérica es la necesidad de realizar estudios epidemiológicos que permitan evaluar si los datos publicados de otras regiones del mundo se pueden aplicar a las realidades de esta región. Por lo tanto, considerando que existe información de que la relación entre glaucomas primarios de ángulo abiertos y por cierre angular es variable en distintas áreas geográficas, nos preguntamos ¿cómo se da esta relación en Bolivia?

El objetivo principal del presente trabajo ha sido identificar y analizar la frecuencia y distribución de los diferentes tipos de glaucoma que afectan a la población boliviana. Asimismo, como objetivos secundarios se han planteado la obtención de datos y estadísticas propias para que puedan compararse y compartirse con países latinoamericanos.

## Materiales y métodos

Se diseñó un estudio epidemiológico retrospectivo en el que participaron cinco centros oftalmológicos de referencia en el área de glaucoma de ciudades principales de Bolivia (La Paz, Cochabamba y Santa Cruz). Los investigadores participantes adhirieron a los principios establecidos en la declaración de Helsinki. Se trató de un estudio retrospectivo, observacional, en el que se resguardó la identidad de los pacientes, se trataron los datos de forma confidencial, fue evaluado en cada centro participante y no se requirió de la aprobación de un comité de ética externo.

En relación con la población de estudio, se incluyeron a todos los pacientes que ya tuvieran diagnóstico de glaucoma atendidos durante nueve meses consecutivos en el período comprendido entre enero y septiembre de 2019. Como parámetros se registraron aspectos demográficos de edad y sexo. Asimismo, se clasificaron las variedades de los diagnósticos de glaucomas encontrados: ángulo abierto, estrecho, cerrado, neovascular, pigmentario, secundario a corticoides, normotensivo y asociado a pseudoexfoliación. Esos datos fueron posteriormente analizados y segmentados por región, edad y sexo, para determinar finalmente la prevalencia de los diferentes subtipos de glaucoma. Finalmente, se realizó un análisis estadístico descriptivo para determinar frecuencias y porcentajes

## Resultados

Se incluyó un total de 884 pacientes con glaucoma correspondientes a 478 casos con diagnóstico de ángulo abierto (53,8%); 216 con ángulo estrecho u ocluíble (24,3%); 150 con diagnóstico de ángulo cerrado (16,9%) y 40 pacientes (4,8%) con otros tipos de glaucoma (congénito, traumático, uveítico). Al analizar los porcentajes de los de ángulo abierto contra la sumatoria de los de ángulos estrechos y cerrados (53,8% / 41,2%) se encontró un valor de 1,3. En la tabla 1 se presentan todos estos datos con los porcentajes correspondientes y también la distribución encontrada

Tabla 1. Distribución de las variedades de glaucoma por región y el total de Bolivia.

Región	Ángulo estrecho			Ángulo cerrado				OTROS	Ángulo abierto	Total
	GAE	GAE-PEX	Total	GAC	GAC-PEX	GNV	Total			
<b>La Paz</b>	21 72,40%	8 27,50%	<b>29</b> 20,27%	6 42,80%	0	8 57,20%	<b>14</b> 9,79%	<b>6</b> 4,19%	<b>94</b> 65,73%	143 100 %
<b>Cochabamba</b>	87 90,62%	9 9,37%	<b>96</b> 30,96%	48 69,56%	8 11,59%	13 18,84%	<b>69</b> 22,25%	<b>4</b> 1,29%	<b>141</b> 45,48%	310 100 %
<b>Santa Cruz</b>	78 85,71%	13 14,28%	<b>91</b> 21,11%	39 58,20%	13 19,40%	15 22,38%	<b>67</b> 15,54%	<b>30</b> 6,96%	<b>243</b> 56,63%	431 100%
<b>Bolivia</b>		216 24,35%			150 16,91%			40 4,84%	478 53,88%	<b>884</b>

Los datos expresan número de pacientes y su porcentaje. Dentro de los glaucomas de ángulo estrecho y cerrado se presentan las variedades, sus porcentajes relativos y luego el valor total del grupo. GAE: glaucoma de ángulo estrecho. GAC: glaucoma de ángulo cerrado. PEX: pseudoexfoliación capsular. GNV: glaucoma neovascular.

Tabla 2. Variedad de glaucomas de ángulo abierto.

Regiones	GPA	GAAPEX	CORT	PIG	GNT	Uveítico	Total
<b>La Paz</b>	69 73,4%	12 12,7%	0	6 6,38%	3 1,30%	4 4,25%	94
<b>Cochabamba</b>	126 89,36%	10 7,09%	4 3,05%	1 0,70%	0	0	141
<b>Santa Cruz</b>	162 66,60%	45 18,50%	12 4,90%	10 4,10%	6 2,46%	8 3,20%	243

Los datos expresan número de pacientes y su porcentaje. Dentro de los glaucomas de ángulo estrecho y cerrado se presentan las variedades, sus porcentajes relativos y luego el valor total del grupo. GAE: glaucoma de ángulo estrecho. GAC: glaucoma de ángulo cerrado. PEX: pseudoexfoliación capsular. GNV: glaucoma neovascular.

Tabla 3. Prevalencia de casos con pseudoexfoliación en relación con la variedad de glaucoma en Bolivia.

TIPO	Total	Pseudoexfoliación	Promedio
<b>Ángulo abierto</b>	478	67	14,01%
<b>Ángulo estrecho</b>	216	30	13,88%
<b>Ángulo cerrado</b>	150	21	14,00%
<b>TOTAL</b>	844	118	13,30%

En el total se excluyen los 40 casos de "otros" glaucomas registrados en la tabla 1.

en las ciudades de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz.

En la tabla 2 se encuentra el detalle de los subtipos de glaucomas de ángulo abierto y en la tabla 3, la relación entre el ángulo y la presencia de

glaucoma pseudoexfoliativo. Cabe resaltar que de los 884 casos, 118 (13,3%) presentaban pseudoexfoliación capsular.

En cuando a la distribución por edades, en La Paz y Santa Cruz el grupo de mayor prevalencia fue

**Tabla 4.** Distribución de glaucoma en relación con la edad en las distintas ciudades de Bolivia.

Regiones	< de 40 años	40-55 años	56-70 años	> de 70 años
<b>La Paz</b>	9 6,29%	26 18,18%	73 51,10%	35 24,47%
<b>Cochabamba</b>	14 4,51%	39 12,58%	87 28,06%	170 55%
<b>Santa Cruz</b>	57 12,66%	87 19,33%	204 45,33%	102 22,65%

**Tabla 5.** Distribución de glaucoma en relación con el género en las distintas ciudades de Bolivia.

Regiones	Femenino	Masculino
<b>La Paz</b>	99 69,23%	44 30,76%
<b>Cochabamba</b>	196 63,22%	114 36,77%
<b>Santa Cruz</b>	294 68,21%	137 31,78%

el de 56-70 años y en Cochabamba, el de mayores de 70 años (tabla 4). En todos los departamentos y en todos los tipos de glaucoma predominó el sexo femenino, con un total de 589 casos (66,6%) contra 295 (33,4%) casos masculinos (tabla 5).

## Discusión

Resulta clara la importancia que tiene la prevención y el tratamiento oportuno del glaucoma para prevenir la ceguera, pero también la expresión clínica del glaucoma será variable, acorde con múltiples factores, lo que se observa por ejemplo en la diferente prevalencia geográfica que tienen los glaucomas primarios de ángulo abierto versus los de ángulo cerrado. Ambos potencialmente podrán llevar a la pérdida de la visión pero con mecanismos fisiopatológicos y manejos terapéuticos diferentes, por lo que es relevante conocer la expresión del glaucoma en

una población determinada. En nuestro estudio se realizó el ejercicio epidemiológico de analizar los subtipos de glaucoma en un período determinado en tres ciudades de Bolivia, resaltando que la población de estudio por aspectos geográficos resulta multirracial, aunque este no fue un dato concretamente registrado.

Es relevante destacar que en Latinoamérica no hay hasta el momento mucha información disponible en publicaciones de revistas indizadas, aunque sí se han hecho estudios que han sido publicados en otro tipo de revistas médicas<sup>15-23</sup>. Por lo anterior y considerando que esa información es importante en el contexto de este trabajo, en esta discusión se considerarán ambos tipos de referencias.

Según el Proyecto VER, donde se estudió una población de mexicanos y méxico-americanos en Arizona, existen 20 glaucomas de ángulo abierto por cada glaucoma por cierre angular<sup>24</sup>. También se menciona un estudio realizado en



Piraquara, Brasil, donde la relación fue de 2,3 casos de glaucoma primario de ángulo abierto por cada glaucoma por cierre angular<sup>25</sup>. Un estudio más reciente en México dirigido por Gilbert-Lucido informó casi 5 glaucomas de ángulo abierto por cada glaucoma por cierre angular<sup>15</sup>. En Bucaramanga, Colombia, el glaucoma de ángulo abierto predomina con 3 casos por cada glaucoma por cierre angular<sup>16</sup>. De esta manera se puede observar cómo incluso en América Latina existen potencialmente diferentes prevalencias de las variedades más frecuentes de glaucoma.

Al analizar los datos obtenidos en Bolivia en este trabajo se encontró que por cada 1,3 glaucomas de ángulo abierto hay 1 glaucoma de ángulo estrecho o glaucoma por cierre angular, datos más parecidos a los observados a los de países asiáticos que a los de hispanos. Esto podría explicarse por las teorías de poblamiento del continente americano de las cuales la más aceptada por la comunidad científica indica que los primeros colonizadores de América llegaron provenientes de Siberia (Asia) cruzando lo que ahora es el estrecho de Bering para llegar a Alaska y distribuirse hacia el norte, centro y sur de América.

Más del 13% de los glaucomas en Bolivia tiene pseudoexfoliación capsular, un porcentaje elevado tomando en cuenta datos que se presentan a nivel mundial, donde reportan a Sudáfrica como uno de los países con mayor porcentaje de pseudoexfoliación entre sus glaucomas, con un 16%<sup>26-30</sup>. Es muy importante tomar en cuenta este dato considerando que la pseudoexfoliación nos dará valores de presión intraocular más elevados con fluctuaciones significativas y que también se asocia a pacientes con menor respuesta al tratamiento médico, que posiblemente necesitan cirugía para controlar la enfermedad con mayor predisposición a las complicaciones intraoperatorias o como lo explicaron en 2023 Zanutigh y colaboradores<sup>31</sup>: son casos que podrán responder bien al tratamiento de ciclotocoagulación transcleral por micropulsos.

El sexo femenino ha sido más frecuente en este estudio y podría expresar un riesgo aumentado a padecer glaucoma en Bolivia, teniendo además una predisposición mayor en los casos de glaucomas de ángulo estrecho o cerrado. Sin embargo, su rela-

ción fisiopatológica aún no está dilucidada, estimulándonos a revisar más datos a futuro y poder comenzar a profundizar sobre aspectos genéticos que podrían ser relevantes<sup>14</sup>. Como debilidades del presente trabajo, más allá de su característica de ser retrospectivo, podemos destacar que no se ha realizado un mayor estudio estadístico para relacionar más datos que podrían haber sido recabados de las historias clínicas. En parte, esto no se realizó porque generaba mayor complejidad a la hora de recopilar los datos y nuestro propósito era también demostrar que es factible comenzar a estudiar a la población con estudios independientes sin la colaboración de auspicios y contando sólo con la buena voluntad de los médicos y el personal participante. Como fortaleza, haber finalizado este estudio nos permite aportar una información antes inexistente respecto de un problema y características de nuestra población, a pesar de que nos tomó mucho tiempo desarrollar el análisis final y su redacción. Esperamos esto nos permita reproducir más estudios a futuro y que estimule a colegas de otras regiones a realizar este tipo de tareas, que finalmente producen datos que pueden ser de utilidad para futuras tomas de decisiones en el desarrollo de campañas de prevención y focalizar esfuerzos en los problemas más prevalentes.

Finalmente, en Bolivia, como en otros países de Latinoamérica, se utilizan datos estadísticos de otros lugares, como México, Brasil o Estados Unidos, los que tienen alta prevalencia de glaucoma de ángulo abierto y una prevalencia muy baja de ángulos estrechos o cerrados, con una relación alrededor de 5 glaucomas primarios de ángulo abierto por cada glaucoma por cierre angular. Pero los resultados de nuestro trabajo muestran datos estadísticos más similares a los encontrados en los países asiáticos como India (3,4 glaucomas primarios de ángulo abierto por cada glaucoma por cierre angular) o Singapur (1,3 glaucomas primarios de ángulo abierto por cada glaucoma por cierre angular), donde el glaucoma de ángulo abierto predomina pero no con valores tan altos. Esto marca un cambio en la forma en que los oftalmólogos bolivianos deberían diagnosticar y tratar el glaucoma, dando especial atención a la gonioscopia y a los síntomas subagudos de las crisis de cierre angular.

## Conclusiones

La relación entre glaucomas de ángulos abiertos y estrechos/cerrados en Bolivia ha sido de 1,3 con mayor prevalencia en el grupo femenino. Otro dato relevante fue que un 13% de los casos estaba asociado a pseudoexfoliación. Este estudio aporta datos que, combinándolos con estadísticas propias de cada país, permitirán tener un mapa de prevalencia del glaucoma en todo el continente con las ventajas de que eso conllevará para un mejor enfoque diagnóstico y óptimo tratamiento de acuerdo con cada población.

## Referencias

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-267.
2. Ngo CSF, Aquino MC, Noor S *et al.* A prospective comparison of chronic primary angle-closure glaucoma versus primary open-angle glaucoma in Singapore. *Singapore Med J* 2013; 54: 140-145.
3. Tham YC, Li X, Wong TY *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121: 2081-2090.
4. Sun X, Dai Y, Chen Y *et al.* Primary angle closure glaucoma: what we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res* 2017; 57: 26-45.
5. Chiu SL, Chu CL, Muo CH *et al.* The prevalence and the incidence of diagnosed open-angle glaucoma and diagnosed angle-closure glaucoma: changes from 2001 to 2010. *J Glaucoma* 2016; 25: e514-e519.
6. Kapetanakis VV, Chan MPY, Foster PJ *et al.* Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 86-93.
7. Williams AM, Huang W, Muir KW *et al.* Identifying risk factors for blindness from primary open-angle glaucoma by race: a case-control study. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 377-383.
8. Baskaran M, Foo RC, Cheng CY *et al.* The prevalence and types of glaucoma in an urban chinese population: the Singapore Chinese Eye Study. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 874-880.
9. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet* 2017; 26: R21-R27.
10. Varma R, Ying-Lai M, Los Angeles Latino Eye Study Group *et al.* Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1439-1448.
11. Gupta P, Zhao D, Guallar E *et al.* Prevalence of glaucoma in the United States: the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 2905-2913.
12. Park HL, Hong KE, Park CK. Impact of age and myopia on the rate of visual field progression in glaucoma patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3500.
13. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 91-99.
14. Nuzzi R, Scalabrin S, Becco A, Panzica G. Sex hormones and optic nerve disorders: a review. *Front Neurosci* 2019; 13: 57.
15. Gilbert-Lucido ME, García-Huerta M, Ruiz-Quintero N *et al.* Estudio epidemiológico de glaucoma en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol* 2010; 84: 86-90.
16. Rueda JC, Lesmes DP, Parra JC *et al.* Valores de paquimetría en personas sanas y con glaucoma en una población colombiana. *Rev Med UNAB* 2007; 10: 81-85.
17. Viaña-Pérez JM, Pongo-Águila L, Castro-Palomino H, Corbera-Gonzalo JC. Incidencia del glaucoma en la región Grau. *Rev Peruana Oftalmol* 1995; 19: 23-25.
18. Barría von Bischoffshausen F. Epidemiología del glaucoma. *Arch Chil Oftalmol* 1997; 54: 11-14.
19. Palma-Rivera C, Maldonado CR, Alvarado-Alvarado D, Chiesa-Bahady M. Prevalencia del glaucoma crónico simple en Honduras durante el período julio de 1999 a octubre del 2001. *Rev Med Post UNAH* 2002; 7: 56-60.

20. Céspedes-Oporto VH. Causas de discapacidad visual en campaña de prevención de ceguera, Fundación Boliviana de Oftalmología 2012. *Rev Med Cient Luz Vida* 2012; 3: 27-30.
21. Santos A, Paczka JA. Principales causas de ceguera en México. *Invest Salud* 1999; 1: 1-9.
22. Aguilera-Ruiz KJ, Paczka-Zapata JA, Giorgi-Sandoval LA *et al.* Búsqueda clínica de incidencia y factores asociados a la ceguera en la zona metropolitana de Guadalajara. *Arch Ciencia* 2013; 5 (supl.): 157.
23. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ *et al.* Causes of blindness and visual impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 149-177.
24. Quigley HA, West SK, Rodriguez J *et al.* The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1819-1826.
25. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM *et al.* Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4974-4979.
26. Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 371-375.
27. Olawoye OO, Pasquale LR, Ritch R. Exfoliation syndrome in sub-Saharan Africa. *Int Ophthalmol* 2014; 34: 1165-1173.
28. Benítez del Castillo Sánchez J, Morión-Grande M, Marco-García MC, Parrón-Carreño T. Epidemiology of pseudoexfoliation syndrome: demystifying legends and looking to the future. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2015; 90: 455-457.
29. Rao V, Doctor M, Rao G. Prevalence and prognosis of pseudoexfoliation glaucoma in Western India. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015; 4: 121-127.
30. Song P, Wang J, Bucan K *et al.* National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: a systematic analysis. *J Glob Health* 2017; 7: 020705.
31. Zanutigh V, Perrone LD, Gómez-Caride G *et al.* Success rate in micropulse diode laser treatment with regard to lens status, refractive errors, and glaucoma subtypes. *Int Ophthalmol* 2023; 43: 2407-2417.

# Preferencias en las prácticas para la evaluación de la superficie ocular entre los oftalmólogos de América Latina

María Agustina Borrone<sup>a</sup>, Alejandro Aguilar<sup>b</sup>, Alejandro Berra<sup>c</sup>, Ricardo Brunzini<sup>d</sup>, Gustavo Galperín<sup>e</sup>, Martín Berra<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Buenos Aires, Argentina.

<sup>b</sup> Consultorio de Superficie Ocular Dr. Aguilar, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup> Centro de Medicina Traslacional (CEMET), Hospital El Cruce, Florencio Varela, prov. de Buenos Aires, Argentina.

<sup>d</sup> Centro Oftalmológico Dr. Brunzini, Buenos Aires, Argentina.

<sup>e</sup> Hospital Oftalmológico "Dr. Pedro Lagleyze", Buenos Aires, Argentina.

**Recibido:** 12 de diciembre de 2023.

**Aprobado:** 1 de febrero de 2024.

## Autor corresponsal

Dra. María Agustina Borrone

Monroe 3555

(1428) Buenos Aires

Argentina

draagustinaborrone@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e77-e88.

## Agradecimiento

*A los médicos colaboradores de diferentes países:*

José Ricardo Liévano Sandoval

Mónica Cardoza Leal

Esteban Brenes Barrantes

Linnette Arzeno

José Francisco López Escobar

Paulo Phillipe do Valle Ricardo

Moreira

Iván Cimino

Claudia Andrea Lozano Arze

Alexandra Abdala Figuerola

Juan Carlos Serna Ojeda

Pedro Echagüe

Marco Antonio Bordón Riveros

Jenny Teresa Espinal Jiménez

Luis Real

Jesús Cabral Macías

Eduardo Antonio Ordoñez Inostroza

Lautaro Alonso Ferrada Parraguez

## Resumen

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo fue describir las prácticas preferenciales relacionadas con la evaluación de la superficie ocular en la comunidad oftalmológica de América Latina.

**Materiales y métodos:** Consiste en un estudio observacional y descriptivo. Para su realización se generó un cuestionario que se distribuyó por correo electrónico y con ayuda de un grupo de colaboradores seleccionados para esa distribución por otros medios digitales. Se intentó alcanzar a todos los oftalmólogos especialistas y en formación de América Latina, según datos del ICO en el año 2020.

**Resultados:** Se obtuvieron 559 respuestas que corresponden al 1,56% del total de oftalmólogos de América Latina. Predominaron las contestaciones de la Argentina, país que dirigió el estudio. Predominaron devoluciones del sexo femenino. Se segmentaron los datos en relación con la formación académica: subespecialistas, oftalmólogos generales, médicos en formación o en especialización y un grupo de "otros especialistas" con diferentes subespecialidades.

Se obtuvieron datos en relación con la evaluación clínica con lámpara de hendidura, con y sin tincio-

nes, y respecto del uso de preguntas sobre los síntomas y sobre estudios complementarios para evaluar glándulas de Meibomio, conjuntiva y lágrima.

**Conclusión:** Mediante el uso de un cuestionario este estudio logra describir las prácticas preferenciales en la evaluación de la superficie ocular en un grupo de oftalmólogos en América Latina. Los hallazgos muestran la importancia de continuar investigando en las prácticas para este tipo de evaluaciones y el desarrollo de protocolos estandarizados.

**Palabras clave:** superficie ocular, técnicas de evaluación, oftalmólogos, América Latina, cuestionarios.

## Preferred practice patterns for the evaluation of the ocular surface among ophthalmologists in Latin America

### Abstract

**Objectives:** The aim of this study is to describe the preferred practices related to the evaluation of the ocular surface among the ophthalmology community in Latin America.

**Materials and methods:** This was an observational and descriptive study. To conduct it, a questionnaire was developed and distributed via email, with the assistance of a group of collaborators specially selected for distribution through other digital media. The purpose was to reach all ophthalmologists, both specialists and those in training, in Latin America, based on data collected from ICO in the year 2020.

**Results:** We obtained 559 responses, which represent 1.56% of all ophthalmologists in Latin America. Most answers were from Argentina, the country that led the study. Female responses were predominated. Data were segmented based on the participants' academic background, including sub-specialists, general ophthalmologists, physicians in training or specialization, and another group of "other specialists" with different sub-specialties. Data were collected regarding slit lamp evaluation, assessment of the surface with and without staining, and the use of symptom questionnaires and complementary studies to evaluate Meibomian glands, conjunctiva, and tears.

**Conclusion:** This study describes the preferred practices in the assessment of the ocular surface among a group of ophthalmologists in Latin America. The findings show the importance to keep researching how ophthalmologists evaluate the ocular surface and the necessity to develop standardized protocols.

**Keywords:** ocular surface, evaluation techniques, Latin America, ophthalmologists, questionnaires.

## Preferências nas práticas de avaliação da superfície ocular entre oftalmologistas na América Latina

### Resumo

**Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi descrever as práticas preferenciais relacionadas à avaliação da superfície ocular na comunidade oftalmológica da América Latina.

**Materiais e métodos:** Consiste em um estudo observacional e descritivo. Para realizá-lo foi gerado um questionário que foi distribuído por e-mail e com a ajuda de um grupo de colaboradores selecionados para distribuição por outros meios digitais. Procurou-se alcançar todos os oftalmologistas especialistas e em formação da América Latina, segundo dados do ICO em 2020.

**Resultados:** foram obtidas 559 respostas, correspondendo a 1,56% do total de oftalmologistas da América Latina. Predominaram as respostas da Argentina, país que realizou o estudo. Predominaram os retornos femininos. Os dados foram segmentados em relação à formação acadêmica: subespecialistas, oftalmologistas gerais, médicos em formação ou especialização e um grupo de "outros especialistas" com diferentes subespecialidades.

Foram obtidos dados referentes à avaliação clínica com lâmpada de fenda, com e sem coloração, e quanto à utilização de questões sobre sintomas e estudos complementares para avaliação de glândulas meibomianas, conjuntiva e lágrimas.

**Conclusão:** Através da utilização de um questionário, este estudo consegue descrever as práticas preferenciais na avaliação da superfície ocular em um grupo de oftalmologistas da América Latina. Os resultados mostram a importância de continuar

a investigar prácticas para este tipo de avaliações e o desenvolvimento de protocolos padronizados.

**Palavras-chave:** superfície ocular, técnicas de avaliação, oftalmologistas, América Latina, questionários.

## Introducción

La superficie ocular se define como aquella que comprende los párpados, las pestañas, las glándulas de Meibomio, las glándulas lagrimales y accesorias, la película lagrimal, la córnea y la conjuntiva<sup>1</sup>. Al estar integrada por múltiples estructuras del ojo y sus anexos puede verse alterada por variadas patologías<sup>2</sup>.

El ojo seco es una enfermedad frecuente de la superficie ocular que puede afectar entre el 5% y el 50% de los pacientes según diferentes estudios realizados en los últimos años<sup>3</sup>; pero las alteraciones de la superficie incluyen también alergias, blefaritis, conjuntivitis y enfermedades mucosinequiantes, entre otras, que pueden afectar la visión o alterar la calidad de vida de los pacientes<sup>2</sup>.

Para el estudio de la superficie ocular existen diversas escalas y prácticas, algunas más modernas y/o complejas que otras. Entre éstas podemos incluir la determinación de la sintomatología del paciente, el tiempo de ruptura lagrimal (TBUT), las tinciones con fluoresceína, el rosa de bengala y el verde de lisamina, el test de Schirmer, la evaluación de la osmolaridad de la lágrima, la medición de sus enzimas y nuevas tecnologías como la medición del tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NIBUT), la altura del menisco lagrimal y meibografía, entre otras<sup>4-11</sup>.

Conocer las prácticas preferidas por los oftalmólogos a la hora de evaluar la superficie ocular es fundamental dada la prevalencia de patologías y la gran variedad de técnicas y dispositivos para su evaluación con que contamos hoy en día<sup>12</sup>.

Es necesaria una cuidadosa apreciación de la superficie para el diagnóstico y el tratamiento de las patologías<sup>13</sup>.

Existen muchos equipos y tecnología que puede utilizarse para el estudio de la superficie ocular; sin embargo, no contamos con una estandarización de tales técnicas para realizar el diagnóstico de las diferentes alteraciones<sup>14</sup>.

darización de tales técnicas para realizar el diagnóstico de las diferentes alteraciones<sup>14</sup>.

Se realizó una búsqueda de literatura para determinar las prácticas preferidas por los oftalmólogos a nivel mundial a la hora de evaluar la superficie del ojo y por los hallado se detectó la falta de datos en la extensa región de América Latina<sup>12, 15</sup>.

Para evaluar las prácticas preferidas por los profesionales en las distintas subespecialidades de la oftalmología en los últimos años se han utilizado cuestionarios como herramienta. Estos han sido un importante método utilizado para la investigación y la recolección de datos. Se han utilizado para definir tendencias y prácticas preferenciales a la hora de evaluar estructuras o tratar patologías oculares<sup>16-20</sup>. Hasta el día de hoy no se contaban con datos de las prácticas preferidas o más frecuentemente utilizadas en América Latina a la hora de evaluar la superficie ocular.

El objetivo de este trabajo fue describir las prácticas preferenciales relacionadas con la evaluación de la superficie del ojo en la comunidad oftalmológica de América Latina.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y mixto.

Para poder determinar cómo los oftalmólogos evalúan la superficie ocular se generó un cuestionario (anexo I) utilizando las herramientas digitales de la plataforma en línea *Google forms*. El cuestionario fue anónimo y de opinión, a partir del cual se confeccionó posteriormente la base de datos. Con ese formulario se determinó la tasa de respuestas y se realizó la segmentación de datos a partir de información demográfica como la edad, el sexo, el país de residencia y la formación académica de los participantes.

Se analizó la cantidad de pacientes atendidos mensualmente con enfermedad de la superficie ocular segmentados según su formación académica.

Una de las preguntas se dirigió a conocer el uso de cuestionarios para la determinación de

la severidad de los síntomas oculares durante las consultas.

Otras preguntas se destinaron a conocer cuáles eran las estructuras que más frecuentemente se evalúan en la práctica diaria respecto de la superficie ocular. Se consultó sobre la evaluación de diferentes estructuras palpebrales y la detección de varias alteraciones/signos palpebrales.

Se consultó además sobre el uso de diversos test diagnósticos al revisar la córnea y la conjuntiva. Se indagó sobre la frecuencia a la hora de evaluar cantidad y calidad de lágrimas y los métodos utilizados para eso.

La mayoría de las respuestas se analizó por metodología estadística descriptiva y organizada mediante escalas de frecuencias. Se utilizaron tablas dinámicas de doble entrada para el análisis de los datos por lo que se pudo apreciar diferentes variables simultáneas.

El cuestionario fue realizado en una prueba piloto por profesionales no relacionados con la oftalmología y luego por oftalmólogos generales para verificar la redacción y la comprensión de las preguntas, así como su contenido<sup>21</sup>. Finalmente, el protocolo fue evaluado y aprobado por el comité directivo de la Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO) y por el comité de ética del Consejo Argentino de Oftalmología.

Se incluyeron en el estudio todos los oftalmólogos especialistas y en formación de América Latina, sin discriminar entre las subespecialidades. Según datos oficiales de ICO, hasta diciembre de 2020 el número de oftalmólogos en los países de América Latina fue de 35.750 médicos<sup>22</sup>.

Si se considera a la población total, el tamaño de muestra representativa se calculó en base a un intervalo de confianza del 95% (valor  $Z=1,96$ ), un margen de error del 5% y una varianza del 0,5, obteniendo un mínimo necesario de 385 participantes.

El cuestionario se envió a oftalmólogos de América Latina a través de diversos grupos de difusión, principalmente con colaboradores previamente seleccionados como referentes de cada país y luego a través de las diferentes sociedades locales de oftalmología para que colabora-

ran con la difusión a sus socios. Dentro de este grupo lo hizo la Asociación Panamericana de Oftalmología (PAAO).

La difusión se realizó durante 1 mes (con recordatorios semanales) desde el 19 de octubre hasta el 20 de noviembre de 2020. Al cabo de 1 mes se obtuvieron 559 respuestas.

## Resultados

Se obtuvieron 559 respuestas que corresponden al 1,56% del total de oftalmólogos de América Latina registrados hasta ese momento. Argentina lideró las respuestas con 231 (41,3%), seguida por República Dominicana con 48. Mayoritariamente, los participantes refirieron tener entre 30 y 40 años, representando este grupo etario el 55% del total. Respondió el cuestionario un 55% de mujeres y un 45% de hombres. El resto de la información, incluyendo el detalle por país y según la formación académica de los encuestados se presenta en las tablas 1 y 2.

El análisis de formación académica revela que respondieron el 20% de subespecialistas en superficie ocular y el 36% de oftalmólogos generales, de los cuales más de la mitad de las respuestas corresponden a médicos argentinos. El 40% de los residentes estuvo representado por argentinos, seguido por representantes de Uruguay, República Dominicana, Perú y Guatemala. Además, un grupo heterogéneo de 161 personas (aproximadamente 30%) en subespecialidades como córnea, uveítis, oftalmopediatría y glaucoma.

En cuanto al ámbito de trabajo, se registraron 40 personas (7%) que refirieron trabajar solamente en el ámbito público, 271 (49%) en ámbito privado y en ambos 248 (44%).

En relación con el análisis de la cantidad mensual de pacientes atendidos con enfermedades de la superficie ocular, se observó que el 19% atiende más de 50 pacientes al mes con estas afecciones, correspondiendo el 7% de estos a los especialistas en superficie ocular y el 5% a los oftalmólogos generales.

En lo referente al uso de cuestionarios para evaluar sintomatología ocular, aproximadamente

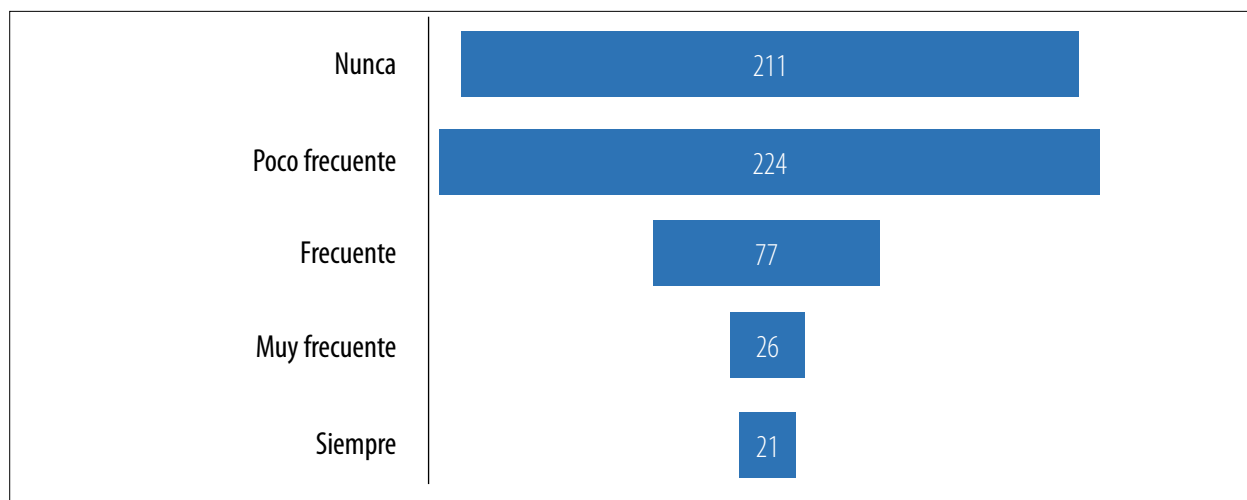


**Tabla 1.** Descripción de resultados expresados en porcentaje de los participantes por países.

<b>País</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Total general</b>
Argentina	23,79%	17,53%	41,32%
Bolivia	0,89%	0,72%	1,61%
Brasil	0,18%	0,89%	1,07%
Chile	0,54%	0,36%	0,89%
Colombia	1,97%	2,15%	4,11%
Costa Rica	0,00%	0,72%	0,72%
Cuba	0,18%	0,00%	0,18%
Ecuador	2,15%	3,76%	5,90%
El Salvador	0,54%	1,07%	1,61%
Guatemala	3,94%	2,68%	6,62%
Honduras	2,33%	1,25%	3,58%
México	1,70%	3,85%	5,55%
Panamá	0,72%	0,54%	1,25%
Paraguay	1,61%	1,25%	2,86%
Perú	3,76%	4,47%	8,23%
Rep. Dominicana	6,80%	1,79%	8,59%
Uruguay	4,11%	0,89%	5,01%
Venezuela	0,18%	0,72%	0,89%
Total general	55,37%	44,63%	100,00%

**Tabla 2.** Formación académica según distribución de género.

<b>Formación académica</b>	<b>Género femenino</b>	<b>Género masculino</b>
Oftalmólogo en especialización ( <i>fellow</i> )	50,00%	50,00%
Oftalmólogo en formación (residente/concurrente/becario)	52,73%	47,27%
Oftalmólogo general	57,21%	42,29%
Otro subespecialista	60,25%	39,75%
Subespecialista en superficie ocular	47,79%	52,21%
Total general	55,37%	44,63%



**Figura 1.** Frecuencias sobre el uso de cuestionarios para determinar la sintomatología ocular.

el 80% de los oftalmólogos indicó su uso poco frecuente o nulo. El 9% de los especialistas en superficie ocular manifestó un uso con alta frecuencia de estos cuestionarios y el 57% señaló poca frecuencia en hacerlo. El 12% de los oftalmólogos generales reportó su uso regular y más del 85% de los oftalmólogos en formación dijo que utiliza escasamente o rara vez cuestionarios de este tipo (fig. 1).

En relación con la evaluación palpebral, el 40% de los participantes rara vez o nunca evalúa la frecuencia del parpadeo, siendo una práctica más común entre los especialistas en superficie ocular. Sin embargo, el 98% de los participantes realiza evaluaciones frecuentes de los párpados. El 97% de los encuestados evalúa las pestañas con alta frecuencia y el 50% evalúa la línea de Marx con una frecuencia similar. En la mayoría de los grupos académicos, prácticamente todos los participantes evalúan las glándulas de Meibomio y su secreción con alta frecuencia y más del 55% en todos los grupos detectan las blefaritis. El 85% de los especialistas en superficie ocular, el 60% de los residentes y concurrentes y el 50% de los oftalmólogos generales detectan con alta frecuencia las telangiectasias del margen palpebral. Más del 80% del total de los participantes refieren que detectan meibomitis con alta frecuencia.

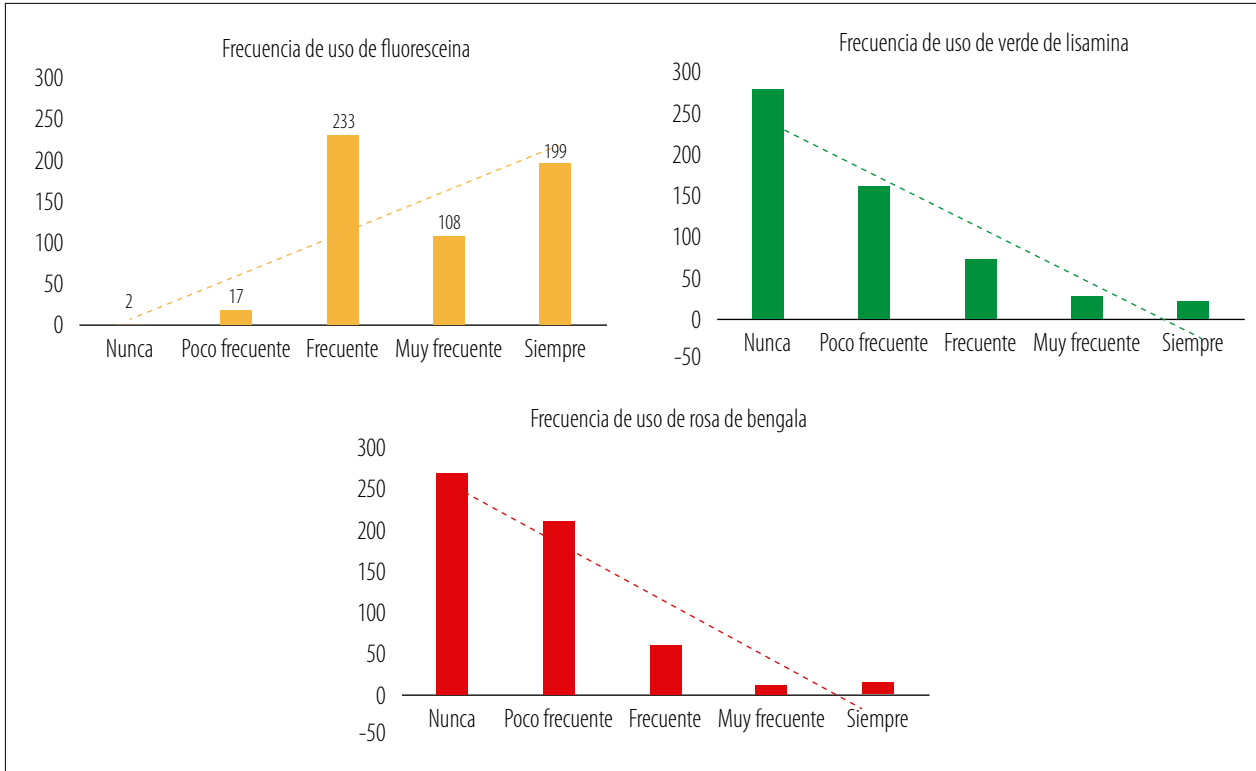
Sobre la evaluación de las glándulas de Meibomio con meibografía, el 40% de los subespecialistas en superficie ocular refiere emplearla con alta frecuencia en comparación con menos del 20% de los oftalmólogos generales y en formación.

En el contexto de la evaluación de conjuntiva tarsal inferior y superior, solamente el 5% de los participantes refiere que no evalúa la conjuntiva tarsal inferior y casi el 20% refiere no evaluar la conjuntiva tarsal superior.

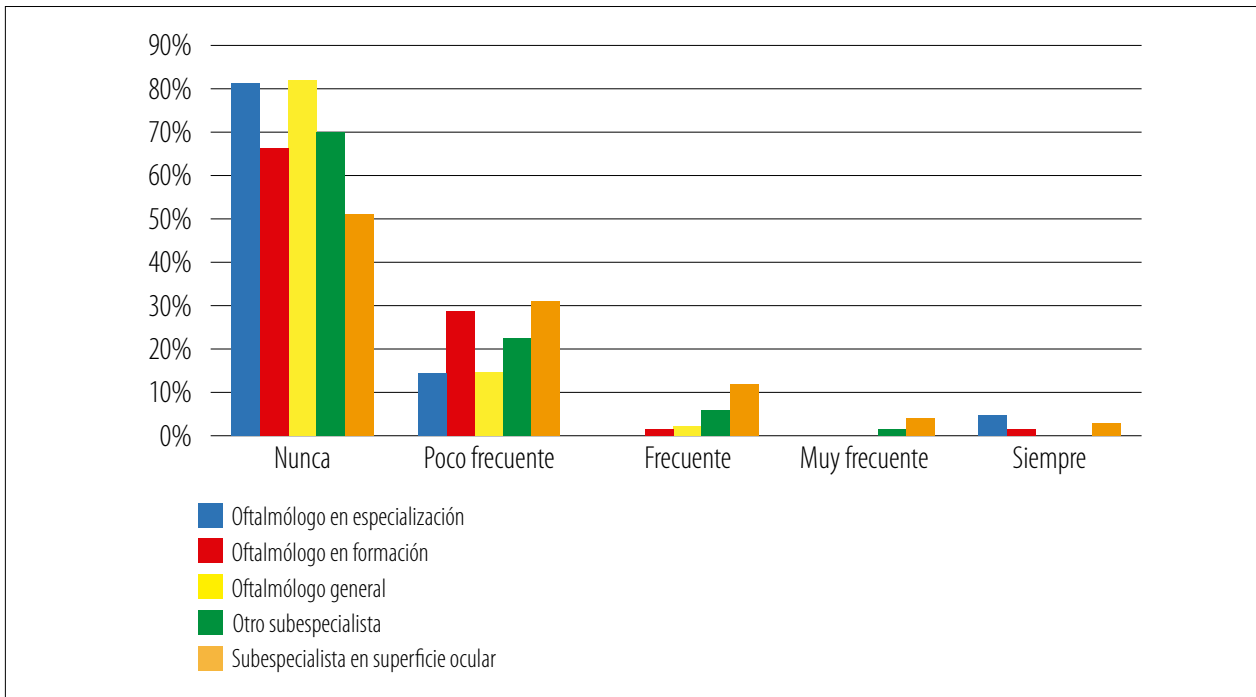
En relación con el uso de tinciones para evaluar la superficie ocular, más del 95% de los participantes dijo utilizar con alta frecuencia la tinción con fluoresceína. El 50% de los participantes indicó nunca utilizar el verde de lisamina y el rosa de bengala se utiliza con menor frecuencia que este último (fig. 2).

El 70% del total refirió no solicitar nunca citología de impresión y cerca del 15% de los especialistas en superficie ocular refiere utilizarla con alta frecuencia (fig. 3).

Casi el 70% de ellos evalúa la calidad y la cantidad de lágrima con alta frecuencia. Este porcentaje es menor al 50% entre oftalmólogos generales y el grupo de otros especialistas. Los oftalmólogos en especialización realizan esta evaluación con más frecuencia que aquellos que no tienen especialización.



**Figura 2.** Frecuencia de uso de fluoresceína (amarillo) verde de lisamina (verde) y rosa de bengala (rojo).



**Figura 3.** Frecuencia de uso de la citología de impresión en la evaluación de la superficie ocular.

Menos del 50% de los participantes usa el test de Schirmer con baja o nula frecuencia y el 74% de los participantes considera la altura del menisco lagrimal con mucha asiduidad.

Más del 80% de los participantes evalúa TF BUT con alta frecuencia y solamente el 53% del total evalúa NIBUT.

El 91% de los participantes refiere que la evaluación de la osmolaridad de la lágrima es un método utilizado con nula o baja frecuencia y el 55% de los subespecialistas en superficie ocular refiere no evaluarla nunca. Porcentajes similares surgieron del análisis de las respuestas en relación con la evaluación de la composición lipídica/proteica de la lágrima.

## Discusión

Al analizar los datos recopilados surge una observación significativa: el 80% de los participantes utiliza los cuestionarios de síntomas con baja frecuencia evidenciándose que el 85% de los oftalmólogos en formación no los emplea. Esto conlleva a preguntarse cómo se plantea incorporarlos en la práctica diaria o si estos cuestionarios en un futuro serán reemplazados por otra metodología.

Por otro lado, es posible que los especialistas en superficie ocular tengan un mayor acceso o conocimiento sobre la evaluación de la superficie mediante dispositivos electrónicos modernos — como el Keratograph o IDRA, entre otros— y esto podría haber influido en las respuestas.

Además, la alta frecuencia en la detección de ciertos signos podría estar relacionada con la difusión de información sobre el ojo seco, glándulas de Meibomio y sobre equipos para su evaluación y tratamiento en los últimos años.

Es notable la discrepancia que surge al considerar la evaluación de las conjuntivas tarsales superior e inferior. A pesar de un alto porcentaje de participantes que lleva a cabo estas evaluaciones, alrededor del 20% del total no evalúan la conjuntiva tarsal superior o lo hace con baja frecuencia. La disparidad a la hora de observar ambas conjuntivas tarsales podría sugerir demoras o ausencias en los diagnósticos en varias enfermedades.

Consistentemente con la literatura existente, se observa que el uso de la fluoresceína prevalece como la técnica de tinción<sup>23-24</sup>. Resulta sorprendente que casi el 80% de los participantes utilice el verde de lisamina con poca o nula frecuencia pudiendo ocasionar retrasos en el diagnóstico. Los resultados obtenidos coinciden con la tendencia global de un mayor uso del verde de lisamina en comparación con el rosa de bengala<sup>23-24</sup>.

La citología de impresión se revela como un estudio poco utilizado por la mayoría de los oftalmólogos pero sí lo emplean los especialistas en superficie ocular. Es importante resaltar que la realización exitosa de esta evaluación requiere de la presencia de citólogos capacitados en la interpretación del resultado. Esta consideración o el desconocimiento sobre la utilidad del estudio podrían constituir una limitante al considerar su solicitud.

La evaluación de la calidad y cantidad de lágrima es mayormente empleada por oftalmólogos especializados en comparación con aquellos sin especialización. La subespecialización estimula la incorporación de técnicas que de otro modo no serían tan solicitadas.

En concordancia con la literatura, los oftalmólogos utilizan con mayor frecuencia la evaluación de la altura del menisco lagrimal en comparación con el test de Schirmer<sup>25</sup>.

El tiempo de ruptura de la película lagrimal con fluoresceína (TFBUT) es una práctica realizada con alta frecuencia por la mayoría de los participantes. En contraste, el uso de la técnica no invasiva (NIBUT) es menos común, aunque se perfila como una alternativa emergente que podría reemplazar a la anterior en el futuro<sup>26</sup>.

Dentro de las limitaciones del estudio, podemos mencionar que se obtuvieron solamente 559 respuestas y que estas corresponden al 1,56% del total de oftalmólogos de América Latina, porcentaje menor a las tasas de respuestas que se detallan en la literatura considerando que estas respuestas en oftalmología varían entre un 7,4 y un 88%<sup>16, 19, 27</sup>.

Es pertinente considerar que en América Latina un grupo considerable de oftalmólogos utiliza el idioma portugués como idioma principal, lo que podría haber limitado la cantidad de

respuestas. A pesar de los esfuerzos para lograr una amplia difusión en todos los países, excepto Argentina, se registraron menos de 50 respuestas en cada uno y en 8 de ellos (Brasil, Bolivia, Chile, Venezuela, Cuba, El Salvador, Panamá y Costa Rica) la cantidad de respuestas fue inferior a 10.

A modo de reflexión, se sugiere que en próximas investigaciones en América Latina se realice un esfuerzo adicional en la difusión de cuestionarios en otros idiomas, como el portugués, para incrementar la participación y así mejorar la generalización de los hallazgos.

Por otro lado, es importante señalar que el período de difusión del cuestionario coincidió con la pandemia de COVID 19. Esto pudo haber impactado de diferente forma tanto en la cantidad como en el tipo de respuestas, por lo que será muy interesante replicarlo a futuro. Además, por la misma complejidad que implicó el trabajo médico durante la pandemia, una vez que se obtuvieron los datos se retrasó su procesado en primer lugar y posteriormente la interpretación y redacción de este trabajo en 2023. Al momento de su redacción, resultó un estímulo constatar que no habían aparecido estudios similares y por este motivo se decidió enviarlo a publicación para compartir con la comunidad científica los resultados que se espera puedan profundizarse en el futuro.

Por lo cual y hasta donde se sabe, este estudio representa el primer cuestionario realizado en América Latina para evaluar las preferencias en las prácticas relacionadas con la evaluación de la superficie ocular en la oftalmología. Su amplitud y enfoque han permitido obtener un panorama representativo de las preferencias y tendencias en esta región en un momento determinado en relación con la evaluación de diversos aspectos de la superficie ocular.

## Conclusión

Este estudio ha logrado su objetivo al describir mediante el uso de un cuestionario como herramienta metodológica las prácticas preferenciales en la evaluación de la superficie ocular en un grupo importante de oftalmólogos en América Latina.

Los hallazgos de este estudio subrayan la importancia de continuar investigando en las prácticas para la evaluación de esta área ocular. Las diferencias observadas entre los oftalmólogos a la hora de evaluar la superficie sugieren la necesidad de desarrollar protocolos estandarizados. Estos podrían facilitar el análisis de los resultados en futuras investigaciones y mejorar la calidad de la atención. La colaboración entre oftalmólogos, instituciones y sociedades profesionales sería fundamental para establecer lineamientos con el objetivo de optimizar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de la superficie ocular.

## Referencias

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017; 15: 276-283.
2. Khanna RC. Ocular surface disorders. *Community Eye Health* 2017; 30: S1-S2.
3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY *et al.* TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 334-365.
4. Bunya VY, Fernández KB, Ying GS *et al.* Survey of ophthalmologists regarding practice patterns for dry and Sjogren syndrome. *Eye Contact Lens* 2018; 44 Suppl 2: S196-S201.
5. Elhusseiny AM, Khalil AA, El Sheikh RH *et al.* New approaches for diagnosis of dry eye disease. *Int J Ophthalmol* 2019; 12: 1618-1628.
6. Han SB, Liu YC, Mohamed-Noriega K *et al.* Objective imaging diagnostics for dry eye disease. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 3509064.
7. Arita R, Minoura I, Morishige N *et al.* Development of definitive and reliable grading scales for Meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 2016; 169: 125-137.
8. Masumoto H, Tabuchi H, Yoneda T *et al.* Severity classification of conjunctival hyperaemia by deep neural network ensembles. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 7820971.
9. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G *et al.* Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 615-621.

10. Begley C, Caffery B, Chalmers R *et al.* Review and analysis of grading scales for ocular surface staining. *Ocul Surf* 2019; 17: 208-220.
11. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 155-158.
12. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R *et al.* TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 539-574.
13. Starr CE, Gupta PK, ASCRS Cornea Clinical Committee *et al.* An algorithm for the preoperative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45: 669-684.
14. López García S, García Lozano I, Viso Garrate M. Innovación tecnológica: un paso más en el abordaje del ojo seco. *Bol Soc Oftalmol Madrid* 2018; 58. Disponible en: <https://sociooftalmologicademadrid.com/revistas/revista-2018/m2018-04.html>
15. Tsubota K, Yokoi N, Asia Dry Eye Society *et al.* New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 2017; 15: 65-76.
16. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000; 19: 483-486.
17. Nuijts RMMA, Cochener-Lamard B, Kohnen T, Findi O. ESCRS survey on COVID 19: practice patterns of ophthalmologists. *EuroTimes* 2020, June 8. Disponible en: [https://www.es CRS.org/media/ukdkq4ah/et25-6\\_covid19-survey.pdf](https://www.es CRS.org/media/ukdkq4ah/et25-6_covid19-survey.pdf)
18. Drack AV, Utz VM, Wang K *et al.* Survey of practice patterns for the management of ophthalmic genetic disorders among AAPOS members: report by the AAPOS Genetic Eye Disease Task Force. *J AAPOS* 2019; 23: 226.e1-228.e1.
19. Turner AW, Layton CJ, Bron AJ *et al.* Survey of eye practitioners' attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 351-355.
20. Echavez MI, Siong RLB. Survey on the knowledge, attitudes, and practice patterns of ophthalmologists in the Philippines on the diagnosis and management of dry eye disease. *Philipp J Ophthalmol* 2019; 44: 68-74.
21. Tran EM, Tran MM, Clark MA *et al.* Assessing the quality of published surveys in ophthalmology. *Ophthalmic Epidemiol* 2020; 27: 339-343.
22. Ophthalmologists worldwide. En: International Council of Ophthalmology [sitio web]. Geneva, [2012]. Disponible en: <https://icoph.org/advocacy/data-on-ophthalmologists-worldwide/>
23. Begley CG, Caffery B, Nelson JD, Situ P. The effect of time on grading corneal fluorescein and conjunctival lissamine green staining. *Ocul Surf* 2022; 25: 65-70.
24. Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea* 1999; 18: 328-332.
25. Kawai M, Yamada M, Kawashima M *et al.* Quantitative evaluation of tear meniscus height from fluorescein photographs. *Cornea* 2007; 26: 403-406.
26. Vidas Pauk S, Petriček I, Jukić T *et al.* Noninvasive tear film break-up time assessment using handheld lipid layer examination instrument. *Acta Clin Croat* 2019; 58: 63-71.
27. Graham JE, McGilligan VE, Berrar D *et al.* Attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Ophthalmic Res* 2010; 43: 11-17.

## Anexo

### Cuestionario

#### Datos demográficos

1. Rango de edad desde menos de 30 a más de 60, de a grupos de 5 años
2. Sexo:
  - Hombre
  - Mujer
  - No contesta
3. País
  - Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.
4. Formación académica
  - Oftalmólogo en formación
  - Oftalmología general
  - Oftalmólogo en especialización (fellow)
  - Subespecialista en superficie ocular
  - Otra subespecialidad
  - Óptico, optometrista, contactólogo (válido solamente para aquellos países donde están permitidas legalmente estas actividades)
5. Ámbito en el que desarrolla su actividad profesional
  - Público
  - Privado
  - Ambas

#### Pacientes con enfermedad de superficie ocular

6. ¿Cuántos pacientes aproximadamente POR MES detecta con ALTERACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR?

### Evaluación del paciente

En el momento de evaluar un paciente con enfermedad de la superficie ocular

7. ¿Con qué frecuencia utiliza encuestas diagnósticas para evaluar los síntomas de ojo seco en sus pacientes? (OSDI, DEQ-5, OCI, MQ, SPEED, otra)
  - Nunca
  - Poco frecuente
  - Frecuente
  - Muy frecuente
  - Nunca
8. ¿Con qué frecuencia evalúa los siguientes ítems en sus pacientes? Frecuencia del parpadeo, párpados, pestañas, línea de Marx, glándulas de Meibomio, secreción de las glándulas de Meibomio.
  - Nunca
  - Poco frecuente
  - Frecuente
  - Muy frecuente
  - Nunca
9. ¿Con qué frecuencia detecta en sus pacientes con alteración de superficie ocular las siguientes alteraciones/signos palpebrales? Blefaritis anteriores (seborreica, bacteriana, por *Demodex*), malposición de párpados (entropión, ectropión, otro), alteración de las pestañas, línea de Marx alterada, telangiectasias palpebrales, orificios alterados de las glándulas de Meibomio, meibomitis y alteración de glándulas de Meibomio con meibografía.
  - Poco frecuente
  - Frecuente
  - Muy frecuente
  - Nunca



- 10.** Al momento de evaluar la córnea y la conjuntiva, ¿con qué frecuencia realiza los siguientes test diagnósticos? Evaluación de la conjuntiva tarsal inferior y superior, tinción con fluoresceína, verde de lisamina y rosa de bengala, citología de impresión.
- Nunca
  - Poco frecuente
  - Frecuente
  - Muy frecuente
- 11.** ¿Con qué frecuencia evalúa la cantidad/calidad de la lágrima?
- Nunca
  - Poco frecuente
  - Frecuente
  - Muy frecuente
- 12.** ¿Al momento de evaluar cantidad/calidad de las lágrimas, con qué frecuencia utiliza las siguientes técnicas diagnósticas? Test de Schirmer, medición de la altura del menisco lagrimal, TF BUT, NIBUT, medición del índice de protección ocular, medición de la osmolaridad de la lágrima, examen de composición lipídica/proteica de la lágrima, pruebas de excitación.
- Nunca
  - Poco frecuente
  - Frecuente
  - Muy frecuente
- 13.** Pensando en futuros estudios relacionados con la superficie ocular, ¿qué otras temáticas le parece sean interesantes a evaluar en América Latina (comente brevemente)?

# Maculopatía y vasculitis asociado a dengue en un paciente joven

María Inés González Castellanos, Juan Cruz González Castellanos, Matías Osaba, Virginia Reviglio, Yukari Nigatake, Víctor Eduardo Reviglio

*Instituto de la Visión Cerro y Sanatorio Allende (sede Cerro), Córdoba, Argentina.*

---

**Recibido:** 3 de enero de 2024.

**Aprobado:** 31 de enero de 2024.

## **Autor corresponsal**

Dra. María Inés González Castellanos  
Instituto de la Visión Cerro  
Av. Rafael Núñez 5019, piso 1, oficina 12  
(5000) Córdoba, Argentina  
03514811955,  
inejgoncas@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)  
2024; 17(1): e89-e93.

## **Resumen**

El virus del dengue es un arbovirus de la familia *Flaviviridae* y el mosquito *Aedes aegypti* es su principal vector. La presentación clínica del dengue varía desde una enfermedad febril hasta el síndrome de shock por dengue que pone en peligro la vida. Su síntoma principal es la fiebre que dura de 3 a 7 días. Tradicionalmente se ha pensado que la patología ocular en el dengue es poco común, aunque cada vez se reconoce más su afectación. El objetivo de este artículo es reportar el caso de un paciente que presentó maculopatía bilateral por dengue asociada a vasculitis.

Paciente masculino de 32 años con disminución de visión bilateral de 48 horas de evolución. Como único antecedente había sido diagnosticado de dengue 5 días antes. En el examen de fondo de ojos se observó inflamación perivasculares y cambios de coloración en el área macular de ambos ojos. En la OCT se observaron infiltrados inflamatorios en las capas medias de la retina de ambos ojos. Al cabo de un mes el paciente recuperó el total de su agudeza visual y resolvieron completamente los signos retinales bajo tratamiento con meprednisona cada 12 horas vía oral y tratamiento tópico con prednisolona cada 8. En la actualidad no existe un tratamiento establecido para maculopatía por dengue. Se requiere de un seguimiento activo del paciente. La mayoría de las lesiones resuelven espontáneamente. Pero se puede considerar también el tratamiento con corticoides tópicos y sistémicos e inmunomoduladores.

**Palabras clave:** dengue, maculopatía, vasculitis retinal, infiltrados inflamatorios, virus.

## Maculopathy and vasculitis associated with dengue in a young patient

### Abstract

The dengue virus is an arbovirus of the *Flaviviridae* family. The *Aedes aegypti* mosquito is its main vector. The clinical presentation of dengue varies from a febrile illness to life-threatening dengue shock syndrome. The main symptom of dengue is fever that lasts 3 to 7 days. Traditionally, it has been thought that ocular pathology in dengue is rare, although its involvement is increasingly recognized. The objective of this article is to report the case of a patient who presented bilateral dengue maculopathy associated with vasculitis. A 32-year-old male patient with decreased vision of 48 hours of evolution. The only history was that he had been diagnosed with dengue fever 5 days before. The fundus examination revealed perivascular inflammation and discoloration changes in the macular area of both eyes. On OCT, inflammatory infiltrates were observed in the middle layers of the retina of both eyes. After one month, the patient recovered his total visual acuity and the retinal signs completely resolved under treatment with oral meprednisone every 12 hours and topical treatment with prednisolone every 8 hours. Currently there is no established treatment for dengue maculopathy. Active monitoring of the patient is required. Most lesions resolve spontaneously. But topical and systemic corticosteroids and immunomodulators can also be considered for treatment.

**Keywords:** dengue, maculopathy, retinal vasculitis, inflammatory infiltrates, viruses.

## Maculopatia e vasculite associadas à dengue em paciente jovem

### Resumo

O vírus da dengue é um arbovírus da família *Flaviviridae* e o mosquito *Aedes aegypti* é seu principal vetor. A apresentação clínica da dengue varia desde uma doença febril até uma síndrome de choque da dengue com risco de vida. Seu principal sintoma é a febre que dura de 3 a 7 dias. Tradicionalmente, pensa-se que a patologia ocular na dengue é rara, embora o seu envolvimento seja cada vez mais reconhecido. O objetivo deste artigo é relatar

o caso de um paciente que apresentou maculopatia bilateral por dengue associada a vasculite.

Paciente do sexo masculino, 32 anos, com perda visual bilateral com duração de 48 horas. A única história era que ele havia sido diagnosticado com dengue 5 dias antes. O exame de fundo de olho revelou inflamação perivascular e alterações de descoloração na área macular de ambos os olhos. Na OCT, foram observados infiltrados inflamatórios nas camadas médias da retina de ambos os olhos. Após um mês, o paciente recuperou a acuidade visual plena e os sinais retinianos foram completamente resolvidos com tratamento com meprednisona oral a cada 12 horas e tratamento tópico com prednisolona a cada 8 horas. Atualmente não há tratamento estabelecido para a maculopatia da dengue. É necessária monitorização ativa do paciente. A maioria das lesões resolve espontaneamente. Mas o tratamento com corticosteróides e imunomoduladores tópicos e sistêmicos também pode ser considerado.

**Palavras-chave:** dengue, maculopatia, vasculite retiniana, infiltrados inflamatórios, vírus.

### Introducción

El virus del dengue pertenece a la Familia de virus *Flaviviridae*. Es un arbovirus, lo que significa que se transmite a través de un artrópodo. El mosquito *Aedes aegypti* es su principal vector en entornos urbanos y *Aedes albopictus*, en entornos rurales y áreas de selva tropical<sup>1</sup>. La presentación clínica del dengue varía desde una enfermedad febril hasta el síndrome de shock por dengue (SSD) que pone en peligro la vida. El síntoma principal del dengue es la fiebre, generalmente superior a 38°C —llega a los 40°C en muchos pacientes— y dura de 3 a 7 días<sup>2-3</sup>. Tradicionalmente se ha pensado que la patología ocular en el dengue es poco común, aunque cada vez se reconoce más la afectación en el ojo<sup>4</sup>. Se observó que la mayoría de los síntomas oculares ocurren aproximadamente 7 días después del inicio de la fiebre<sup>5</sup>.

Las principales molestias oculares son fatiga ocular (30%), dolor retroocular (20%), visión borrosa (10%), diplopía (3%), sensación de

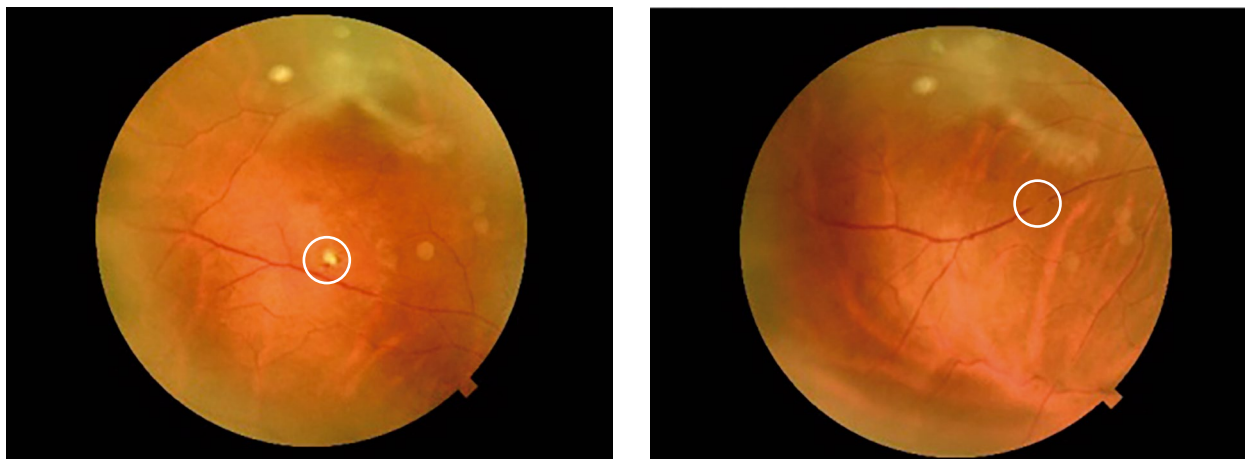


Figura 1. Cambios de coloración macular en ambos ojos.

cuerpo extraño (3%), fotopsia (2%) y moscas volantes (1%)<sup>6</sup>. Las anomalías del segmento anterior incluyen hemorragia subconjuntival, queratitis, erosión corneal, cierre agudo de ángulo, uveítis anterior y uveítis intermedia. La patología del segmento posterior incluye hemorragias retinales, uveítis posterior, foveolitis, maculopatía, oclusiones vasculares retinales y desprendimiento seroso de retina. Los trastornos neurooftálmicos incluyen neuritis óptica, parálisis de nervios craneales y neuromielitis óptica. También pueden ocurrir panoftalmítis, equimosis periorbitaria y otras complicaciones hemorrágicas<sup>7-8</sup>.

El objetivo de este artículo es informar el caso de un paciente que presentó maculopatía bilateral por dengue asociada a vasculitis.

## Reporte de caso

Paciente de 32 años de sexo masculino consulta a la institución por visión borrosa de 48 horas de evolución con comienzo repentino al despertar a la madrugada. Como único antecedente el paciente había sido diagnosticado de dengue 5 días antes.

Al examen oftalmológico presentaba AVSC 20/30 en ambos ojos que no mejoraba con corrección (ARM: OD -2,00 OI -0,75+0,25 x 20). Al examen biomicroscópico de segmento anterior no se observaron anomalías. En el examen de fondo de ojos se vieron cambios de coloración en el área macular de ambos ojos (fig. 1) e inflamación perivascular. También se observaron aneurismas dispersos y una mancha de Roth periférica en ojo derecho (fig. 2).

Se realizó OCT donde se observaron infiltrados inflamatorios en las capas medias de la retina de ambos ojos (fig. 3).

Por manifestación clínica y antecedentes se arribó a un diagnóstico presuntivo de maculopatía y vasculitis secundario a dengue. Igualmente se solicitaron analíticas para descartar otras causas de maculopatía y vasculitis y se inició tratamiento con meprednisona cada 12 horas vía oral y tratamiento tópico con prednisolona cada 8 horas. Luego de 30 días de evolución y seguimiento se constató agudeza visual (sin corrección) OD 20/20, OI 20/20. Al examen de fondo de ojos se observó total resolución de las lesiones previamente descritas y se repitió OCT donde se confirmó también la desaparición de los infiltrados intrarretinales (fig. 4).

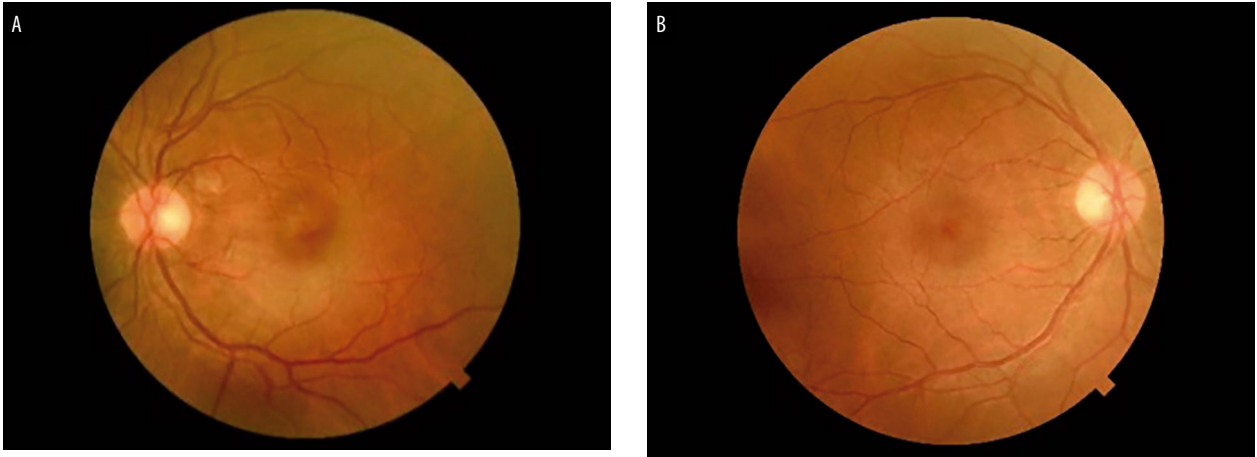


Figura 2. A) Mancha de Roth perivascular. B) inflamación perivascular.

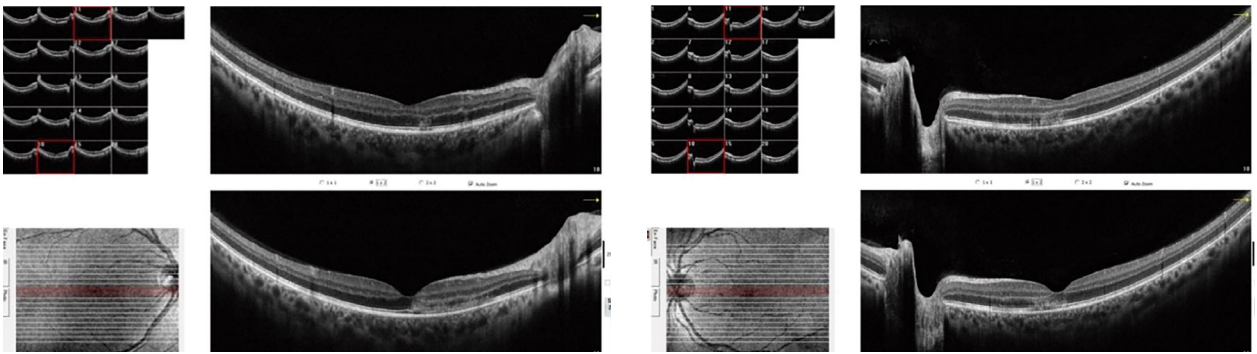


Figura 3. Infiltrados inflamatorios en capas medias de la retina de ambos ojos.

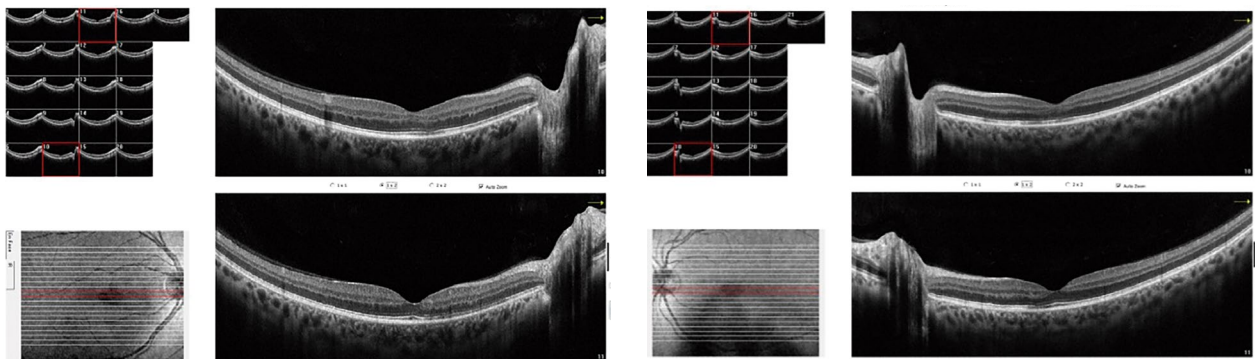


Figura 4. Resolución casi completa de infiltrados intrarretinales

## Discusión

La afectación ocular por dengue puede ocurrir en el segmento anterior y/o el posterior, tal como fue desarrollado por Rudzinski y Echeverría en un extenso trabajo de revisión publicado en 2020<sup>8</sup>. En ese trabajo los autores plantean el espectro de manifestaciones del dengue en cuadros de maculopatía y además presentan dos casos clínicos ocurridos en el norte de Argentina (provincia de Misiones). En nuestro caso, se trató de un paciente de la provincia de Córdoba, pero es necesario remarcar que en la actualidad el dengue se ha extendido y es posible encontrar casos en distintas partes de la Argentina.

La maculopatía por dengue puede presentarse como edema macular (76,9%), hemorragia macular (69,2%), foveolitis (28-33,7%), vasculitis u oclusión vascular<sup>5</sup>. En la actualidad no existe un tratamiento establecido para la maculopatía por dengue. Se requiere de un seguimiento activo del paciente. La mayoría de las lesiones resuelven espontáneamente. La retinopatía y foveolitis resuelven por lo general dentro de las primeras cuatro semanas<sup>7</sup>.

En caso de presentar síntomas persistentes, deterioro visual significativo, AV menor a 20/40 o neuritis óptica podría considerarse el uso de corticoides de forma tópica o sistémica. En aquellos casos que no responden a corticoides endovenoso luego de 72 horas de evolución podría plantearse el uso de inmunomoduladores<sup>9</sup>.

En este caso presentado, fue considerado en primera instancia el diagnóstico de dengue ocular debido a los hallazgos oftalmológicos compatibles a los descritos en la bibliografía y al antecedente reciente (5 días de evolución) de diagnóstico de infección por dengue. A los 30 días de seguimiento se pudo constatar una resolución completa de los síntomas visuales y de los hallazgos encontrados tanto a nivel vascular como macular bajo el tratamiento con corticoides vía oral.

## Conclusión

La maculopatía por dengue es un cuadro que existe y cuyo diagnóstico requiere de la sospecha clínica por parte del médico, considerando manifestaciones clínicas generales y aspectos endémicos.

En la actualidad no existe un tratamiento establecido para maculopatía por dengue por lo que se requiere de un seguimiento activo del paciente. La mayoría de las lesiones resuelven espontáneamente. Pero se puede considerar también el tratamiento con corticoides tópicos y sistémicos e inmunomoduladores.

## Referencias

1. World Health Organization (WHO). *Dengue and severe dengue* [en línea]. Geneva: WHO, March 17, 2023. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Tan W, Liew JWK, Selvarajoo S *et al*. Inapparent dengue in a community living among dengue-positive Aedes mosquitoes and in a hospital in Klang Valley, Malaysia. *Acta Trop* 2020; 204: 105330.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Dengue: with or without warning signs* [en línea]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page47831.html>
4. Chan DPL, Teoh SCB, Bronceado CSH *et al*. Ophthalmic complications of dengue. *Emerging Infect Dis* 2006; 12: 285-289. Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/2/05-0274\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/2/05-0274_article)
5. Ng W, Teoh SC. Dengue eye disease. *Surv Ophthalmol* 2015; 60: 106-114.
6. Koundanya VV, Chowdhary N, Agarwal M, Katre P. Secondary dengue retinitis with associated occlusive retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2019; 9: 7.
7. Ng CWK, Tai PY, Mohamed SO. Dengue maculopathy associated with choroidopathy and pseudohypopyon: a case series. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 666-670.
8. Rudzinski M, Echeverria AE. Ocular inflammatory manifestations induced by dengue virus infection. *Oftalmol Clin Exp* 2020; 13: 113-126.
9. Cherng-Hui Yip V, Sanjay S, Koh YT. Ophthalmic complications of dengue fever: a systematic review. *Ophthalmol Ther* 2012; 1: 2.

# Coexistence of myotonic muscular dystrophy and Fuchs corneal endothelial dystrophy: case report

Rocío A. Gomez, Tomás Etcheverry, Laura E. Alba, Alejandro Signorelli, Ricardo Zaldúa, Gustavo J. Galperín

*Centro Médico Oftalmológico IOFA, Buenos Aires, Argentina.*

---

**Received:** December 12nd, 2023.

**Approved:** January 20th, 2024.

## Corresponding author

Dra. Rocío A. Gomez

Centro Médico Oftalmológico IOFA

Bartolomé Mitre 1248

Buenos Aires, Argentina

+54 011 43821298

rociogholzmann@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e94-e97.

## Abstract

We present the case of a 41-year-old woman with an established diagnosis of Steinert's myotonic dystrophy and the presence of signs compatible with Fuchs endothelial corneal dystrophy. In patients with Steinert there may be an association with Fuch's as a cause of corneal edema. Therefore, it is essential to carry out periodic ophthalmological controls. On the other hand, considering the association of type 1 Steinert's myotonic dystrophy with the development of cataract, it is suggested specular microscopy be performed before carrying out any surgical procedure in order to evaluate the corneal endothelium prior to the intervention.

**Keywords:** corneal disease, Fuchs endothelial corneal dystrophy, motonic dystrophy, corneal edema.

## Coexistencia de distrofia miotónica y distrofia corneal endotelial de Fuchs: informe de caso

### Resumen

Reportar el caso de una paciente de 41 años de edad con diagnóstico previo de distrofia miotónica de Steinert y presencia de signos compatibles con distrofia corneal endotelial de Fuchs. En pacientes con distrofia miotónica puede haber una asociación con la de Fuchs como causa de edema corneal. Por ello, es fundamental realizar controles oftalmológicos periódicos. Por otro lado, considerando la asociación de la distrofia miotónica de Steinert tipo 1 con el desarrollo de cataratas, se su-

giere realizar microscopía especular antes de hacer cualquier procedimiento quirúrgico con el fin de evaluar el endotelio corneal previo a la intervención.

**Palabras clave:** distrofia corneal endotelial de Fuchs, distrofia miotónica, patología corneal, edema corneal.

## Coexistência de distrofia miotônica e distrofia endotelial corneana de Fuchs: relato de caso

### Resumo

Relatar o caso de um paciente de 41 anos com diagnóstico prévio de distrofia miotônica de Steinert e presença de sinais compatíveis com distrofia endotelial corneana de Fuchs. Em pacientes com distrofia miotônica pode haver associação com a distrofia de Fuchs como causa de edema corneano. Portanto, é fundamental realizar exames oftalmológicos regulares. Por outro lado, considerando a associação da distrofia miotônica tipo 1 de Steinert com o desenvolvimento de catarata, sugere-se a realização de microscopia especular antes de realizar qualquer procedimento cirúrgico para avaliar o endotélio corneano antes da intervenção.

**Palavras-chave:** Distrofia corneana endotelial de Fuchs, distrofia miotônica, patología corneana, edema corneano.

### Introduction

Myotonic dystrophy (MD) is a slowly progressive chronic disease with autosomal dominant inheritance, characterized by marked intra and interfamilial clinical variability<sup>1</sup>. It is a syndrome with multisystem affection that includes myotonia, muscular dystrophy, cardiac conduction defects, endocrine and ophthalmological disorders<sup>2</sup>. Regarding the muscle compromise, the detection of typical myotonic discharges with small amplitude polyphasic potentials is characteristic in the electromyogram<sup>3</sup>. The medical literature describes frequent ophthalmological findings in association. Our purpose is to report a case of a patient with an established diagnosis of

Steinert's myotonic dystrophy and the presence of signs compatible with Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD).

### Methods

We present the case of a 41-year-old woman who attended the emergency room (ER) for sudden decrease in visual acuity on the left eye. As a relevant pathological antecedent, the patient had a diagnosis of type 1 Steinert's myotonic dystrophy (MD1), confirmed by a genetic study carried out 25 years earlier and has been on intermittent treatment with modafinil for six years at a dose of 200 mg per day.

An ophthalmological evaluation was carried out in both eyes, in which the slit lamp biomicroscopy revealed central corneal guttata on the right eye and presence of central corneal guttata and clinical corneal edema and, plus folds in the Descemet's membrane on the left eye.

At that time, specular endothelial microscopy was not performed because of the corneal edema.

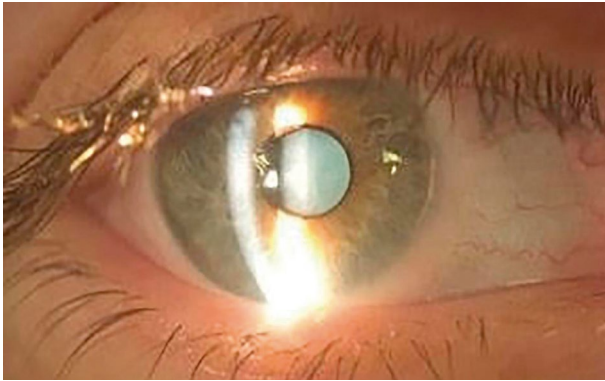
The patient was referred to the corneal service. She was requested to attend with electromyogram results previously ordered by the general practitioner.

### Results

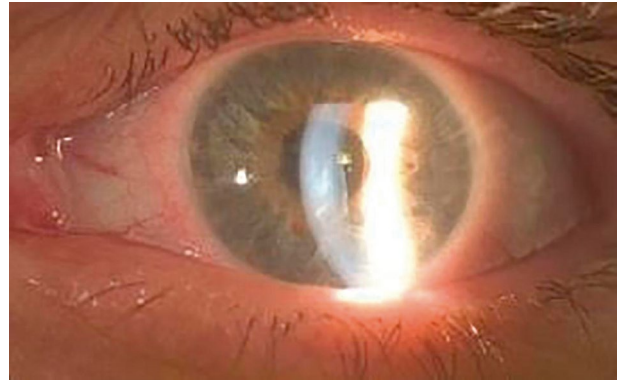
As systemic findings associated with MD1, the patient presented motor impairment with walking difficulty. The electromyogram showed signs of primary muscle compromise with resting myotonic discharges. She has no hereditary family antecedents of MD1. On a physical exam, the patient presented a typical MD face with no other notable findings.

On an ophthalmologic examination, she presented best corrected visual acuity of 20/20 in the right eye and 20/40 in the left eye. Biomicroscopy revealed guttas on the right eye, and the presence of guttas, corneal edema and folds in Descemet's membrane on the left one (Figs. 1-2). Intraocular pressure on the right eye was 12 mmHg and on





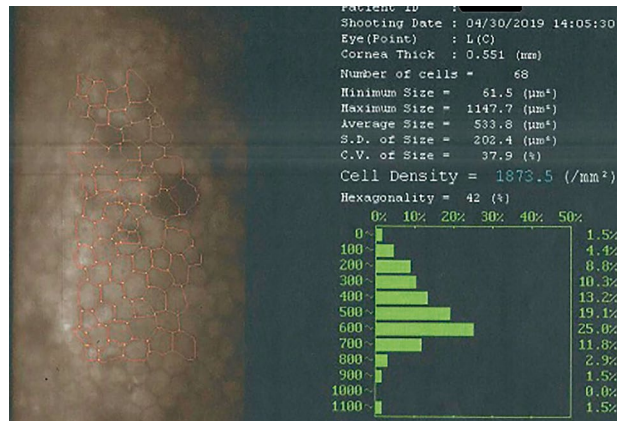
**Figure 1.** Right eye. Guttas can be observed in this slit lamp photograph.



**Figure 2.** Left eye. Guttas, epithelial corneal edema, folds in Descemet's membrane.



**Figure 3.** Right eye. Specular microscopy characteristics.



**Figure 4.** Left eye. Specular microscopy characteristics.

the left eye 10 mmHg. The eye fundus was within normal limits in both eyes.

After starting topical treatment with 5% sodium chloride drops a good response was observed, recovering corneal transparency and absence of folds in the following two days. The dose of 5% sodium chloride drops was used every 6 hours for one month, then every 12 hours for 6 months, and then once a day every 24 hours in the morning for two years. This was the only treatment indicated both in the acute phase and in the two-year follow-up.

In the specular microscopy, carried out 7 days after the first appointment, cell density of 2807.3/mm<sup>2</sup> was verified on the right eye, coefficient of variation 27.6%, hexagonality 56% in a total of 120 cells evaluated. Central corneal thickness

was 583 microns. In the left eye: cell density of 1873.5/mm<sup>2</sup>, coefficient of variation 37.9%, hexagonality 42%, 68 cells were evaluated. Central corneal thickness was 551 microns in the left eye (Figs. 3-4). Some guttae were seen as dark spots in both eyes. Based on this, the diagnosis of FECD was confirmed in the context of a patient with a previous diagnosis of MD. Currently and after 2 years of follow-up, the patient has kept both corneas transparent, she continues using 5% sodium chloride eye drops twice daily on the left eye.

## Discussion

MD is a syndrome with multisystem affection that includes myotonia, muscular dystrophy, car-

diac conduction defects, endocrine and ophthalmological disorders<sup>2</sup>. MD is classified in type 1 and type 2. Type 1 MD, Steinert-Curschmann disease, Batten-Gibb disease, atrophic myotonia, or Steinert disease (MD1)<sup>3</sup>, affects chromosome 19, and type 2 MD affects chromosome 3<sup>2</sup>. MD1 is the most common adult muscular dystrophy with a prevalence of 1:8000.

The medical literature describes that the most frequent ophthalmological finding is the presence of multicolored iridescent cataract with a “Christmas tree” pattern as, in general, the first manifestation of the disease. This kind of cataract is a posterior subcapsular cataract that sometimes has an early onset, without any other signs associated<sup>2</sup>. Anterior capsular contraction syndrome or early capsular phimosis can also occur in these patients after cataract surgery and intraocular lens implantation in the capsular bag<sup>4</sup>. However, until 2014, no relationship has been reported between FECD and MD. An increase in corneal thickness and a decrease in the coefficient of variability have been described in patients with MD1<sup>5-6</sup>. Gattey *et al.* described the clinical characteristics of FECD in four patients with MD, suggesting the probability of a common pathophysiological mechanism<sup>5</sup>. Later, in a study by Winkler *et al.*, it was observed that the prevalence of FECD was significantly higher in patients with MD1 than in the general population<sup>7</sup>. Concerning the pathogenesis, current data strongly support the premise of a shared pathophysiological mechanism of RNA toxicity between FECD and MD. Recent studies show a statistically significant correlation between both entities with proven genetic bases in which it was possible to demonstrate RNA toxicity due to the expansion of the non-coding CTG trinucleotide repeat present in both FECD and MD<sup>5,8</sup>. It is worth remembering that FECD is mostly an autosomal dominant disease, with a prevalence of approximately 4% in people in their 40s and older<sup>5,8</sup>. Clinical manifestations include loss of corneal endothelial cells, stromal edema, and a thickening of Descemet’s membrane with focal excrescences (guttas). This is due to the loss and dysfunction of corneal endothelial cells and the consequent inability to maintain dehydration of the corneal stroma and loss of corneal transparency<sup>5</sup>.

In conclusion, in patients with MD there may be an association with FECD as a cause of corneal edema. Therefore, it is essential to carry out periodic ophthalmological controls. On the other hand, considering the association of MD1 with the development of cataract, it is suggested (to perform) specular microscopy be performed before carrying out any surgical procedure in order to evaluate the corneal endothelium prior to the intervention.

## References

1. Kumar A, Agarwal S, Agarwal D, Phadke SR. Myotonic dystrophy type 1 (DM1): a triplet repeat expansion disorder. *Gene* 2013; 522: 226-230.
2. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: an update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 594-606.
3. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Al-mendrote M *et al.* Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert’s disease. *Neurología (Engl Ed)* 2020; 35: 185-206.
4. Rosa N, Lanza M, De Bernardo M *et al.* Anterior capsule phimosis and capsular block syndrome in a patient with Steinert myotonic dystrophy: a case report. *Cases J* 2009; 2: 9298.
5. Gattey D, Zhu AY, Stagner A *et al.* Fuchs endothelial corneal dystrophy in patients with myotonic dystrophy: a case series. *Cornea* 2014; 33: 96-98.
6. Rosa N, Lanza M, Borrelli M *et al.* Corneal thickness and endothelial cell characteristics in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology* 2010; 117: 223-225.
7. Winkler NS, Milone M, Martinez-Thompson JM *et al.* Fuchs’ endothelial corneal dystrophy in patients with myotonic dystrophy, type 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 3053-3057.
8. Mootha VV, Hansen B, Rong Z *et al.* Fuchs’ endothelial corneal dystrophy and RNA foci in patients with myotonic dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 4579-4585.

# Síndrome de Sotos, afección corneal y escleral: reporte de caso

Rubén G. Zárate<sup>a</sup>, Verónica A. Bebiglia<sup>a</sup>, Rocío Méndez<sup>b</sup>, Carla Custo<sup>c</sup>, Carlos Contreras<sup>d</sup>, Gustavo H. Di Rienzo<sup>e</sup>, Alina Laura Zabala<sup>f</sup>, Gretel Rausch<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Regional Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina.

<sup>b</sup> Servicio de Clínica Médica, Hospital Regional Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina.

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina.

<sup>d</sup> Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Regional Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina.

<sup>e</sup> Centro de Imágenes Médicas (CIM), Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina.

<sup>f</sup> Servicio de Neurología, Hospital Regional Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina.

<sup>g</sup> Consultorio Privado de Reumatología, Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina.

**Recibido:** 11 de noviembre de 2023.

**Aprobado:** 10 de enero de 2024.

## Autor corresponsal

Dr. Rubén Gonzalo Zárate  
Florentino Ameghino 709  
(9420) Río Grande, prov. de Tierra del Fuego  
Argentina  
+54 (2964) 442-2042  
rubengonzalozarate@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e98-e104.

## Agradecimientos

A María José Ledesma, Cintia Calixto, Johana V. Díaz, Lucas Daniel Moreno, por su colaboración para el manejo del presente caso clínico.

## Resumen

El objetivo es describir las alteraciones oftalmológicas, en especial de superficie ocular, que permitieron generar la sospecha clínica y posterior diagnóstico y manejo terapéutico interdisciplinario de una paciente con síndrome de Sotos.

Una mujer de 25 años consultó por fotofobia, ardor y dolor de varios meses de evolución. A la biomicroscopía se observaron infiltrados corneales periféricos e inflamación límbica bilateral. Se realizó anamnesis para evaluar alteraciones generales relacionadas con ojo seco en mujer joven. Se destacó la ausencia de menstruación, alteraciones cardiológicas, mandibulares y agenesia renal, además de signos físicos llamativos. Por estos datos se comenzó a sospechar una patología sistémica. Se realizaron interconsultas inicialmente con especialistas en reumatología, endocrinología y se confirmó posteriormente el diagnóstico de síndrome de Sotos. Se realizó tratamiento tópico con lubricantes e inmunomodulares junto con la evaluación médica de otras especialidades, logrando el control terapéutico del cuadro.

El síndrome de Sotos es una patología genética de muy baja prevalencia que puede presentarse con signos oculares. En este caso se ha descrito la potencial asociación a queratitis periférica con reacción limbar. Se destaca la relevancia que de la anamnesis y el trabajo interdisciplinario, tanto para establecer el diagnóstico como su posterior manejo terapéutico.

**Palabras clave:** síndrome de Sotos, queratitis, queratitis periférica, ojo seco, superficie ocular, escleritis, escleromalacia, infiltrados limbares.

## Sotos syndrome, corneal and scleral involvement: case report

### Abstract

The objective is to describe the ophthalmologic alterations, especially of the ocular surface, that led to the clinical suspicion and subsequent diagnosis and interdisciplinary therapeutic management of a patient with Sotos syndrome.

A 25-year-old woman consulted for photophobia, burning and pain of several months of evolution. Biomicroscopy showed peripheral corneal infiltrates and bilateral limbal inflammation. Anamnesis was performed to evaluate general alterations related to dry eye in a young woman. The absence of menstruation, cardiac and mandibular alterations and renal agenesis were highlighted, in addition to remarkable physical signs. Initial consultations were made with specialists in rheumatology and endocrinology, later confirming the diagnosis of Sotos syndrome. Topical treatment with lubricants and immunomodulators was performed, together with medical evaluation of other specialties, achieving therapeutic control of the condition.

Sotos syndrome is a genetic pathology of very low prevalence, which can present with ophthalmologic signs. In this case, the potential association to peripheral keratitis with limbar reaction has been described. The relevance of anamnesis and interdisciplinary work to establish the diagnosis and subsequent therapeutic management is emphasized.

**Keywords:** Sotos syndrome, keratitis, peripheral keratitis, dry eye, ocular Surface, scleritis, scleromalacia, limbal infiltrates.

## Síndrome de Sotos, afecção corneana e escleral: relato de caso

### Resumo

O objetivo é descrever as alterações oftalmológicas, principalmente da superfície ocular, que permitiram a geração de suspeita clínica e posterior diagnóstico e manejo terapêutico interdisciplinar de um paciente com síndrome de Sotos.

Uma mulher de 25 anos apresentou fotofobia, queimação e dor que persistiam há vários meses. A biomicroscopia revelou infiltrados corneanos periféricos e inflamação límbica bilateral. A anamnese foi coletada para avaliar alterações gerais relacionadas ao olho seco em uma mulher jovem. Destacaram-se a ausência de menstruação, alterações cardiológicas e mandibulares e agenesia renal, além de sinais físicos marcantes. Com base nesses dados, começou-se a suspeitar de uma patologia sistêmica. Inicialmente foram feitas consultas com especialistas em reumatologia e endocrinologia e posteriormente confirmado o diagnóstico de síndrome de Sotos. O tratamento tópico com lubrificantes e imunomoduladores foi realizado juntamente com avaliação médica de outras especialidades, obtendo controle terapêutico do quadro.

A síndrome de Sotos é uma patologia genética de prevalência muito baixa que pode apresentar sinais oculares. Neste caso, foi descrita a potencial associação de ceratite periférica com reação do limbo. Destaca-se a relevância da anamnese e do trabalho interdisciplinar, tanto para o estabelecimento do diagnóstico quanto para seu posterior manejo terapêutico.

**Palavras-chave:** Síndrome de Sotos, ceratite, ceratite periférica, olho seco, superfície ocular, esclerite, escleromalácia, infiltrados limbais.

### Introducción

El síndrome de Sotos (SS) es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante causado por haploinsuficiencia del gen NSD1 secundaria a mutaciones puntuales o microdeleciones del locus 5q35 en el que está ubicado el gen<sup>1</sup>. Se ha postulado la hipótesis de que la

alteración radica en la expresión de una proteína presente en el cerebro, el músculo esquelético, el riñón, el bazo, el timo y el pulmón<sup>1-2</sup>. Aunque tal función biológica aún no ha sido establecida con exactitud, se propone una relación con genes que promueven el crecimiento<sup>1-2</sup>.

Este síndrome, con incidencia en 7 por cada 100.000 nacimientos<sup>3-4</sup>, se caracteriza por presentar un crecimiento prenatal y posnatal excesivo, con macrocefalia, facies específicas con paladar alto, mandíbula prominente, línea de pelo fronto-temporal elevada, fisuras palpebrales, enrojecimiento malar, paladar ojival o arqueado, hipertelorismo aparente, cara larga, mentón prominente, pabellones auriculares grandes<sup>3</sup>. También se manifiesta con alteraciones odontológicas como erupción prematura de los dientes o amelogenénesis imperfecta<sup>3</sup>. El retraso mental que varía de leve a grave está presente en el 80% de los casos con dificultad en el procesamiento verbal, el razonamiento abstracto y la escritura, donde además los pacientes pueden tener convulsiones, alteraciones conductuales y trastornos psiquiátricos, como aislamiento social, agresividad, depresión, ansiedad y psicosis<sup>5</sup>. Las anomalías cardíacas, presentes en el 25% de los casos, pueden ser comunicación interauricular, interventricular, ductus arterioso persistente y estenosis pulmonar y tricúspide. Con menor frecuencia se evidencian anomalías renales con reflujo vesicouretral e infecciones urinarias recurrentes, otitis media a repetición.

Estos pacientes también tienen infecciones respiratorias de repetición, escoliosis, reflujo gastroesofágico, hernias inguinales y alteraciones endocrinológicas como hipotiroidismo primario<sup>6</sup>. Otro hallazgo informado en la literatura es el riesgo aumentado de neoplasias (neuroblastoma, teratoma sacrococcígeo, leucemia linfoblástica aguda, tumor de Wilms<sup>6</sup>). Se han reportado también alteraciones oftalmológicas tales como estrabismo, cataratas y atrofia macular, además del hipertelorismo aparente, displasia septo-óptica, megaoftalmos, palidez del disco óptico, cataratas, estrabismo, nistagmus<sup>3</sup>. Pero hasta el presente no se han encontrado informes que postulen la potencial presentación de alteraciones de la superficie ocular en el contexto



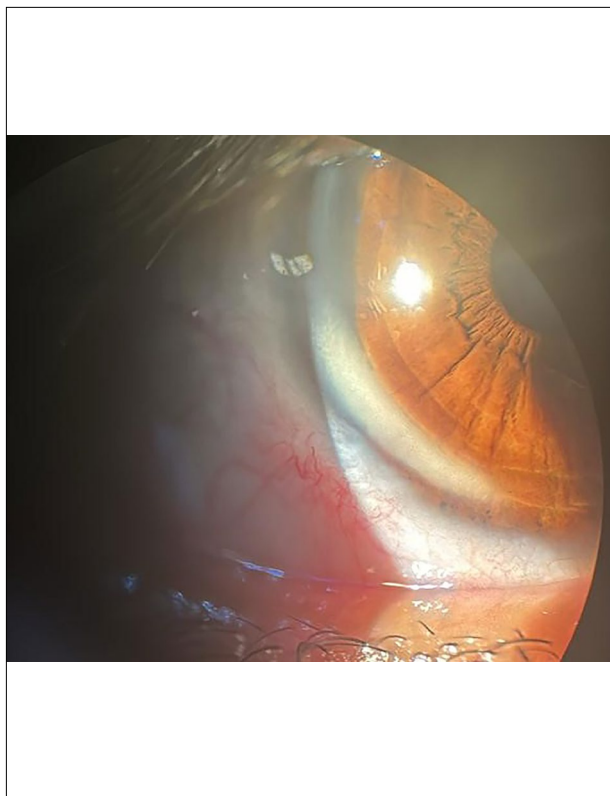
**Figura 1.** Rasgos faciales de paciente con síndrome de Sotos. Destacan: mandíbula y mentón prominente, hipertelorismo y epicanto.

del síndrome de Sotos. Por lo tanto, este estudio propone describir un caso clínico de una mujer joven con alteraciones de córnea y esclera, cuyo diagnóstico de síndrome de Sotos y el posterior manejo clínico interdisciplinario se logró a partir del control oftalmológico.

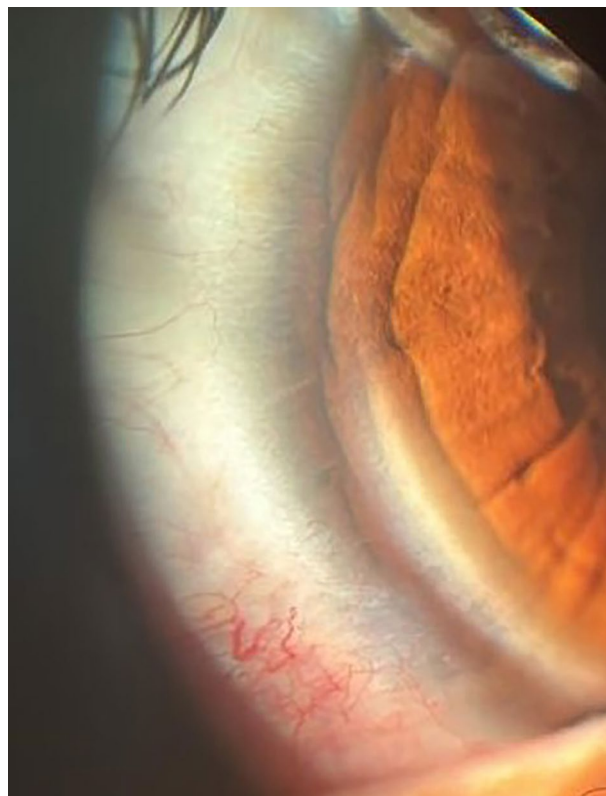
## Caso clínico

Paciente de 25 años de sexo femenino que concurre al Servicio de Oftalmología el 4 de mayo de 2023, acompañada de su madre, por dolor binocular, ardor e imposibilidad de apertura palpebral. Al realizar la anamnesis sobre antecedentes generales, en el interrogatorio la madre refiere que su hija presenta amenorrea continua de larga evolución sin presentar algún tratamiento sistémico sobre ella y también tiene antecedentes cardiológicos (cirugía interauricular). Otro dato relevante es que refirió agenesia del riñón izquierdo. También, la paciente tenía rasgos faciales particulares (fig. 1), como mandíbula y mentón prominente, hipertelorismo y epicanto.





**Figura 2.** Queratitis periférica y reacción inflamatoria limbar (limbitis) en paciente con síndrome de Sotos.

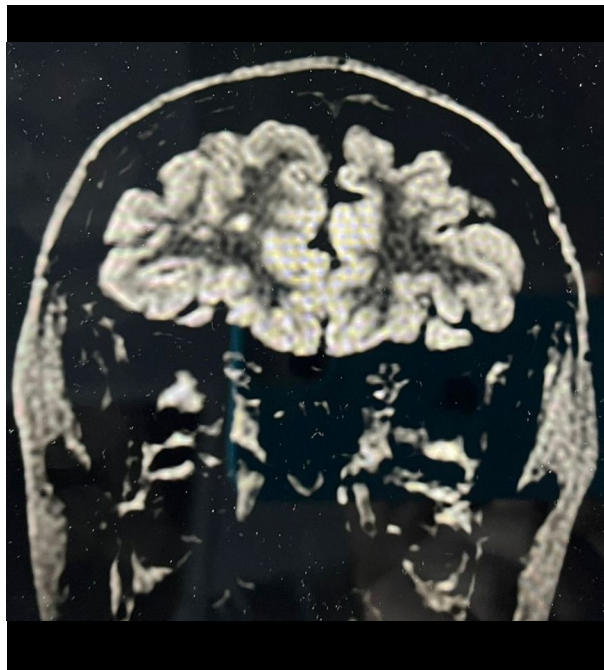
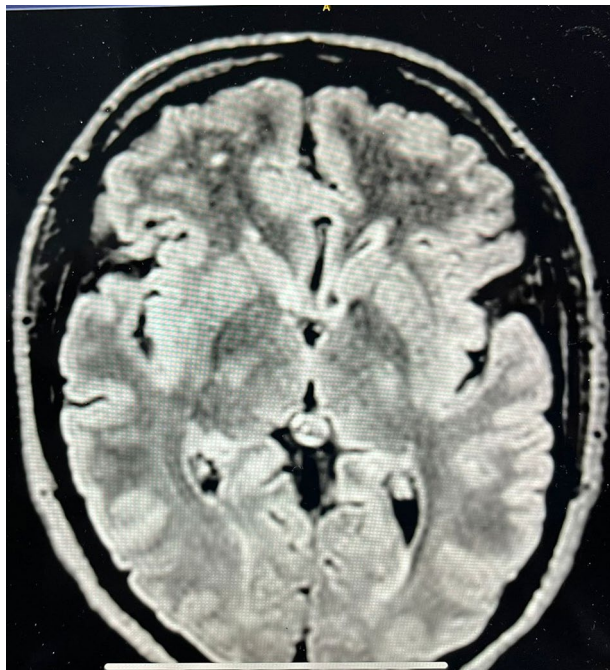


**Figura 3.** Adelgazamiento escleral leve en paciente con síndrome de Sotos (observar zona alrededor de la región con mayor dilatación vascular).

En el momento de la consulta presentaba una agudeza visual disminuida 6 décimas en ambos ojos. A la biomicroscopía se observaron infiltrados corneales limbares bilaterales (fig. 2), progresión de vasos esclerales a córnea (fig. 3), adelgazamiento escleral leve con queratitis periférica superficial, secreción serosa de ambos ojos y un tiempo de ruptura lagrimal o *break up time* (BUT) disminuido (entre 3 a 4 segundos). Tenía presión intraocular en ambos ojos de 12 mmHg y en el fondo de ojo presentaba retina aplicada en sus cuatro cuadrantes, vítreo libre, mácula y nervio óptico sin particularidades con un recorrido vascular normal. Se interpretó de forma inicial problema de superficie ocular relacionado con enfermedad sistémica. Se comenzó tratamiento con ciclosporina tópica 0,005 cada 12 horas), loteprednol 0,5 mg (cada 8 horas), olopatadina 0,1 mg tópica (cada 12 horas) y un lubricante ocular

a base de hialuronato de sodio 0,4 mg libre de conservantes. Se explicó a la paciente cuadro de ojo seco cuyo origen debía estudiarse y se solicitó interconsulta con el servicio de ginecología, el área de reumatología y clínica médica, endocrinología y cardiología, para evaluación interdisciplinaria debido a mujer joven con síndrome de ojo seco en contexto de una potencial enfermedad general, dadas las características físicas y los antecedentes clínicos referidos. Se citó para realizar un seguimiento a control en 7 días.

La paciente regresó a control a los 12 días de su primera evaluación con notable mejoría. Su agudeza visual aumentó a 8 décimas y a la biomicroscopía presentó una disminución en la congestión conjuntival junto con una disminución en la secreción serosa. Se realizó topografía corneal y tomografía de coherencia óptica (OCT) que no arrojaron ninguna alteración relevante. La madre



**Figura 4.** RMN de cerebro con contraste, múltiples focos hiperintensos en sustancia blanca frontal y subcorticales de forma bilateral, de carácter inespecífico (secuencias de T2 y FLAIR).

refirió que la paciente comenzó con terapia hormonal indicada por el servicio endocrinológico por habersele detectado una agenesia ovárica. Tras haber descartado otras causas de ojo seco sistémico y por los datos clínicos generales y las características físicas de la paciente, luego de interactuar entre oftalmología y los otros servicios, se realizó el diagnóstico de síndrome de Sotos, explicado a la paciente y a sus familiares.

Transcurrido un mes, la paciente presentó mejoría notable a la biomicroscopía, observándose una disminución del infiltrado corneal y retroceso casi por completo de los vasos limbares con ausencia de secreción. Además, su agudeza visual siguió mejorando, logrando en ojo derecho del 10 décimas y 9 décimas del ojo izquierdo, con evidencia también de una mejoría emocional importante. Se le recomendó continuar con igual plan terapéutico y control en un mes.

A los 35 días la paciente regresó con dolor binocular, leve secreción serosa, molestias referidas como pinchazos y dolor (la madre dijo que por motivos económicos no pudo acceder a la medicación completa). Se puso en contacto a la paciente con servicios sociales de la institución

y se indicó retomar el tratamiento realizado en la primera consulta. Se vuelve a citar a control en un mes.

La paciente regresó con estudios complementarios donde se observaron en la resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro con contraste, múltiples focos hiperintensos en secuencias de T2 y FLAIR en sustancia blanca frontal y subcorticales de forma bilateral, de carácter inespecífico (fig. 4). En la última consulta realizada a fines de diciembre de 2023 (al mes del control anterior), la paciente se encontró con notable mejoría y nuevamente se le indicó mantener seguimiento y control mensual con disminución del loteprednol (cada 12 horas), habiéndose constatado que la presión intraocular se mantenía estable (12 mmHg en ambos ojos) y el fondo de ojos seguía normal.

## Discusión

En este trabajo se describió un caso de síndrome de Sotos cuyo diagnóstico y posterior manejo terapéutico fue logrado a partir de la

consulta oftalmológica. Para poder establecer el diagnóstico de esta patología<sup>1, 3</sup> se postularon cuatro criterios diagnósticos como los más relevantes: apariencia facial característica, crecimiento excesivo y acelerado con talla, perímetro cefálico, manos y pies por encima del percentil 97, edad ósea avanzada y retraso en el desarrollo psicomotor. A su vez, el diagnóstico diferencial del síndrome de Sotos debe hacerse con otros síndromes de sobrecrecimiento, entre ellos el más importante es el síndrome X frágil<sup>7</sup>. La prevalencia de este síndrome es mayor que la reportada en el Sotos; se estima en 1 en 5.000 hombres y 1 en 4.000 a 6.000 mujeres. Es la segunda causa de retraso mental con origen genético después del síndrome de Down y su fenotipo es más evidente en hombres que en mujeres. Presenta talla elevada, macrocefalia, cara alargada, mentón prominente, frente alta, laxitud ligamentosa y macro-orquidismo de aparición en la pubertad<sup>1, 7</sup>.

Cabe destacar que la suma de características que pueden o deberían hacer pensar en este síndrome están relacionadas con la observación macroscópica que debe hacer el médico, incluso dentro del contexto de la consulta oftalmológica para poder así sospechar la patología. Tenemos por ejemplo la cara alargada con línea del pelo elevada, orejas prominentes y además su asociación con retraso madurativo con leve retraso mental. En el caso presentado, la paciente tenía otros datos muy sugestivos del síndrome de Sotos: los antecedentes de cirugía cardíaca (de comunicación interauricular), atresia renal izquierda, huesos largos y aparente hipertelorismo, compromiso hormonal por atresia ovárica. Por las características del caso se evaluó la posibilidad de un diagnóstico diferencial con acromegalia, pero luego, al considerar el resto de manifestaciones, permitió la confirmación clínica de síndrome de Sotos.

Este caso tiene una manifestación florida de signos, destacando también el hallazgo de las lesiones cerebrales. Creemos que esto puede estar en contexto con una alteración neurovascular, algo que está actualmente en seguimiento y evaluación por el servicio de neurología.

A nivel oftalmológico la literatura describe hipertelorismo aparente, displasia septo-óptica, megaoftalmos, palidez del disco óptico, cataratas, estrabismo y nistagmos<sup>3</sup>. Como aporte original de este estudio, en particular se encontraron en la biomicroscopía infiltrados corneales, queratitis periférica leve y adelgazamiento escleral, que no habían sido comunicados previamente en la literatura asociados a este tipo de enfermedad. Si bien nuestro trabajo no alcanza a expresar una directa relación, se pretende aportar esta observación a la comunidad científica para que pueda considerarse que las alteraciones de la superficie ocular deben ser exploradas y evaluadas ante pacientes con sospecha diagnóstica de síndrome de Sotos.

Como limitación, cabe mencionar que hubiera sido ideal tener las imágenes de la superficie ocular del primer día de consulta, cuando los signos eran más severos, pero por la fotofobia de la paciente no se pudieron tomar ni tampoco existía la sospecha inicial de la relevancia de todo el cuadro clínico que se consideró posteriormente. Además, otros estudios de mayor resolución como podría ser una microscopía confocal hubiese sido ideal para caracterizar esta afectación, pero no teníamos la posibilidad de realizarlo en nuestra región y tampoco era factible solicitarle a la paciente que viaje para hacerlo en otro lugar, como la ciudad de Buenos Aires, por cuestiones de costos y lejanía geográfica.

En cuanto a la evolución, en nuestro caso la alteración de la superficie ocular respondió de manera favorable con el tratamiento tópico oftalmológico, pero no podemos descartar que eventualmente podría también presentar una mejoría asociada al tratamiento concomitante hormonal realizado por vía oral. Se pueden hacer hipótesis sobre diferentes mecanismos que podrían relacionar el síndrome de Sotos con la afectación de superficie ocular observada, que característicamente afectó el área periférica de la córnea y el limbo, como suele observarse en patologías de autoinmunes, pero también está el contexto endócrino que posiblemente también pueda tener alguna relación. Esperamos que el presente trabajo estimule la realización de futuros estudios que clarifiquen estos aspectos.



## Conclusión

El presente trabajo describió la manifestación oftalmológica en general y la afectación de la superficie ocular en particular en el contexto de una paciente con síndrome de Sotos. Al ser una anomalía de baja prevalencia, se resalta la importancia de comunicar esta forma de presentación con queratitis periférica y reacción limbar. Se destaca que —como en este caso— es el médico oftalmólogo quien puede generar la sospecha diagnóstica del síndrome de Sotos y mediante el trabajo interdisciplinario lograr su posterior confirmación y el adecuado manejo terapéutico.

## Referencias

1. Lapunzina P. Síndrome de Sotos. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2010; 1: 71-79. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Pablo-Lapunzina/publication/265820588\\_SINDROME\\_DE\\_SOTOS/links/54ef89550cf-2432ba656e5d8/SINDROME-DE-SOTOS.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Pablo-Lapunzina/publication/265820588_SINDROME_DE_SOTOS/links/54ef89550cf-2432ba656e5d8/SINDROME-DE-SOTOS.pdf)

2. Fagali C, Kok F, Nicola P *et al.* MLPA analysis in 30 Sotos syndrome patients revealed one total NSD1 deletion and two partial deletions not previously reported. *Eur J Med Genet* 2009; 52: 333-336.

3. Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 36.

4. Root AW, Diamond FB. The Sotos syndrome-NSD1 haploinsufficiency: cerebral gigantism update. *Growth Genet Horm* 2006; 22: 33-38.

5. McKusick VA, Rasmussen SA. Sotos syndrome 1. En: *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*. Baltimore, US: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, 2022: entrada #117550. Disponible en: <http://omim.org/entry/117550>

6. Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N *et al.* Sotos syndrome. *GeneReviews* [en línea]. Última revisión: 1 dic. 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/#sotos>

7. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY *et al.* Fragile X syndrome. *Colomb Med (Cali)* 2014; 45: 190-198.

# Mucormicosis rinoorbitaria en paciente diabético: a propósito de un caso

María Virginia Reviglio, Armando Hausberger, Matías Osaba, Yukari Nigatake, María Inés González Castellanos, Víctor Reviglio

*Servicio de Oftalmología "Instituto de la Visión Cerro" Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.*

---

**Recibido:** 5 de enero de 2024.

**Aprobado:** 7 de febrero de 2024.

## **Autor corresponsal**

Dr. Matías Osaba

Av. Rafael Núñez 5019

(5000) Córdoba, Argentina.

doctorosaba@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e105-e109.

## **Resumen**

**Objetivo:** Reportar un caso de mucormicosis rinoorbitaria en paciente diabético y su abordaje interdisciplinario.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 57 años de edad, diabético e hipertenso que se presenta con ptosis palpebral izquierda y alteración en la sensibilidad facial de 15 días de evolución. Al examen clínico reveló agudeza visual sin percepción de luz en ojo izquierdo, proptosis, ptosis hasta tercio medio de la córnea, oftalmoplejía y pupila no reactiva en el ojo comprometido. La oftalmoscopia binocular indirecta reveló retinopatía diabética e hipertensiva severa. Se decide internación con diagnóstico presuntivo de tumor orbitario, se toman imágenes y muestras quedando con tratamiento empírico con ceftriaxona, vancomicina y anfotericina B liposomal. Se aísla mucormicosis, se rota esquema con anfotericina B liposomal por 21 días combinada con isavuconazol durante 9 días. Por buena evolución clínica se decide alta con tratamiento con antimicrobianos orales y seguimiento.

**Conclusión:** La mucormicosis es una infección potencialmente fatal que requiere de un diagnóstico oportuno y de abordaje intensivo e interdisciplinario para detener la progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, inmunocompromiso, oftalmoplejía, mucormicosis, proptosis.

## Rhinoorbital mucormycosis in a diabetic patient: a case report

### Abstract

**Objective:** To report a case of rhinoorbital mucormycosis in a diabetic patient and its interdisciplinary management.

**Clinical case:** A 57-year-old male patient with a history of diabetes and hypertension presented with left eyelid ptosis and altered facial sensitivity of 15 days' duration. Clinical examination revealed no light perception in the left eye proptosis, ptosis involving up to 1/3 of the cornea, ophthalmoplegia, and an unreactive pupil in the affected eye. Indirect binocular ophthalmoscopy revealed severe diabetic and hypertensive retinopathy. The patient was admitted with a presumptive diagnosis of an orbital tumor, and imaging studies and samples were obtained. Empirical treatment with ceftriaxone, vancomycin, and liposomal amphotericin B was initiated. Mucormycosis was isolated and the patient was rotated with liposomal amphotericin B for 21 days combined with isavuconazole for 9 days. Due to good clinical evolution, discharge with oral antimicrobial treatment and follow-up was decided.

**Conclusion:** Mucormycosis is a potentially fatal infection that requires timely diagnosis and intensive interdisciplinary management to halt the progression of the disease.

**Keywords:** diabetes mellitus, immunocompromised, ophthalmoplegia, mucormycosis, proptosis.

## Mucormicose rino-orbitária em paciente diabético: relato de caso

### Resumo

**Objetivo:** Relatar um caso de mucormicose rino-orbitária em paciente diabético e sua abordagem interdisciplinar.

**Caso clínico:** Paciente do sexo masculino, 57 anos, diabético e hipertenso, apresentava ptose palpebral esquerda e alteração de sensibilidade facial há 15 dias. O exame clínico revelou acuidade visual sem percepção luminosa em olho esquerdo, proptose, ptose até terço médio da córnea, oftalmoplegia e

pupila não reativa no olho acometido. A oftalmoscopia indireta binocular revelou retinopatia diabética e hipertensiva grave. A internação foi decidida com diagnóstico presuntivo de tumor orbital, foram realizadas imagens e amostras, restando tratamento empírico com ceftriaxona, vancomicina e anfotericina B lipossomal. A mucormicose foi isolada, o regime foi alternado com anfotericina B lipossomal por 21 dias combinada com isavuconazol por 9 dias. Devido à boa evolução clínica, optou-se pela alta com tratamento com antimicrobianos orais e seguimento.

**Conclusão:** A mucormicose é uma infecção potencialmente fatal que requer um diagnóstico oportuno e uma abordagem intensiva e interdisciplinar para impedir a progressão da doença.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, inmunocompromiso, oftalmoplejía, mucormicosis, proptosis.

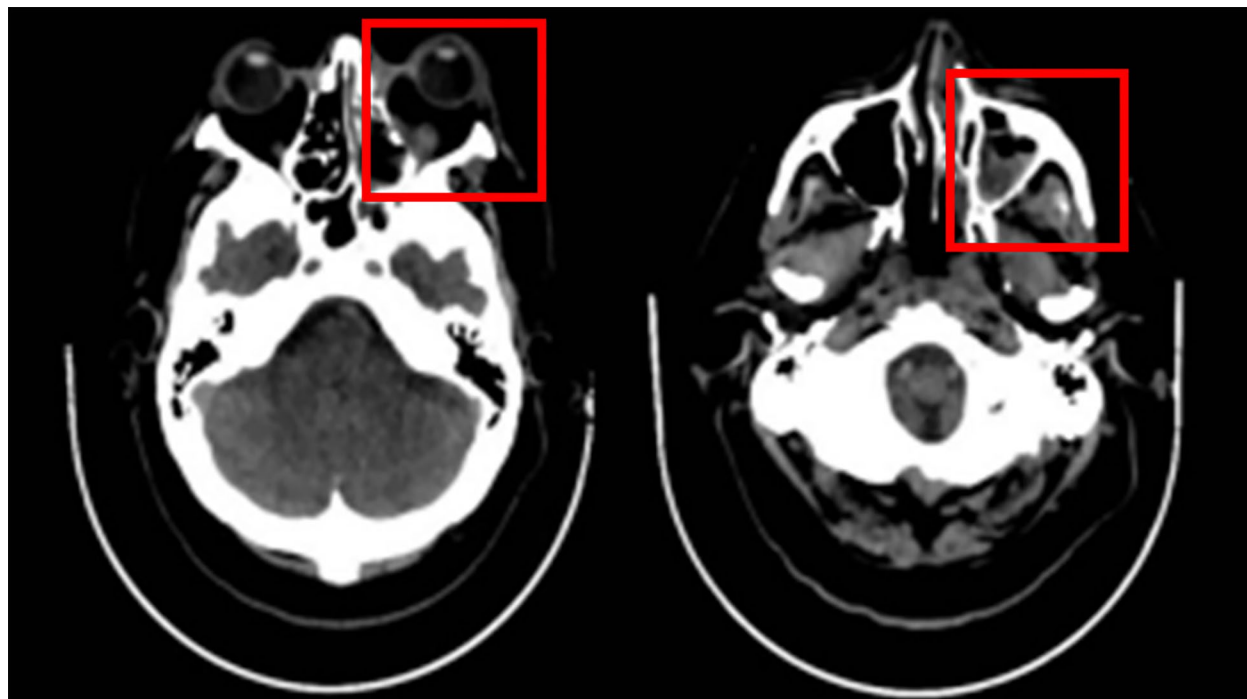
## Introducción

La mucormicosis es una infección causada por ciertos hongos que pertenecen al orden Mucorales, género *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*, entre otros. Estos gérmenes saprófitos se comportan como oportunistas en pacientes inmunocomprometidos (con mayor frecuencia diabéticos y enfermos renales crónicos)<sup>1</sup>.

Esta patología infecciosa de curso fulminante y alta tasa de mortalidad requiere de un diagnóstico temprano y tratamiento precoz para un mejor pronóstico y sobrevida<sup>2</sup>.

Existen diversas presentaciones clínicas pero cuando existe afectación orbitaria, la manifestación sindrómica incluye edema periorbitario, dolor, proptosis, oftalmoplejía, disminución de la visión e hipoestesia facial<sup>3</sup>.

La anfotericina B es el tratamiento médico de primera elección para la mucormicosis rino-orbitaria por su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, se considera crucial en el proceso terapéutico la intervención quirúrgica para reducir la carga fúngica y prevenir la propagación cerebral y la progresión potencialmente fatal de la enfermedad<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Velamiento de celdillas etmoidales y engrosamiento mucoso del infundíbulo del seno frontal con ocupación subtotal seno maxilar izquierdo.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 57 años de edad se presenta con dolor, ptosis, ausencia de visión e hipoestesia facial del lado izquierdo.

El servicio de oftalmología registra una agudeza visual de 100/20 en ojo derecho e incapacidad de percibir luz en ojo izquierdo. Se constata ptosis marcada e imposibilidad de libre excursión del globo ocular que se acompaña de dolor opresivo retrobulbar.

En la lámpara de hendidura se observa que el borde libre del párpado superior izquierdo ocupa un tercio de la córnea y ausencia de respuesta pupilar al estímulo luminoso directo e indirecto.

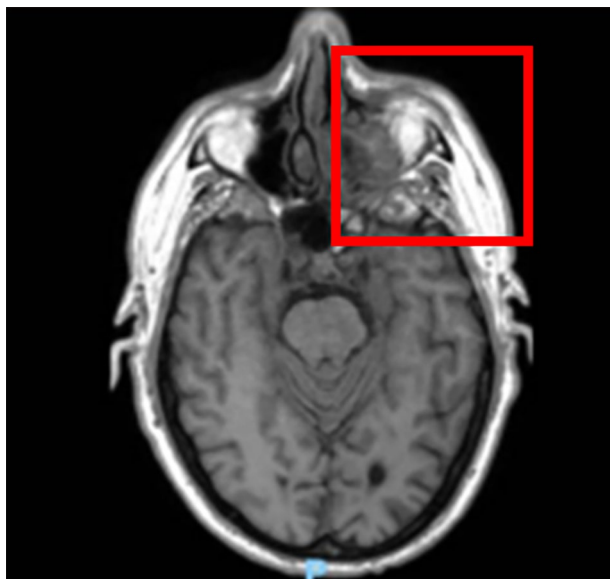
La oftalmoscopia binocular indirecta constata retinopatía diabética e hipertensiva severa.

Por las comorbilidades se traslada al paciente a un hospital polivalente (Sanatorio Allende Cerro) donde inicia tratamiento empírico endovenoso y se toman imágenes de cerebro y órbita.

La tomografía axial computarizada identifica lesión parcialmente cavitada que involucra a las celdillas etmoidales posteriores del lado izquierdo con erosión ósea, pansinusitis, compromiso de la grasa extraconal y de los músculos extraoculares.

La resonancia magnética contrastada visualiza ocupación de los senos con contenido heterogéneo que realza con contraste. Se constata proceso infiltrativo de la grasa extraconal y músculo recto inferior y medio responsables del exoftalmos que aparenta extenderse hacia el seno cavernoso (fig. 1).

Por su avance tórpido se decide endoscopia descompresiva y se obtiene material para cultivo y procesamiento histopatológico. Se arriba a diagnóstico de certeza de mucormicosis por examen directo que observa hifas y por anatomía patológica sugerente. Una vez documentada la micosis profunda se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal por 21 días a dosis de 500 mg/kg con



**Figura 2.** Grasa extraconal infiltrada con compromiso de los músculos rectos inferior y medio del ojo izquierdo.

isavuconazol de mantenimiento durante 9 días a 200 mg/kg por día.

Por buena evolución se completa esquema antifúngico endovenoso para continuar por vía oral durante 3 meses bajo seguimiento ambulatorio interdisciplinario. Oftalmológicamente a pesar de no recuperar visión mejora la motilidad palpebral (fig. 2).

## Discusión

La mucormicosis es una infección ocasionada por gérmenes saprófitos que se comportan como oportunistas en pacientes inmunocomprometidos cuyo factor predisponente más común es la diabetes mellitus (DM) que, de acuerdo con un estudio de Yohai, se presenta en un 60% de los casos seguido de la enfermedad renal crónica<sup>5</sup>.

La correlación entre DM y tal micosis potencialmente fulminante se explica según Filipa Moleiro, a la desregulación del sistema inmunológico innato y adaptativo por alteración de la función fagocítica y adecuada presentación de antígenos, por lo que infección evoluciona rápidamente con altas tasas de mortalidad<sup>6</sup>.

Yohai *et al.* informaron edema periorbitario en el 43% de sus pacientes, dolor periorbitario en el 11%, proptosis en el 64%, oftalmoplejía en el 67% y deterioro de la visión en el 65%. En el mismo estudio, el 22% de los pacientes tenía parálisis facial y el 20% tenía hipoestesia facial. En el caso reportado poseía los dos principales factores de riesgo y todas las manifestaciones informadas en el estudio del último autor, lo que categorizó entonces a ese paciente de alto riesgo y peor pronóstico<sup>7</sup>.

En la totalidad de los casos reportados coinciden que el diagnóstico precoz y la terapéutica oportuna son indispensables para la supervivencia<sup>1-2</sup>.

El diagnóstico se establece a partir de la sospecha clínico-epidemiológica, presunción imagenológica y de certeza por anátomo-patología. El abordaje en el caso mencionado, tras la fuerte sospecha clínica —coincidiendo con Şeyda Karadeniz Uğurlu— se decidió no demorar el inicio terapéutico con los antifúngicos endovenosos (de elección anfotericina B liposomal) acompañado de desbridamiento quirúrgico de las áreas necróticas tal como ese autor sometió a todos sus casos<sup>1</sup>.

## Conclusión

La mucormicosis es una infección oportunista que se da en pacientes predispuestos no solo a desarrollarla sino también a tener una peor evolución potencialmente fatal. Esto requiere de un diagnóstico oportuno y de un abordaje intensivo e interdisciplinario, como se desarrolló en el presente caso, para detener la progresión de la infección que pone en riesgo la vida del paciente.

## Referencias

1. Uğurlu ŞK, Selim S, Kopar A, Songu M. Rhino-orbital mucormycosis: clinical findings and treatment outcomes of four cases. *Turk J Ophthalmol* 2015; 45: 169-174.
2. Shatriah I, Mohd-Amin N, Tuan-Jaafar TN *et al.* Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in an immunocompetent patient: case report and

review of literature. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012; 19: 258-261.

3. Ryu BU, Laylani NAR, Davila-Siliezar P, Lee AG. Rhino-orbital mucormycosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2022; 33: 501-506.

4. Anders UM, Taylor EJ, Martel JR, Martel JB. Acute orbital apex syndrome and rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Int Med Case Rep J* 2015; 8: 93-96.

5. Saad RH, Mobarak FA. The diversity and outcome of post-covid mucormycosis: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2021; 88: 106522.

6. Moleiro AF, Cunha AM, Vilarés-Morgado R *et al.* Rhino-orbital mucormycosis after COVID-19 recovery: a case report. *Int Med Case Rep J* 2022; 15: 579-586.

7. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 3-22.

# Modificación de figuras geométricas corneales con lentes esclerales: reporte de casos

María Alessandra Cano Blaires<sup>a</sup>, María Fernanda Ortiz Cano<sup>a</sup>, Guillermo Raúl Vera-Duarte<sup>b</sup>, Myriam Blaires<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Fundación Banco de Ojos, Asunción, Paraguay.*

<sup>b</sup> *Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay.*

**Recibido:** 21 de diciembre de 2023.

**Aprobado:** 15 de febrero de 2024.

## **Autor corresponsal**

Dra. Alessandra Cano

Manuel Gondra, Asunción, Paraguay

Paraguay

+59 (598) 1175445

canoblairea@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e110-e115.

## **Resumen**

El uso de lentes esclerales no solo tiene un impacto positivo en la corrección visual sino que también funciona como un método de protección para la córnea al mantener un depósito de líquido constante. Este enfoque no contribuye solamente a mejorar la calidad visual al minimizar irregularidades superficiales, sino que también garantiza la continua hidratación de la córnea. En este trabajo se presentan 3 casos clínicos con buenos resultados ópticos y seguimiento estrecho mediante el uso de lentes esclerales. Se concluye que las lentes de contacto esclerales se posicionan como una herramienta esencial en el conjunto de opciones para abordar astigmatismos irregulares y varias afecciones corneales. Su capacidad para brindar comodidad, mejorar la calidad visual y facilitar la funcionalidad diaria de los pacientes resalta su valía en la práctica clínica oftalmológica.

**Palabras claves:** lente de contacto escleral, astigmatismos irregulares, superficie ocular.

## **Corneal geometric shape modification with scleral lenses: case report**

### **Abstract**

Scleral lens wear not only has a positive impact on visual correction, but also functions as a protective method for the cornea by maintaining a constant fluid reservoir. This approach not only contributes to improved visual quality by minimizing surface irregularities, but also ensures continued hydration of

the cornea. In this work we present 3 clinical cases, with good optical results and close follow-up, with the use of scleral lenses. As a conclusion, scleral contact lenses are positioned as an essential tool in the set of options to address irregular astigmatism and various corneal conditions. Their ability to provide comfort, improve visual quality and facilitate patients' daily functionality highlights their value in ophthalmic clinical practice.

**Keywords:** scleral contact lens, irregular astigmatism, ocular surface.

## Modificação de figuras geométricas corneanas com lentes esclerais: relato de caso

### Resumo

O uso de lentes esclerais não só tem impacto positivo na correção visual, mas também funciona como método de proteção da córnea, mantendo um reservatório constante de fluido. Esta abordagem não só contribui para melhorar a qualidade visual, minimizando as irregularidades superficiais, mas também garante a hidratação contínua da córnea. Neste trabalho são apresentados 3 casos clínicos com bons resultados ópticos e acompanhamento rigoroso através do uso de lentes esclerais. Conclui-se que as lentes de contato esclerais se posicionam como uma ferramenta essencial no conjunto de opções para tratar astigmatismos irregulares e diversas condições corneanas. Sua capacidade de proporcionar conforto, melhorar a qualidade visual e facilitar a funcionalidade diária dos pacientes destaca seu valor na prática clínica oftalmológica.

**Palavras-chave:** lente de contato escleral, astigmatismos irregulares, superfície ocular.

### Introducción

Las lentes esclerales desempeñan un papel significativo en el abordaje de pacientes afectados por astigmatismos irregulares, ya sea como consecuencia de intervenciones quirúrgicas o debido a patologías tales como el queratocono o degeneraciones marginales corneales<sup>1-2</sup>. Estos individuos, que no logran obtener una visión

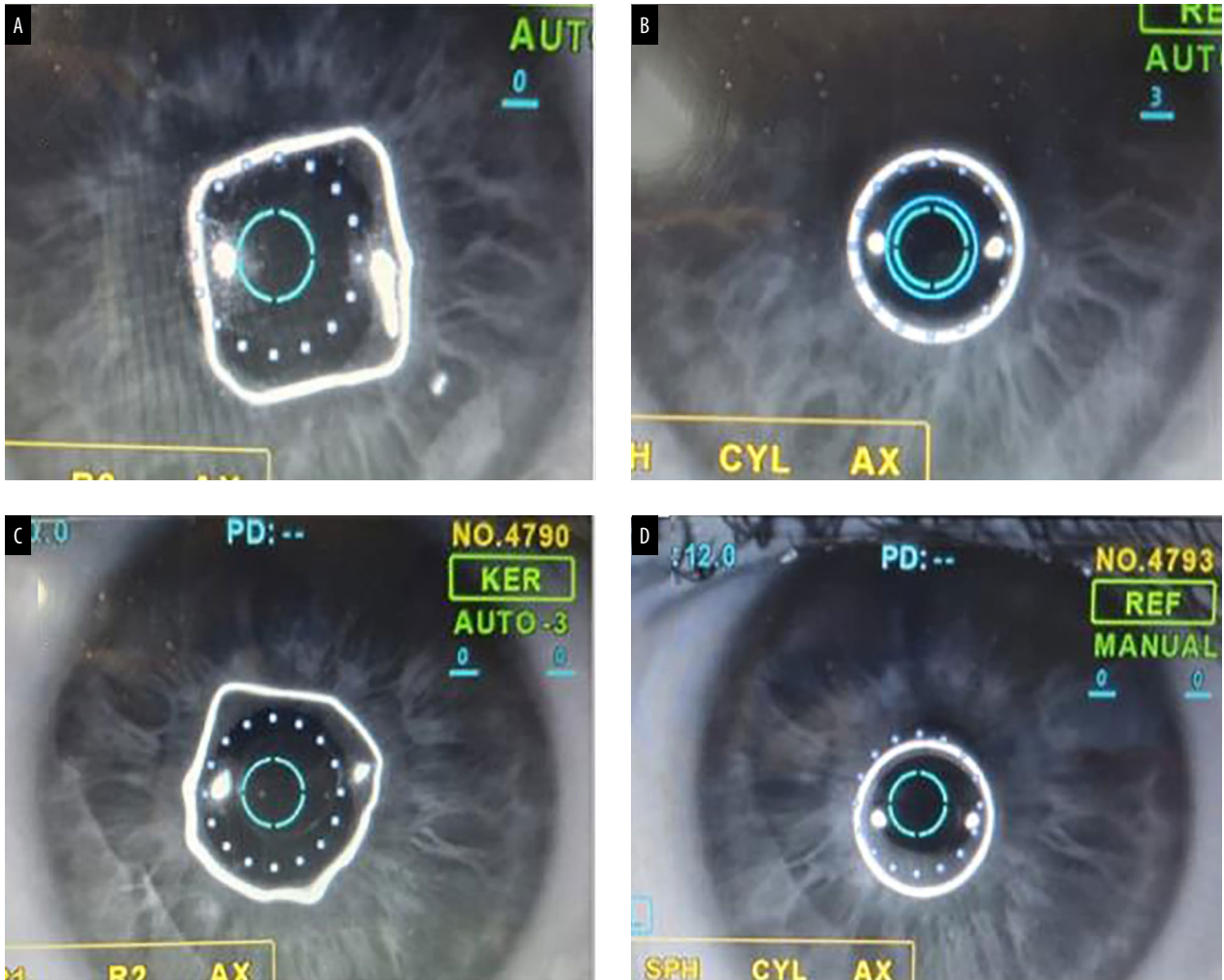
óptima y/o presentan una tolerancia deficiente con lentes de contacto rígidas gas permeables, encuentran en las lentes esclerales una alternativa eficaz que evita la necesidad de intervenciones quirúrgicas<sup>1,3</sup>.

El uso de lentes esclerales no solo constituye una opción valiosa en términos de corrección visual sino que también se erige como una medida protectora para la córnea. La presencia constante de un depósito de líquido entre la córnea y la lente no solo mitiga las irregularidades superficiales —mejorando de esta manera la calidad de la visión— sino que también asegura la hidratación sostenida de la córnea<sup>4</sup>. Este enfoque integral no solamente ofrece soluciones visuales efectivas, también contribuye al mantenimiento de la salud corneal a través de la provisión de una hidratación constante y una protección adecuada. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo ha sido revisar y reportar casos de pacientes cuyos astigmatismos irregulares fueron tratados mediante el uso de lentes esclerales, considerando para ello la modificación de figuras geométricas observadas en la córnea.

### Caso clínico 1

Paciente de sexo masculino de 55 años de edad que consultó al servicio de oftalmología debido a una disminución de la agudeza visual (AV) con corrección en ambos ojos (AO). El paciente no presentaba antecedentes médicos relevantes en relación con patologías oculares. Durante la entrevista clínica informó haberse sometido previamente a un procedimiento quirúrgico conocido como queratotomía radiada tres décadas atrás. El examen oftalmológico reveló que el paciente presentaba una AV corregida de 20/70 en AO, acompañada de un elevado grado de astigmatismo hipermetrópico. Además, se observaron cicatrices corneales dispuestas de manera radial en AO; sin embargo, no se detectaron hallazgos significativos en el resto del segmento anterior del globo ocular. Con el propósito de abordar la condición del paciente, se decidió llevar a cabo la adaptación de lentes de contacto esclerales que se caracterizaron por tener un diámetro de 15 mm y





**Figura 1.** A) Figura geométrica cuadrada irregular del OD sin lente escleral. B) Figura geométrica circular regular del OD con lente escleral colocada. C) Figura geométrica hexagonal irregular del OI sin lente escleral. D) Figura geométrica circular regular OI con lente escleral colocada.

una curvatura anterior de 7,34 en el ojo derecho (OD), con una potencia de -14,50 dioptrías (D). En el ojo izquierdo (OI) se utilizaron lentes de las mismas dimensiones con una potencia de -12,50 D. Esta adaptación logró corregir exitosamente la AV del paciente, restableciendo una AV de 20/20 en AO (fig. 1). Se utilizó un autorrefractómetro (HRK-7500A Autorefractor Keratometer, Huvitz Corp., Gunpo, Korea) con el fin de evaluar el estado refractivo de la superficie anterior de la córnea. Específicamente se midieron la refracción esférica (emotropía, miopía e hipermetropía) y la refracción cilíndrica (astigmatismo). Se empleó el mismo dispositivo para todos los pacientes.

## Caso clínico 2

Paciente masculino de 14 años al que se realizó la adaptación de lentes de contacto esclerales. Había sido diagnosticado con queratocono en el OD en grado III y en el OI en grado IV. El examen oftalmológico inicial reveló una AV sin corrección de CD a 1 metro en el OD, mientras que en el OI se registró una AV de 20/400. En el OD se encontró hipertrofia papilar, congestión conjuntival tarsal, cicatriz central inferior debido a hidrops corneal y otros hallazgos clínicos no especificados en el resto del segmento anterior. Por otro lado, en el OI se identificaron características tales como hipertrofia papilar, conges-

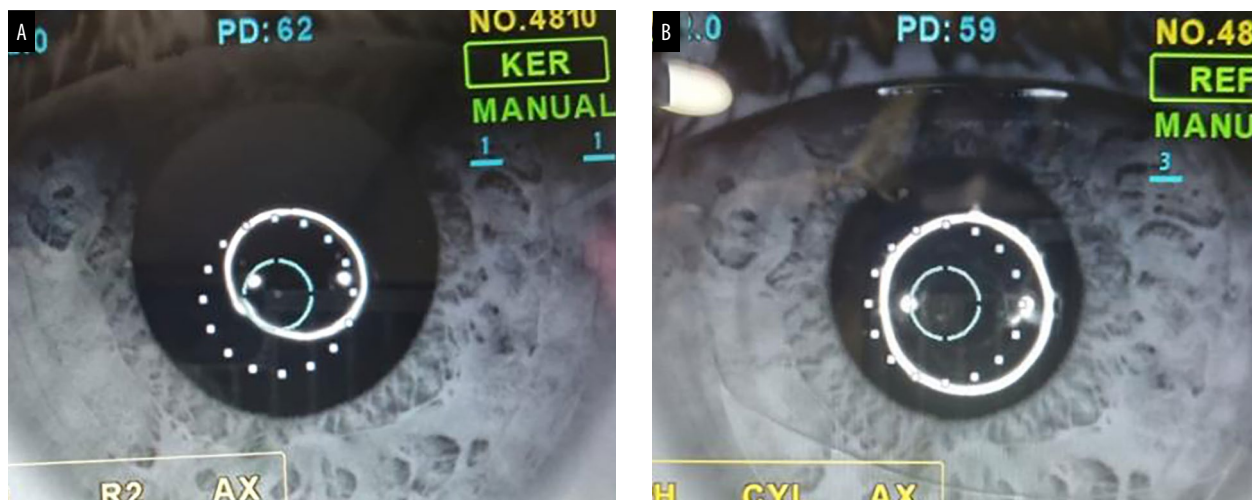


Figura 2. A) Figura geométrica elíptica irregular del OI sin lente escleral. B) Figura geométrica circular regular del OI con lente escleral.

ción conjuntival tarsal, adelgazamiento corneal paracentral, estrías de Vogt y la presencia de un anillo de Fleischer. En el resto del segmento anterior del OI no se reportaron hallazgos notables. En respuesta a esta evaluación se procedió a la adaptación de lentes de contacto esclerales con las siguientes especificaciones: para el OD se utilizó una lente con un diámetro de 15 mm y una curvatura anterior plana de 7,34, con una potencia de -5,00 D; mientras que en el OI se empleó una lente con un diámetro de 15 mm, una curvatura anterior plana de 7,03 y una potencia de -2,00 D. Esta adaptación resultó en una correcta alineación de las lentes esclerales, lo que permitió alcanzar una AV útil de 20/50 en el OD y 20/30 en el OI para el paciente (fig. 2).

### Caso clínico 3

Paciente de sexo masculino de 27 años con indicación de queratoplastia por queratocono avanzado de OI con cicatriz corneal secundario a hidrops. El examen oftalmológico inicial con una AV sin corrección del OD: 20/150 y OI: CD a 2 metros. Que con una correcta adaptación de lentes esclerales llegó a una AV del OD: 20/20 y del OI: 20/50. El OD con queratocono grado 2 por Pentacam y OI grado 4 con cicatriz corneal. La

lente escleral con características de un diámetro de 15 mm, curvatura anterior 7,33. OD: -2,00 D OI: -3,50 D.

En todos estos casos, luego de la adaptación de la lente de contacto de apoyo escleral, se realizó un seguimiento continuo. La primera revisión se llevó a cabo una semana después de la adaptación y se observó que el ojo estaba completamente tranquilo, sin presencia de enrojecimiento. Se evaluó la córnea tanto con la lente puesta como sin ella utilizando una lámpara de hendidura; se aplicó tinción con fluoresceína y se observó un tejido corneal completamente sano, sin señales de queratitis. La segunda revisión se realizó a los 15 días de la adaptación y los resultados fueron consistentes con la primera revisión. Posteriormente, se llevaron a cabo controles trimestrales, revelando hallazgos similares en cada uno de ellos.

### Discusión

El uso de lentes de contacto esclerales se erige como una alternativa innovadora y altamente efectiva para la mejora de la AV en casos de astigmatismos irregulares<sup>5</sup>. Se destaca la capacidad de las lentes esclerales para mejorar la visión en casos de diversas anomalías corneales, subrayando los beneficios de adaptar este tipo de lentes según

las necesidades individuales de cada paciente y asegurando al mismo tiempo la comodidad en su uso.

Esta tecnología no solo permite una corrección visual significativa sino que también ofrece la posibilidad de retrasar o incluso evitar la necesidad de someter al paciente a un trasplante de córnea<sup>6</sup>. Esta última consideración es especialmente relevante en el caso de pacientes jóvenes, en quienes el riesgo de rechazo del trasplante y la probabilidad de requerir de un segundo trasplante son sustancialmente más elevados.

Aunque las lentes de contacto esclerales se emplean en el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular, no deben considerarse como la primera opción terapéutica para abordar estas patologías. Se subraya la recomendación de iniciar el tratamiento con métodos convencionales, ya sea a nivel ocular o sistémico, antes de recurrir a adaptaciones de este tipo. Asimismo, es crucial señalar que el paciente puede llevar puesta la lente de apoyo escleral durante todo el día sin complicaciones, retirándola solo cada cuatro o cinco horas para la aplicación de solución salina debido al decante natural de la lente<sup>7-8</sup>.

Nuestros pacientes lograron experimentar una mejora significativa en su calidad de vida y evitar la necesidad de someterse a intervenciones invasivas como podría ser el caso de un trasplante. En nuestro trabajo subrayamos el concepto práctico de observar y evaluar las figuras geométricas que se visualizan en la córnea y cómo estas pueden regularizarse mediante el empleo óptimo de la adecuada lente escleral.

Es importante destacar que en muchos lugares, incluyendo Paraguay, la disponibilidad de tejido corneal para trasplantes es limitada. Esta escasez puede ocasionar retrasos significativos en la obtención de una córnea donante compatible, lo que afecta la calidad de vida del paciente<sup>9</sup>. Las lentes de contacto esclerales ofrecen una solución temporal valiosa, permiten a los pacientes mantener una AV adecuada y continuar con sus actividades cotidianas mientras esperan la oportunidad de un trasplante de córnea. Esta ventaja es particularmente significativa, ya que les brinda una mayor calidad de vida

durante un período crítico en su tratamiento oftalmológico.

## Conclusión

En resumen, las lentes de contacto esclerales demuestran ser una herramienta fundamental en el arsenal de opciones para el manejo de astigmatismos irregulares y otras afecciones de la córnea, tal como hemos visto en los casos del presente trabajo. Además de proporcionar mejoras visuales notables ofrecen una perspectiva esperanzadora para los pacientes, especialmente en situaciones en las que el trasplante de córnea es una necesidad inminente. Su capacidad para proporcionar comodidad, calidad visual y funcionalidad diaria a los pacientes es un testimonio de su valor en la práctica clínica oftalmológica.

## Referencias

1. Harthan JS, Shorter E. Therapeutic uses of scleral contact lenses for ocular surface disease: patient selection and special considerations. *Clin Optom* 2018; 10: 65-74.
2. Shorter E, Harthan J, Nau CB *et al.* Scleral lenses in the management of corneal irregularity and ocular surface disease. *Eye Contact Lens* 2018; 44: 372-378.
3. Palomo Rodríguez B. *Lentes de contacto esclerales y ojo seco* [tesis]. Sevilla, España: Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia, 2017. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64660/8TFG.BELEN%20PALOMO%20RODRIGUEZ.pdf;sequence=1>
4. Mariño Hidalgo O, Guerra Almaguer M, Cárdenas Díaz T *et al.* Lentes esclerales: características e indicaciones. *Rev Cubana Oftalmol* 2017; 30(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762017000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762017000100010&lng=es)
5. Sharma N, Sah R, Priyadarshini K, Titiyal JS. Contact lenses for the treatment of ocular surface diseases. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1135-1141.

6. Rosenthal P, Croteau A. Fluid-ventilated, gas-permeable scleral contact lens is an effective option for managing severe ocular surface disease and many corneal disorders that would otherwise require penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 130-134.

7. Schornack MM, Pyle J, Patel SV. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology* 2014; 121: 1398-1405.

8. Schornack MM. Scleral lenses: a literature review. *Eye Contact Lens* 2015; 41: 3-11.

9. Pérez-Pacheco AI, Pérez-Pacheco VN. Dilemas bioéticos en trasplante de córnea: su importancia en México y alrededor del mundo en 2021. *Oftalmol Clin Exp* 2022; 15: e104-e114.

# Manifestaciones oftalmológicas como primer signo de leucemia aguda: a propósito de un caso

Alejo Martínez Peterlin, Cecilia Schweitzer, Magalí Sansinanea, Laura Cardozo, Miguel Andrés Vergara, Emanuel Romero, Sofía Gómez Medina, Andrea Valeiras

*Residencia de Oftalmología, Servicio de Oftalmología, Hospital Interzonal General Agudos Prof. Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Buenos Aires, Argentina.*

**Recibido:** 28 de septiembre de 2023.

**Aprobado:** 2 de febrero de 2024.

## **Autor corresponsal**

Dr. Alejo Martínez Peterlin

HIGA Prof. Dr. R. Rossi

Calle 37, no. 183

(B1902AVG) La Plata, prov. de Buenos Aires

+54 (0221) 482-8821

alejo.martinezp@hotmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e116-e120.

## **Resumen**

Se cree que el 90% de los casos de leucemia aguda afectan al ojo en algún punto de la evolución de la enfermedad. Las manifestaciones oculares pueden ser muy variables e incluso asintomáticas. En algunas ocasiones llegan a ser de aparición previa al diagnóstico de la enfermedad, tal como el caso que se presenta.

Paciente femenina de 36 años consulta por disminución de agudeza visual de ojo derecho de dos días de evolución que comenzó como pequeñas manchas negras. Al examen oftalmológico se constata tal disminución de agudeza visual y múltiples hemorragias retinales en ambos fondos de ojos. En el laboratorio se encontró anemia, hiperleucocitosis y trombocitopenia. Se internó por el Servicio de Hematología del hospital donde se arribó al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

En la gran mayoría de los casos de leucemia aguda, la retina es el tejido más comprometido, las hemorragias retinales son la manifestación más frecuente y se ubican principalmente en el polo posterior. Se ha estudiado la relación entre los parámetros de laboratorio y las manifestaciones oftalmológicas dando resultados variables. El *screening* ocular al momento del diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad es de vital importancia debido a que los hallazgos están directamente relacionados con un peor pronóstico.

**Palabras clave:** leucemia aguda, retina, anemia, hiperleucocitosis y trombocitopenia.

## Acute leukemia's ophthalmologic manifestations as first sign of the disease: a case

### Abstract

It is believed that 90% of acute leukemia cases affect the eye at some point of the evolution of the disease. Ophthalmologic manifestations can be variable even asymptomatic and, in some cases like the presented one, previous to the diagnosis. A 36 years old woman consults with visual loss in the right eye of two days of evolution that started like "little black dots" in her visual field. In the examination we found diminution of visual acuity in the right eye and multiple retinal haemorrhages in both eyes. Anemia, hyperleucocytosis and thrombopenia were the results of the blood sample. The patient was then hospitalized by the Hematology Service in our institution, where they arrived to the acute lymphoblastic leukemia diagnosis.

The retina is the most compromised tissue by acute leukemia, being the haemorrhages their most frequent manifestation, principally at the posterior pole. It has been studied the relation between laboratory parameters and ocular findings giving variable results. Ophthalmologic screening at the moment of diagnosis and in the evolution of the disease is of vital importance because ocular findings are related with worse prognosis.

**Keywords:** acute leukemia, retina, anemia, hyperleukocytosis and thrombocytopenia.

## Manifestações oftalmológicas como primeiro sinal de leucemia aguda: relato de caso

### Resumo

Acredita-se que 90% dos casos de leucemia aguda afetam o olho em algum momento do curso da doença. As manifestações oculares podem ser muito variáveis e até assintomáticas. Em algumas ocasiões aparecem antes do diagnóstico da doença, como é o caso apresentado.

Paciente do sexo feminino, 36 anos, apresentou história de diminuição da acuidade visual no olho direito de dois dias de evolução que começou como

pequenas manchas pretas. O exame oftalmológico revelou diminuição da acuidade visual e múltiplas hemorragias retinianas em ambos os olhos. Anemia, hiperleucocitose e trombocitopenia foram encontradas em laboratório. Ele foi internado pelo serviço de hematologia do hospital onde foi diagnosticado com leucemia linfoblástica aguda.

Na grande maioria dos casos de leucemia aguda, a retina é o tecido mais comprometido, as hemorragias retinianas são a manifestação mais frequente e localizam-se principalmente no polo posterior. A relação entre parâmetros laboratoriais e manifestações oftalmológicas tem sido estudada, apresentando resultados variáveis. O rastreamento ocular no momento do diagnóstico e durante a evolução da doença é de vital importância porque os achados estão diretamente relacionados com um pior prognóstico.

**Palavras-chave:** leucemia aguda, retina, anemia, hiperleucocitose e trombocitopenia.

### Introducción

Las leucemias agudas pueden comprometer oftalmológicamente a un paciente mediante distintas vías, las que pueden dividirse en *directas*, por infiltración de células leucémicas, o *indirectas*, secundarias al compromiso sistémico de la enfermedad o del tratamiento (anemia, trombocitopenia, leucocitosis y/o inmunocompromiso)<sup>1-4</sup>. Si bien la prevalencia de afección ocular es variable entre un 24% y un 70%<sup>1-2,4-10</sup> se cree que el 90% de los casos de leucemia aguda afectan al ojo en algún punto de la evolución de la enfermedad<sup>4</sup> donde todos los tejidos oculares y perioculares pueden estar comprometidos, donde algunos casos —tal como el que se presenta— son de aparición previa al diagnóstico de la enfermedad<sup>11-13</sup>.

En este trabajo tiene el propósito de presentar el caso de una paciente de 36 años que consultó a la guardia oftalmológica del HIGA Prof. Dr. R. Rossi de La Plata por visión borrosa en ojo derecho donde se diagnosticaron hemorragias retinales secundarias a afectación hematológica asociada a leucemia linfoblástica aguda, posteriormente diagnosticada por el servicio de Hematología de nuestro hospital.





Figura 1. Oftalmoscopia binocular indirecta. En A y B se observa fondo de ojo con múltiples hemorragias redondeadas a nivel macular.

## Caso clínico

Paciente femenina de 36 años consulta disminución de agudeza visual en ojo derecho (OD) de dos días de evolución que comenzó como pequeñas manchas negras. Al interrogatorio refiere que se acompañó de astenia, febrícula y cefaleas. Ella lo refería relacionado a vacunación por COVID. Negaba antecedentes generales y como precedente ocular presentaba cirugía refractiva por miopía en ambos ojos (AO). En el examen oftalmológico se constató agudeza visual: OD: 1/10, ojo izquierdo (OI): 10/10; biomicroscopía: AO, sin particularidades. Fondo de ojos: OD: múltiples hemorragias redondeadas a nivel macular (fig. 1); OI: múltiples hemorragias de menos de 1 DD alrededor de arcadas vasculares. En el re-interrogatorio refiere que en los últimos días había tenido hematomas en los cuatro miembros ante mínimos traumatismos (fig. 2).

Se solicita interconsulta con clínica médica donde, tras pedir un laboratorio de rutina, detectan: hemoglobina 9gr/dl (anemia, valor normal: >12gr/dl), glóbulos blancos: >500.000 cel./mm<sup>3</sup> (hiperleucocitosis- VN:4100-9800 cel./mm<sup>3</sup>), LDH 1339 (aumentado); plaquetas: 26.000/dl (plaquetopenia VN: 150.000-350.000 elementos/mm<sup>3</sup>).

Se decide internación por cuadro de leucemia aguda y comienza quimioterapia con prednisona, daunorrubicina, vincristina, asparaginasa, rituximab además de metotrexato y dexametasona intratecal (protocolo GATLA). Estudios posteriores revelaron: leucemia linfoblástica aguda pro-B con translocación mll-af4 t (4 11) de alto riesgo.

Se le dio el alta al cabo de 3 meses con seguimiento periódico y a la espera de trasplante de médula ósea. Luego de dos meses sufrió una recaída de su enfermedad y requirió nueva internación. Presentó nuevos sangrados retinales, predominantemente en la macula de ojo izquierdo. Luego de distintas complicaciones a causa de su enfermedad de base, se produjo el óbito de la paciente.

## Discusión

Las leucemias agudas, ya sean de origen mielóide o linfóide, pueden afectar los ojos de los pacientes de varias maneras: por ejemplo, por la infiltración de células leucémicas de manera directa, pero también como consecuencia del impacto sistémico de la enfermedad o su tratamiento (como anemia, trombocitopenia, leucocitosis o inmunocompromiso)<sup>1-3</sup>. Las manifestacio-



**Figura 2.** Hematomas visibles en los miembros periféricos. A) Gran extensión en antebrazo. B) Múltiples hematomas en muslos y piernas.

nes oculares pueden variar ampliamente e incluso pueden ser asintomáticas debido a la posibilidad de que todos los tejidos oculares y periorbitales estén comprometidos<sup>13</sup>. En algunos casos, como el que se presenta, estas manifestaciones pueden aparecer antes del diagnóstico de la enfermedad<sup>12</sup>.

En la gran mayoría de los casos la retina es el tejido más comprometido y las hemorragias retinales son la manifestación más frecuente, ubicándose principalmente en el polo posterior<sup>1, 4-5, 11</sup>. Éstas pueden estar en la capa de fibras (hemorragias en llama), en la retina profunda (hemorragias en punto o mancha) y hemorragias de centro blanco o manchas de Roth<sup>14</sup>. Las dos últimas fueron halladas en nuestra paciente. Otras manifestaciones del fondo de ojo en pacientes con leucemia son los llamados exudados algodonosos, la epitelopatía pigmentaria en piel de leopardo<sup>15-16</sup>, la vasculitis retinal<sup>17</sup>, el desprendimiento de retina seroso<sup>18-19</sup> y la extensión de las hemorragias retinales hacia la cavidad vítrea o espacio subretinal. En conjunto, las hemorragias y los exudados, se conocen bajo el nombre de “retinopatía leucémica”, presente entre un 42% y un 49% de los pacientes<sup>7, 14, 17, 20</sup>.

La fisiopatología de las hemorragias no es muy bien comprendida hasta el momento y se plantean distintos mecanismos que involucran a la anemia,

la hiperviscosidad por elevados recuentos celulares o por procesos de agregación/coagulación intravascular<sup>7, 14, 20</sup>. Se ha estudiado la relación entre los parámetros de laboratorio y las manifestaciones oftalmológicas dando resultados variables. Reddy y colaboradores refieren que existe una alta correlación entre el elevado recuento de glóbulos blancos y las hemorragias intrarretinales y las manchas de Roth en pacientes con leucemia mieloide aguda<sup>14</sup>, no así una relación estadísticamente significativa en la leucemia linfoblástica aguda como la de nuestra paciente, donde las tres afecciones principales estaban presentes (anemia, leucocitosis y trombocitopenia) lo que imposibilitaba establecer con certeza cual llevó a las hemorragias.

El *screening* ocular al momento del diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad es de vital importancia debido a que los hallazgos están directamente relacionados con un peor pronóstico. Ohkoshi y colaboradores tuvieron como resultado una supervivencia a 5 años de 21,4% en aquellos pacientes pediátricos con hallazgos en fondo de ojo, y de 45,7% en aquellos con fondo de ojo normal<sup>21</sup>. Otros factores de riesgo encontrados que modificaban la supervivencia fueron la afectación de sistema nervioso central y la recaída de invasión de médula ósea<sup>21</sup>.



## Conclusión

Las leucemias agudas pueden presentarse con signo-sintomatología oftalmológica incluso antes de su diagnóstico y es indispensable que el profesional tenga un alto índice de sospecha para iniciar la mecánica necesaria. Además, no solo al momento del diagnóstico se debería realizar el examen ocular sino en toda la evolución de su enfermedad por su relación con el pronóstico de vida.

## Referencias

1. Hafeez MU, Ali MH, Najib N *et al.* Ophthalmic manifestations of acute leukemia. *Cureus* 2019; 11: e3837.
2. Bitirgen G, Belviranli S, Caliskan U *et al.* Ophthalmic manifestations in recently diagnosed childhood leukemia. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 88-91.
3. Soman S, Kasturi N, Srinivasan R, Vinod KV. Ocular manifestations in leukemias and their correlation with hematologic parameters at a tertiary care setting in South India. *Ophthalmol Retina* 2018; 2: 17-23.
4. Ilo OT, Adenekan AO, Alabi AS *et al.* Ocular manifestations of leukaemia: a teaching hospital experience. *Niger Postgrad Med J* 2019; 26: 205-210.
5. Reddy SC, Jackson N, Menon BS. Ocular involvement in leukemia: a study of 288 cases. *Ophthalmologica* 2003; 217: 441-445.
6. Abu el-Asrar AM, al-Momen AK, Kangave D, Harakati MS. Prognostic importance of retinopathy in acute leukemia. *Doc Ophthalmol* 1995; 91: 273-281.
7. Abu el-Asrar AM, al-Momen AK, Kangave D *et al.* Correlation of fundus lesions and hematologic findings in leukemic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6: 167-172.
8. Khadka D, Sharma AK, Shrestha JK *et al.* Ocular manifestations of childhood acute leukemia in a tertiary level eye centre of Kathmandu, Nepal. *Nepal J Ophthalmol* 2014; 6: 197-204.
9. Mendonca C de Q, Freire MV, Viana SS *et al.* Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: A five-year cohort study of pediatric patients. *Leuk Res* 2019; 76: 24-28.
10. Badeeb O, Tashkandi I, Omar A *et al.* Ocular leukemia in King Abdulaziz University Hospital, Jeddah. *Ann Saudi Med* 1995; 15: 222-226.
11. Russo V, Scott IU, Querques G *et al.* Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 619-623.
12. Eze BI, Ibegbulam GO, Ocheni S. Ophthalmic manifestations of leukemia in a tertiary hospital population of adult Nigerian Africans. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010; 17: 325-329.
13. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukemia. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 700-703.
14. Reddy SC, Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 81-85.
15. Robert MPA, Faure C, Reman O, Miocque S. Leopard spot retinopathy: an early clinical marker of leukaemia recurrence? *Ann Hematol* 2008; 87: 927-929.
16. Talcott KE, Garg RJ, Garg SJ. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27: 545-551.
17. Ksiaz I, Kechida M, Zina S *et al.* Acute lymphoblastic leukemia relapse presenting as retinal vasculitis. *Clin Case Rep* 2020; 8: 1467-1471.
18. Lee CM, Hwang YS. Hemorrhagic retinal detachment in acute promyelocytic leukemia. *Taiwan J Ophthalmol* 2013; 3: 123-125.
19. Stewart MW, Gitter KA, Cohen G. Acute leukemia presenting as a unilateral exudative retinal detachment. *Retina* 1989; 9: 110-114.
20. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S *et al.* Leukemic retinopathy: relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology* 1989; 96: 860-864.
21. Ohkoshi K, Tsiaras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 651-655.

# Heridas palpebrales complejas: reporte de casos

María Alejandra Gómez<sup>a-b</sup>, Juan Aguirre<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Consultorio Oftalmológico Dra. Alejandra Gómez*

<sup>b</sup> *Hospital Ángel Cruz Padilla, San Miguel de Tucumán, Argentina.*

---

**Recibido:** 7 de septiembre de 2023.

**Aprobado:** 15 de febrero de 2024.

## Contacto

Dra. María Alejandra Gómez  
Hospital Angel Cruz Padilla  
Alberdi 550  
(4000) San Miguel de Tucumán, Argentina  
m.alejandragomez@hotmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)  
2024; 17(1): e121-e127.

## Resumen

Una de las funciones principales de los anexos oculares es la protección del globo ocular que, debido a su ubicación anatómica, están frecuentemente expuestos a traumatismos y cuya resolución representa un desafío terapéutico de manejo generalmente quirúrgico. Se presentan 3 casos de pacientes con diagnóstico de trauma palpebral severo que fueron atendidos y recibieron tratamiento quirúrgico con evolución satisfactoria. El reporte de estos casos nos aporta evidencias de práctica clínica para permitir un mejor manejo en el diagnóstico y tratamiento de los traumas palpebrales severos. **Palabras clave:** trauma ocular, trauma palpebral, oculoplastia.

## Complex palpebral injuries: case reports

### Abstract

One of the main functions of the ocular adnexa is the protection of the eyeball and due to their anatomical location they are frequently exposed to trauma, the resolution of which represents a therapeutic challenge that is generally managed surgically. We present 3 cases of patients with a diagnosis of severe palpebral trauma who were treated and received surgical treatment with satisfactory evolution. The report of these cases provides us with evidence of clinical practice, to allow a better management in the diagnosis and treatment of severe palpebral trauma.

**Keywords:** ocular trauma, lid trauma, oculoplastic.

## Feridas palpebrais complexas: relato de caso

### Resumo

Uma das principais funções dos anexos oculares é a proteção do globo ocular que, devido à sua localização anatômica, está frequentemente exposto a traumas e cuja resolução representa um desafio terapêutico do manejo geralmente cirúrgico. São apresentados três casos de pacientes com diagnóstico de trauma palpebral grave que foram tratados e receberam tratamento cirúrgico com evolução satisfatória. O relato desses casos nos fornece evidências da prática clínica que permitem melhor manejo no diagnóstico e tratamento do trauma palpebral grave.

**Palavras-chave:** trauma ocular, trauma palpebral, oculoplastia.

### Introducción

Aunque recientemente se publicó un trabajo sobre traumas oculares en una región del Litoral argentino<sup>1</sup>, hay pocos estudios que han abordado aspectos epidemiológicos de los traumatismos oftálmicos en nuestro país. En base a informes internacionales, podemos estimar que la incidencia de traumatismos oculares en pacientes adultos es de 38/100.000 por año<sup>2-4</sup>. También podemos estimar que en general las lesiones en los párpados constituyen aproximadamente el 8% de los traumatismos, las lesiones en la órbita aproximadamente el 8%, mientras que el 5% corresponde a las alteraciones de las vías lagrimales<sup>5-6</sup>.

Aproximadamente el 44% de los traumatismos palpebrales están relacionados con lesión en el globo ocular (incluidas contusiones) y en general el párpado superior se lesiona con más frecuencia que el inferior<sup>6-7</sup>. El margen del párpado puede verse afectado en aproximadamente el 24% de los traumatismos y hasta en el 16% de los casos las vías de drenaje lagrimal pueden estar dañadas<sup>6</sup>. Si bien también ocurre en niños, los más frecuentemente afectados por traumatismos en los párpados son los hombres adultos<sup>4, 6</sup>.

Alrededor del 70% de las lesiones de las vías lagrimales representan una lesión del canalículo,

mientras que las lesiones del saco lagrimal son menos frecuentes (20%) y la injuria del conducto nasolagrimal es aun menos común (10%)<sup>4, 7-8</sup>. Esporádicamente se encuentran lesiones en ambos canalículos simultáneamente, en aproximadamente el 12% de los casos<sup>7-8</sup>. El objetivo de este trabajo es describir aspectos diagnóstico-terapéuticos en casos de traumas palpebrales que requirieron resolución quirúrgica.

### Casos clínicos

A continuación se presentarán tres casos cuyo denominador común fue haber padecido un trauma ocular con afectación palpebral.

#### Caso 1

Paciente de sexo masculino, 43 años, ingresa por guardia por accidente con disco de la amoladora en ojo derecho (OD). Paciente lúcido, vigil, buenos parámetros vitales. En su examen oftalmológico se observó una herida de bordes anfractuados de espesor completo desde región interna del párpado superior con avulsión que llegó hasta reborde superior temporal de la ceja de ojo derecho (figs. 1 y 2). Tal herida se acompañó de lesión corneal de espesor completo desde hora 11 a hora 4, atalamia e hipema (fig. 3).

La agudeza visual en ese ojo era de percepción luz con regular proyección luminosa. En ojo izquierdo (OI) tenía visión de 10/10.

Se solicitó tomografía computada (TC) de órbita donde no se evidenció lesión ósea ni cuerpo extraño orbitario (fig. 4).

Mediante sedación farmacológica se hizo una *toilette* de la herida y se procedió a reparar la córnea. Una vez que se constató que no había Seidel (fig. 5), se realizó infiltración local de lidocaína con epinefrina en la herida palpebral y se hizo limpieza profunda con desbridamiento de tejido necrosado. Se suturó por planos la herida palpebral (fig. 6). Se administró antibiótico intravenoso de amplio espectro en quirófano.

El paciente fue dado de alta con amoxicilina con ácido clavulánico por vía oral y tratamiento



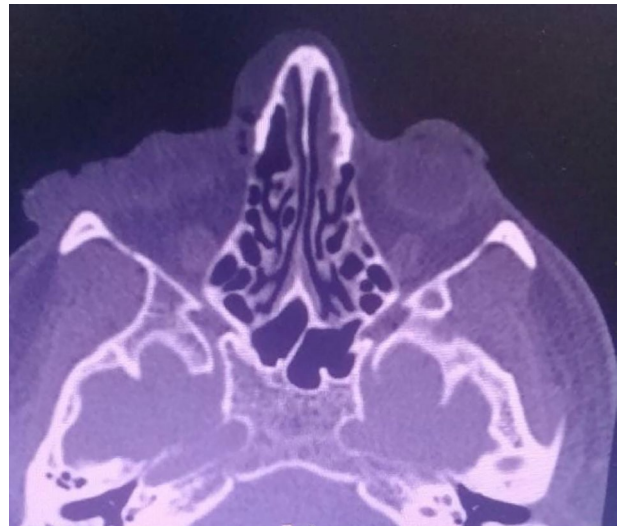
**Figura 1.** Traumatismo con disco de amoladora. Presenta herida palpebral compleja, herida corneal perforante lineal de hora 11 a hora 5, hipema traumático e hipotalamia.



**Figura 2.** Herida palpebral compleja con avulsión de párpado superior y herida corneal perforante.



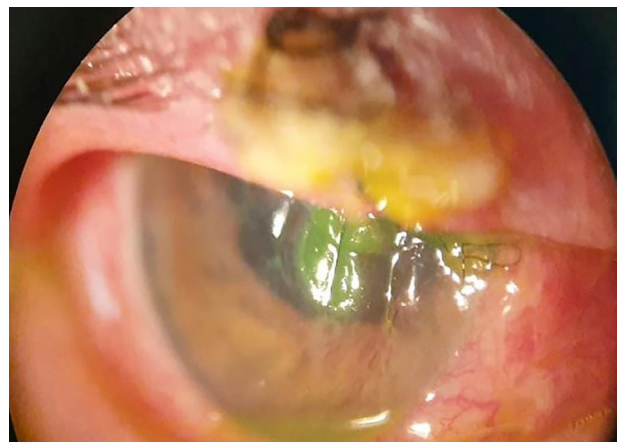
**Figura 3.** Avulsión de párpado superior con herida compleja más herida perforante corneal de ojo derecho.



**Figura 4.** Tomografía de órbita sin lesión ósea, ausencia de cuerpo extraño orbitario, con pérdida de estructura del globo ocular derecho.



**Figura 5.** Posquirúrgico de 48 horas con adecuado cierre palpebral espontáneo.



**Figura 6.** Biomicroscopía de herida corneal suturada, sin seidel, con cámara anterior formada.





**Figura 7.** Paciente posquirúrgico a 30 días de la reparación corneal y palpebral, secundario a traumatismo con disco de la amoladora. Se observa retracción con cicatriz hipertrófica.



**Figura 8.** A los 90 días de reparación de herida palpebral compleja y reparación corneal de ojo derecho.

tópico con atropina, ciclopentolato, antibióticos fortificados y acetato de prednisolona.

A la semana el paciente presentaba el párpado en posición con ligera ptosis, la agudeza visual permanecía siendo luz con buena proyección luminosa (fig. 7).

A los 30 días se constató ligera retracción de la herida, motivo por el cual se aplicó inyección perilesional de triamcinolona 40 mg/ml.

A los 3 meses el paciente presentó buena función palpebral y se comenzaron a evaluar estrategias terapéuticas para mejorar su agudeza visual (fig. 8).

### **Caso 2**

Paciente de sexo masculino de 36 años, ingresó por guardia por accidente de tránsito. Al examen oftalmológico presentaba avulsión de párpado inferior del OI, con laceración canalicular (fig. 9). La agudeza visual era de 10/10 y tenía la motilidad ocular conservada.

Bajo sedación farmacológica se realizó infiltración local con lidocaína con epinefrina, *toilette* de la herida. Se reparó la vía lagrimal y el anclado del canto interno con nylon 5.0. Se dio alta hospitalaria con amoxicilina con ácido clavulánico por vía oral y tratamiento tópico con ciprofloxacina con dexametasona.

A la semana el paciente presentaba párpado inferior en posición, sin epífora. Se retiraron los puntos de piel (fig. 10). Al mes se retiró el segmento de silicona y se dio de alta al paciente (fig. 11).

### **Caso 3**

Se recibe interconsulta de guardia a una paciente de sexo femenino de 40 años con antecedente de accidente en motocicleta. Al examen externo presentaba *scalp* y herida compleja de párpado izquierdo, evaluado y suturado previamente en el servicio de neurocirugía (fig. 12).

La paciente estaba consciente pero con fractura de miembro inferior, por lo que se realizó el examen en su lecho, en la habitación del nosocomio.

Su agudeza visual era de cuenta dedos a 1 metro, reflejos pupilares y motilidad conservada.

Se realizó TC de órbita donde no evidenció lesión ósea. En el momento de realizar la *toilette* de la zona lesionada, se evidenció que había demasiada asimetría para reparar el párpado, motivo por el que en quirófano y bajo sedación farmacológica se procedió a retirar los puntos que tenía (fig. 13) y suturar todo nuevamente por planos. Luego de esto se constató que no había pérdida de sustancia (fig. 14). La paciente quedó internada con antibioticoterapia sistémica y continuó su tratamiento traumatológico.



**Figura 9.** Paciente con politraumatismo. Avulsión de párpado inferior de ojo izquierdo y lesión de vía lagrimal.



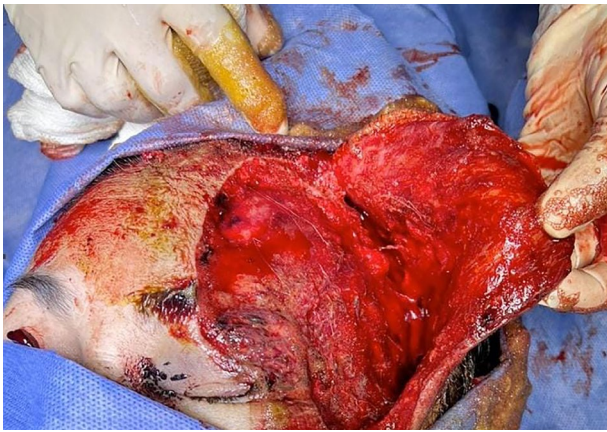
**Figura 10.** Paciente a los 10 días de reparación de vía lagrimal y anclado de párpado inferior a periostio.



**Figura 11.** Paciente que cursa 45 días de reparación de vía lagrimal y avulsión traumática de párpado inferior de ojo izquierdo.



**Figura 12.** Scalp secundario a accidente de tránsito, suturado. Impresiona la pérdida de sustancia.



**Figura 13.** Reparación realizada que expone planos profundos.



**Figura 14.** Fotografía donde se observa paciente con scalp reparada por planos, al aproximar planos profundos se constató ausencia de pérdida de sustancia.



## Discusión

En esta serie se describieron tres casos de accidentes con afectación ocular y particularmente palpebral, que requirieron de un manejo interdisciplinario de urgencia y de un tratamiento quirúrgico oftalmológico. Estas son situaciones potencialmente frecuentes y en nuestros casos dos personas tuvieron accidentes de tránsito y otra con una tarea laboral. Es importante tener en cuenta que ante cualquier trauma ocular, la confección de una historia clínica completa, incluyendo antecedentes personales, causa detallada del trauma y su tiempo de evolución, resulta fundamental para la toma de decisión de los posteriores pasos a seguir. Además, desde el punto de vista oftalmológico es necesario realizar un examen ocular exhaustivo para precisar la agudeza visual de forma inicial y explorar la herida, independientemente del ámbito dónde se encuentre el paciente, que muchas veces es durante su internación. También es imprescindible tomar una radiografía de órbita en posición anteroposterior y lateral y puede ser de mucha utilidad la ecografía ocular, pero dependiendo del estado del globo ocular ya que esto puede ser una limitación. Estos medios permiten descartar la presencia de cuerpo extraño intraocular, intraorbitario o fracturas de la órbita, que tan frecuentemente se asocian a los traumas. Una vez descartadas estas entidades y considerando el estado general del paciente y otras prioridades que puedan resultar vitales, se puede realizar la reconstrucción quirúrgica de las heridas<sup>6</sup>.

Independientemente de considerar y cuidar todos los aspectos órbita-oculares en el contexto del paciente con trauma, debemos poner énfasis en la relevancia de evaluar y si fuera necesario reparar y restaurar los párpados. El funcionamiento adecuado de los párpados es necesario para mantener los ojos sanos, por los pacientes con cáncer o con lesiones traumáticas en los párpados necesitan una atención especial para preservar no sólo la estética de los párpados sino también su función<sup>6,9</sup>. Para esto, la oculoplástica cubre una amplia gama de lesiones de diversas estructuras anatómicas diferentes<sup>9</sup>. En el manejo inicial, claramente lo principal será la estabiliza-

ción del paciente y cuidar los aspectos que puedan comprometer su vida. Superado este paso, antes de evaluar las lesiones palpebrales se debe descartar la presencia de lesión ocular a globo abierto y/o cuerpo extraño intraocular, esto se debe a la alta proporción de lesiones oculares a globo abierto en pacientes con heridas palpebrales<sup>4,6</sup>. Posteriormente, siempre es importante realizar una buena *toilette* y desbridamiento de tejido necrótico, al igual que es fundamental el tratamiento antibiótico.

En relación con la reparación, debe realizarse por planos, ya que las lesiones por avulsión de párpado requieren de una cuidadosa sutura por planos donde se comienza con el cierre profundo de los tendones cantales. En el caso de las heridas palpebrales incisivas con afcción del borde libre que involucran el sistema canalicular, siempre requieren de reparación<sup>9</sup>.

Un diagnóstico cuidadoso podrá devenir en la necesidad de establecer una solución quirúrgica que deberá ser correctamente realizada, ya sea exclusivamente dirigida por un oftalmólogo general, un oftalmólogo especializado en cuestiones oculoplásticas preferentemente y de acuerdo a su disponibilidad en la región, o por todo el equipo multidisciplinario en el caso de lesiones más complejas. Todo lo anterior es la clave para un buen resultado funcional y estético. Asimismo, es muy importante un adecuado seguimiento para prevenir futuras complicaciones tardías. Finalmente, ante estos casos es relevante que el oftalmólogo se plantee los diagnósticos básicos y que considere las posibilidades terapéuticas disponibles en su ámbito de trabajo. Porque también deberá considerar y decidir si tiene los medios y si está capacitado para la resolución del trauma o deberá enviar al paciente a un centro especializado y de mayor complejidad.

## Conclusión

Los traumas oculares que involucran lesiones palpebrales involucran un factor extra de complejidad que debe tenerse en cuenta a la hora de establecer su manejo terapéutico, el que frecuentemente es quirúrgico, como se observó en los

casos presentados. Se puede necesitar un equipo interdisciplinario para que el oftalmólogo pueda delegar aspectos del cuidado vital del paciente y se concentre en la resolución del cuadro ocular en general y de la restauración anatómo-funcional del párpado en particular. Aunque a veces una lesión palpebral parezca simple, de su correcto manejo dependerá la futura salud del globo ocular.

## Referencias

1. Frías AML, Buffa BR, Pagella FD *et al.* Estudio epidemiológico de traumatología ocular en Paraná, Entre Ríos, Argentina. *Oftalmol Clin Exp* 2023; 16: e376-e383.
2. Kwon JW, Choi MY, Bae JM. Incidence and seasonality of major ocular trauma: a nationwide population-based study. *Sci Rep* 2020; 10: 10020.
3. Belmonte-Grau M, Garrido-Ceca G, Marticorena-Álvarez P. Ocular trauma in an urban Spanish population: epidemiology and visual outcome. *Int J Ophthalmol* 2021; 14: 1327-1333.
4. Tomaiuolo M, Woreta FA, IRIS® Registry Analytic Center Consortium *et al.* Open-globe injury repairs in the American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry 2014-2018: incidence, risk factors, and visual outcomes. *Ophthalmology* 2023; 130: 812-821.
5. Sahraravand A, Haavisto AK, Holopainen JM, Leivo T. Ocular trauma in the Finnish elderly: Helsinki Ocular Trauma Study. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: 616-622.
6. Ko AC, Satterfield KR, Korn BS, Kikkawa DO. Eyelid and periorbital soft tissue trauma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2021; 33: 317-328.
7. Cade KL, Taneja K, Jensen A, Rajaii F. Incidence, characteristics, and cost of eyelid lacerations in the United States from 2006 to 2014. *Ophthalmol Ther* 2023; 12: 263-279.
8. Ali MJ, Paulsen F. Human lacrimal drainage system reconstruction, recanalization, and regeneration. *Curr Eye Res* 2020; 45: 241-252.
9. Kopecký A, Němčanský J. Trauma in oculoplastic surgery: a review. *Cesk Slov Ophthalmol* 2020; 76: 103-110.



# Retroiridian anterior vitrectomy: a novel technique for the removal of late cortical remnants located in the posterior segment for anterior segment surgeons

Andrés Germán Alza

*Clínica Privada de Ojos Dr. Enrique Alza, La Plata, Argentina*

---

**Received:** January 29th, 2024.

**Approved:** February 24th, 2024.

## **Corresponding author**

Dr. Andrés Germán Alza

Clínica Privada de Ojos Dr. Enrique Alza

Calle 12, nro. 662

(1900) La Plata, provincia de Buenos Aires

Argentina

+ 54 9 221 4219682

andresalza@hotmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e128-e133.

## **Abstract**

We present a novel surgical technique for the aspiration of late cortical remnants in pseudophakic patients with posterior capsule rupture that are located on the anterior hyaloid visible with pupil dilation. The technique, called retroiridian anterior vitrectomy, consists of the insertion of an anterior vitrectomy tip through a peripheral iridectomy —behind the iris— to aspirate the cortical remnants. To maintain the anterior chamber formed during surgery, an irrigation line is used. This technique offers a number of advantages over other techniques, such as its lower invasiveness, greater speed, and less need for equipment, as well as being easy to perform for any anterior segment surgeon.

**Keywords:** posterior capsule rupture, cataract surgery, retained lens, anterior vitrectomy, retroiridian anterior vitrectomy.

## **Vitrectomía anterior retroiridiana: una técnica novedosa para la remoción de restos corticales tardíos localizados en el segmento posterior para cirujanos de segmento anterior**

### **Resumen**

Presentamos una novedosa técnica quirúrgica para la aspiración de remanentes corticales tardíos en pacientes pseudofáquicos con rotura de la cápsula posterior que se localizan en la hialoides anterior visibles con dilatación pupilar. La técnica, denominada vitrectomía anterior retroiridiana, consiste



**Figure 1.** Color fundus photography of the right eye shows diabetic retinopathy with microaneurysms and/or microhemorrhages associated with white exudates.

en la inserción de una punta de vitrectomía anterior a través de una iridectomía periférica —por detrás del iris— para aspirar los restos corticales. Para mantener la cámara anterior formada durante la cirugía se utiliza una línea de irrigación.

Esta técnica ofrece una serie de ventajas sobre otras: menor invasión, mayor rapidez y menor necesidad de equipamiento, además de ser fácil de realizar para cualquier cirujano de segmento anterior.

**Palabras clave:** ruptura de cápsula posterior, cirugía de cataratas, retención de restos de cristalino, vitrectomía anterior, vitrectomía retroiridiana.

## **Vitrectomía anterior retroiridiana: una nova técnica para remoção de detritos corticais tardios localizados no segmento posterior para cirurgões do segmento anterior**

### **Resumo**

Apresentamos uma nova técnica cirúrgica para aspiração de remanescentes corticais tardios em pacien-

tes pseudofácicos com ruptura da cápsula posterior localizada no hialóide anterior visível com dilatação pupilar. A técnica, chamada vitrectomia anterior retroiridiana, envolve a inserção de uma ponta de vitrectomia anterior através de uma iridectomia periférica – atrás da íris – para aspirar detritos corticais. Uma linha de irrigação é usada para manter a câmara anterior formada durante a cirurgia.

Essa técnica oferece uma série de vantagens em relação às demais: menor invasão, maior rapidez e menor necessidade de equipamentos, além de ser de fácil execução para qualquer cirurgião do segmento anterior.

**Palavras-chave:** ruptura de cápsula posterior, cirurgia de catarata, retenção de remanescente de cristalino, vitrectomia anterior, vitrectomia retroiridiana.

## **Introduction**

Briefly, one of the complications that can occur during cataract surgery is posterior capsular rupture and migration of debris into the fundus<sup>1</sup>. Its resolution represents a therapeutic challenge that, as we will see in this work, can be solved by a retroiridian anterior vitrectomy.

## **Case**

We present the case of a 75-year-old adult patient with a history of diabetic retinopathy (Figs. 1-2) and bilateral neovascular glaucoma, who underwent surgery for a posterior polar cataract in his right eye (RE) (Fig. 3) at our center one month ago. The surgery was complicated by posterior capsule rupture of the crystalline lens and migration of a cortical remnant to the level of the anterior hyaloid, behind the intraocular lens (IOL) placed in the sulcus, visible with pupil dilation. The patient underwent retroiridian anterior vitrectomy, a novel surgical technique that is safe and effective for the removal of late cortical remnants located in the posterior segment, supported on the anterior hyaloid, and designed specifically for anterior segment surgeons.

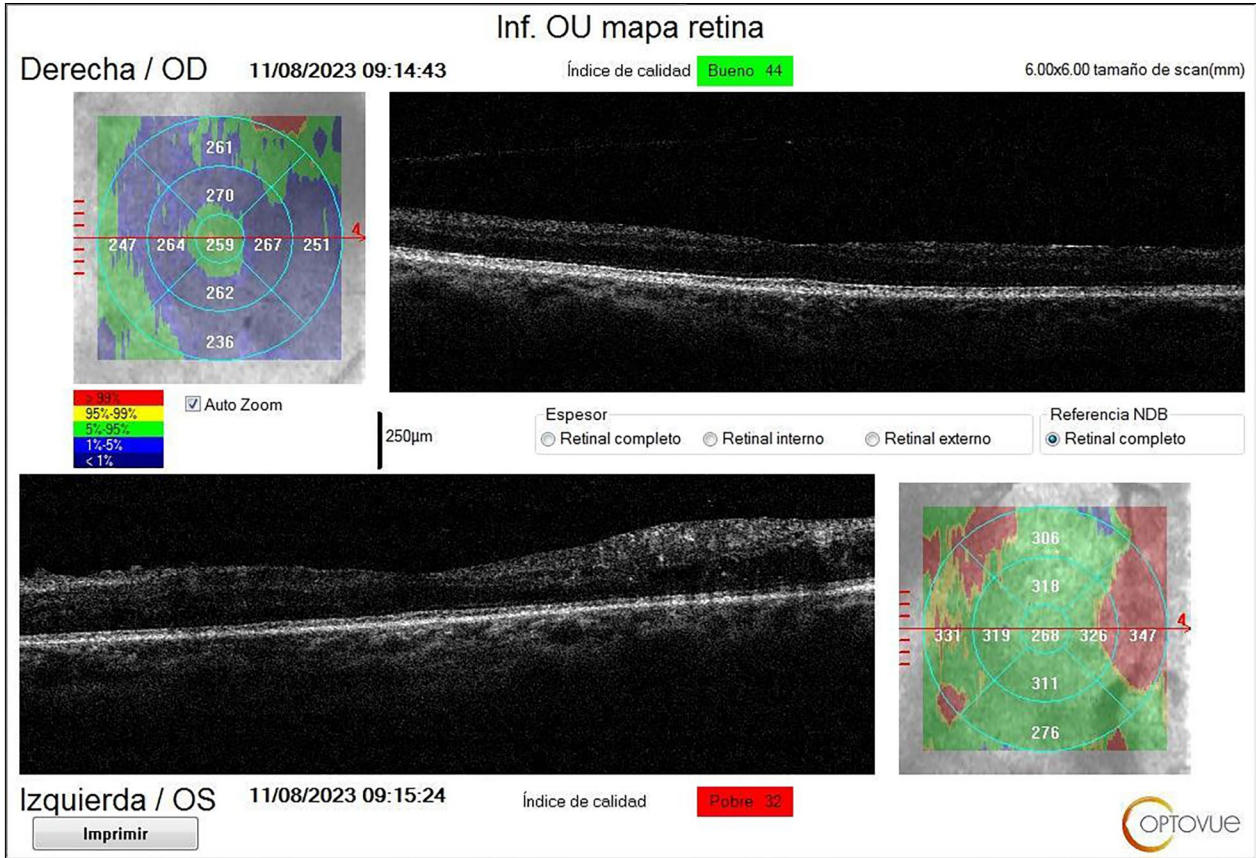


Figure 2. Posterior segment optical coherence tomography scan showcasing diabetic retinopathy features.

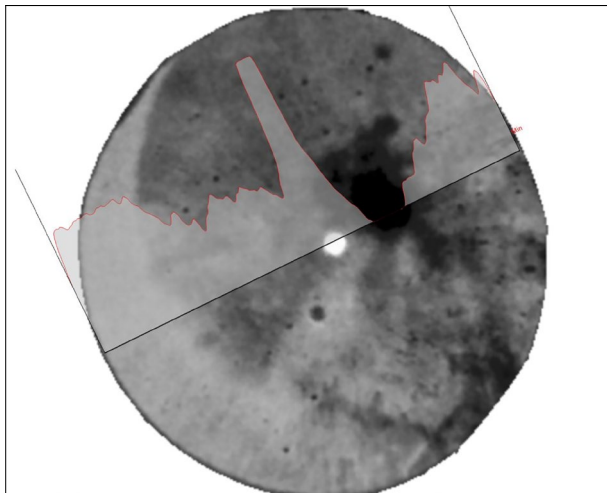


Figure 3. Scheimpflug camera image of the right eye with digital retroillumination, revealing a posterior polar cataract.

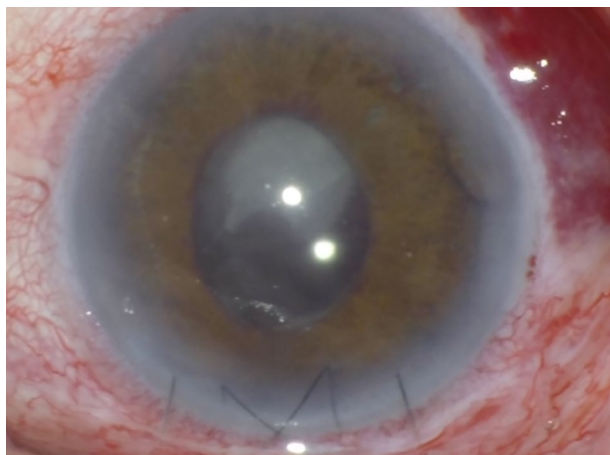
### Surgical technique

#### Preparation

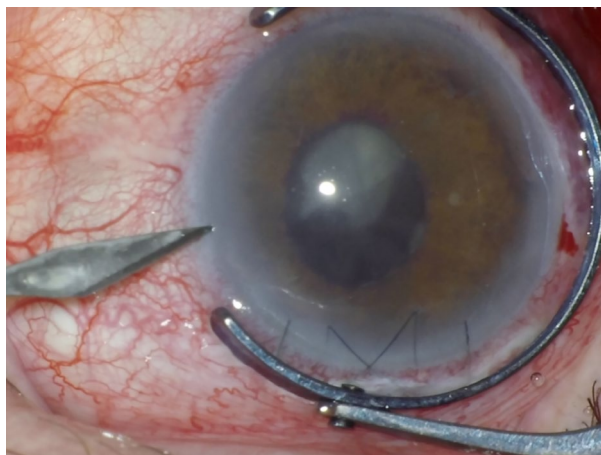
- A drop of 5% phenylephrine combined with 0.5% tropicamide was applied to the inferior conjunctival sac every 15 minutes, starting 2 hours before surgery (Fig. 4).
- Sub-Tenon's anesthesia was applied with a 19G curved Stevens cannula loaded with a mixture of 0.75 ml of 1% lidocaine and 0.75 ml of 0.5% bupivacaine, both preservative-free.

#### Incision

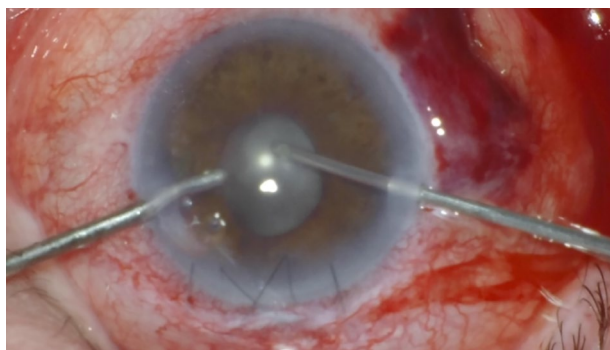
- The surgery was started by making two pre-existing incisions: one main incision at 0° and one secondary incision at 180°, both with a 15° stab knife (Fig. 5).



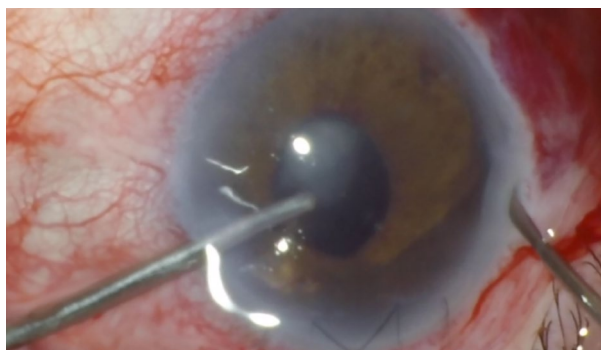
**Figure 4.** A drop of 5% phenylephrine combined with 0.5% tropicamide was applied to the inferior conjunctival sac every 15 minutes, starting 2 hours before surgery.



**Figure 5.** Surgery was started by making two pre-existing incisions: one main incision at 0° and one secondary incision at 180°, both with a 15° stab knife.



**Figure 6.** A 20G anterior vitrectomy tip was used through the main incision. With the left hand, an irrigation line was placed through the secondary incision to maintain the shape of the anterior chamber.



**Figure 7.** Tip of the vitrectomy was advanced to the extreme periphery, where a small iridectomy was performed. This iridectomy was used as a pathway to access the anterior hyaloid by traversing the zonules and positioning itself just behind the lens.

- Using the left hand, an irrigation line was placed through the secondary incision to maintain the shape of the anterior chamber.

#### **Vitrectomy + aspiration**

- A 20G anterior vitrectomy tip was used through the main incision (Fig. 6).
- The tip of the vitrectomy was advanced to the extreme periphery, where a small iridectomy was performed. This iridectomy was used as a pathway to access the anterior hyaloid by traversing the zonules and positioning itself just behind the lens (Fig. 7).
- A localized vitrectomy was performed

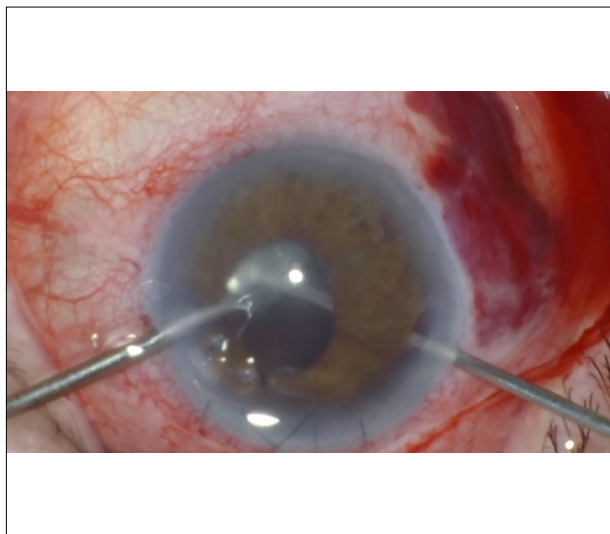
only at the level of the cortical remnant, prioritizing the aspiration of the mass and not the vitreous (Fig. 8).

- The vitrectomy tip and then the irrigation line were removed.

#### **Observations**

- A peripheral iridectomy is useful in the event of possible vitreous or inflammatory pupillary block (Fig. 9).
- The surgery time was less than one minute.
- The patient was followed up at 24 hours and 7 days, presenting a successful recovery.





**Figure 8.** A localized vitrectomy was performed only at the level of the cortical remnant, prioritizing the aspiration of the mass and not the vitreous.



**Figure 9.** The peripheral iridectomy proved to be useful as it prevents pupillary block.

## Discussion

In order to resolve the case, a medical treatment was initially decided<sup>1</sup>, but the desired result was not obtained. Therefore, the other alternative was surgery. There are different ways to resolve it, such as posterior pars plana vitrectomy<sup>1-2</sup> or direct incidence of the cortical remnant behind the IOL, working through the anterior segment without peripheral iridectomy. However, this last technique could dislocate the IOL from the sulcus when trying to pass under it, causing it to fall to the posterior pole.

The novel retroiridian anterior vitrectomy, which is the technique developed, and presente in this work, consists of incising directly through the anterior segment using a peripheral iridectomy as a way to access the anterior hyaloid, working behind the iris, with an anterior vitrectomy tip to aspirate the cortical remnant and an irrigation line in the anterior chamber to keep it formed.

It is an innovative technique, easy to perform for anterior segment surgeons, fast, less invasive and requires less equipment. In addition, the iridectomy is also useful, as it prevents postoperative pupillary block glaucoma, product of the same remaining vitreous<sup>3</sup> or inflammation with resulting synechia formation, such as pupillary

seclusion<sup>4</sup>. The author has experience working behind the iris with successful results<sup>5</sup>.

Retroiridian anterior vitrectomy is an innovative surgical technique that offers a number of advantages over other surgical alternatives:

- *Less invasiveness:* Retroiridian anterior vitrectomy requires only two incisions, a main and a pre-existing secondary incision. This reduces the risk of complications such as infection, inflammation, astigmatism and loss of endothelial cells.
- *Greater speed:* Retroiridian anterior vitrectomy usually takes less than a minute. This is important for patients who have already undergone a first surgery and are reluctant to treat it.
- *Less need for equipment:* Retroiridian anterior vitrectomy only requires an anterior vitrectomy vitrector and an irrigation line. This reduces the cost of surgery, the complexity of preparation and is suitable for anterior segment surgeons.

## Conclusion

Retroiridian anterior vitrectomy is a technique that can be performed by any anterior segment

surgeon. In the case presented, the patient had a rapid and successful recovery. Therefore, the present technique is an attractively promising option for the aspiration of late cortical remnants with a vitrector tip in pseudophakic patients with posterior capsule rupture located on the anterior hyaloid visible with pupil dilation. It is expected to be able to have a series with more cases and longer follow-up time in the future.

## References

1. Schaal S, Barr CC. Management of retained lens fragments after cataract surgery with and without pars plana vitrectomy. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 863-867.
2. Hutton WL, Snyder WB, Vaiser A. Management of surgically dislocated intravitreal lens fragments by pars plana vitrectomy. *Ophthalmology* 1978; 85: 176-189.
3. Arriola-Villalobos P, Iglesias-Lodares I, Díaz-Valle D, García Gil de Bernabé J. Glaucoma agudo por bloqueo pupilar secundario a luxación posterior de lente acrílica intraocular tras capsulotomía Nd:YAG. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2011; 86: 300-302.
4. Vajpayee RB, Angra SK, Titiyal JS *et al.* Pseudophakic pupillary-block glaucoma in children. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 715-718.
5. Alza AG, Galletto E. Retroiridian pupilloplasty. *Oftalmol Clín Exp* 2022; 15: 40-47.

# Resolución de extrusión de háptica en implante secundario con técnica de Yamane mediante retunelización y doble cobertura de esclera y conjuntiva con adhesivo tisular

Pablo L. Daponte<sup>a</sup>, Francisco Álvarez<sup>b</sup>, Franco Daponte<sup>a,b</sup>, Francisco Banchemo<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Visual Integral Dr. Daponte, Buenos Aires, Argentina.

<sup>b</sup> Instituto Oftalmológico Argentino (IOFA), Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup> Hospital Santa Lucía, Buenos Aires, Argentina.

---

**Recibido:** 5 de enero de 2024.

**Aprobado:** 23 de enero de 2024.

## Autor corresponsal

Dr. Pablo L. Daponte

Centro de Salud Visual Integral Dr. Daponte

Montañeses 2724

Buenos Aires, Argentina.

+54 (11) 4782-4667

pablodaponte@icloud.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e134-e142.

## Resumen

Ante la ausencia o déficit de un adecuado soporte capsular, una opción que se ha popularizado es la técnica de Yamane, que permite fijar la lente intraocular a esclera sin necesidad de utilizar suturas. Una de las complicaciones que pueden ocurrir con el tiempo es la extrusión de las hápticas. En este trabajo se describe un modo de resolver esta complicación mediante la creación de un túnel escleral a 300 micras de profundidad. En él, luego de enhebrar el asa del háptica, se fija mediante sutura y se introduce en túnel escleral con el implante de un parche de esclera, que se recubre con conjuntiva utilizando sólo adhesivo biológico. De esta forma, si fuera necesario se puede centrar la lente, se la logra fijar y se disminuye la movilidad y la fricción de la háptica extruida para reducir futuros riesgos de exposición.

**Palabras clave:** técnica de Yamane, extrusión de hápticas, adhesivos tisulares, cirugía de cataratas, complicaciones.



## **Resolution of haptic extrusion in secondary implant with Yamane technique by retunneling and double coverage of sclera and conjunctiva with tissular glue**

### **Abstract**

In the absence or deficit of an adequate capsular support, one option that has become popular is the Yamane's technique that allows the intraocular lens (IOL) to be fixed to the sclera without the use of sutures. One of the complications that can occur over time is the haptics extrusion. The present work describes a way to solve this complication, with the creation of a scleral tunnel 300 microns deep in which, after threading the haptic loop, it is fixed by suture and introduced into the scleral tunnel, with the implantation of a sclera patch, which is covered with conjunctiva, using only biological glue. In this way, if necessary, the lens can be centered, it can be fixed, and the mobility and friction of the extruded haptic can be reduced, in order to reduce future risks of exposure.

**Keywords:** Yamane's technique, haptic-extrusion, biological glue, cataracts complications.

## **Resolução de extrusão háptica em implante secundário com técnica Yamane através de retunelização e dupla cobertura de esclera e conjuntiva com adesivo tecidual**

### **Resumo**

Na ausência ou deficiência de suporte capsular adequado, uma opção que se popularizou é a técnica Yamane, que permite fixar a lente intraocular à esclera sem a necessidade de suturas. Uma das complicações que podem ocorrer ao longo do tempo é a extrusão da alça. Este trabalho descreve uma forma de resolver esta complicação através da criação de um túnel escleral a uma profundidade de 300 microns. Nele, após enfiar a alça háptica, ela é fixada por sutura e introduzida no túnel escleral com a implantação de um retalho de esclera, que é recoberto pela conjuntiva utilizando apenas adesivo biológico. Desta forma, se necessário, a lente

pode ser centrada, fixa e a mobilidade e fricção do háptico extrudado reduzida para reduzir riscos de exposição futura.

**Palavras-chave:** técnica de Yamane, extrusão háptica, adesivos teciduais, cirurgia de catarata, complicações.

### **Introducción**

Ante la necesidad de fijar una lente intraocular (LIO) a la esclera existen en la actualidad diferentes opciones, pero se debe destacar que el doctor Malbran y colaboradores en 1986 fueron los primeros en compartir esta posibilidad mediante suturas esclerales<sup>1</sup>.

Posteriormente, y desde su publicación en 2014 se ha popularizado la técnica sin suturas propuesta por Yamane y colaboradores para realizar la fijación de la LIO en casos con soporte capsular ausente o deficitario<sup>2</sup>, contribuyendo para que cirujanos de distintas partes del mundo pudieran resolver exitosamente sus casos. Esta técnica consiste en realizar una exteriorización de las hápticas con una aguja de calibre 27G que se pasa a través del surco ciliar mediante la técnica de doble aguja, fijándolas en un túnel escleral mediante disección escleral lamelar. De esta forma se logra fijar la LIO y se obtiene un buen centrado mediante un procedimiento quirúrgico menos invasivo y más rápido.

Uno de los potenciales problemas radica en el sitio superficial que quedan las asas de las hápticas con el riesgo erosionar crónicamente los tejidos, ocasionando su extrusión y consecuentemente una posible infección secundaria<sup>3</sup>. Para evitar esto, es muy interesante la modificación técnica propuesta por Valvecchia y colaboradores en la que —brevemente explicado— se realiza un ojal en la háptica (previamente derretida y con forma de bulbo) introduciendo allí la punta de una aguja. Esto permite llevar y colocar la háptica por dentro del túnel escleral a un nivel profundo, dejándola anclada allí y asegurando la posición de la lente mediante un sistema de anclaje mecánico de encastrado de la háptica en la esclera, quedando a buen resguardo de la superficie ocular<sup>4</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir un procedimiento quirúrgico que permite resolver la

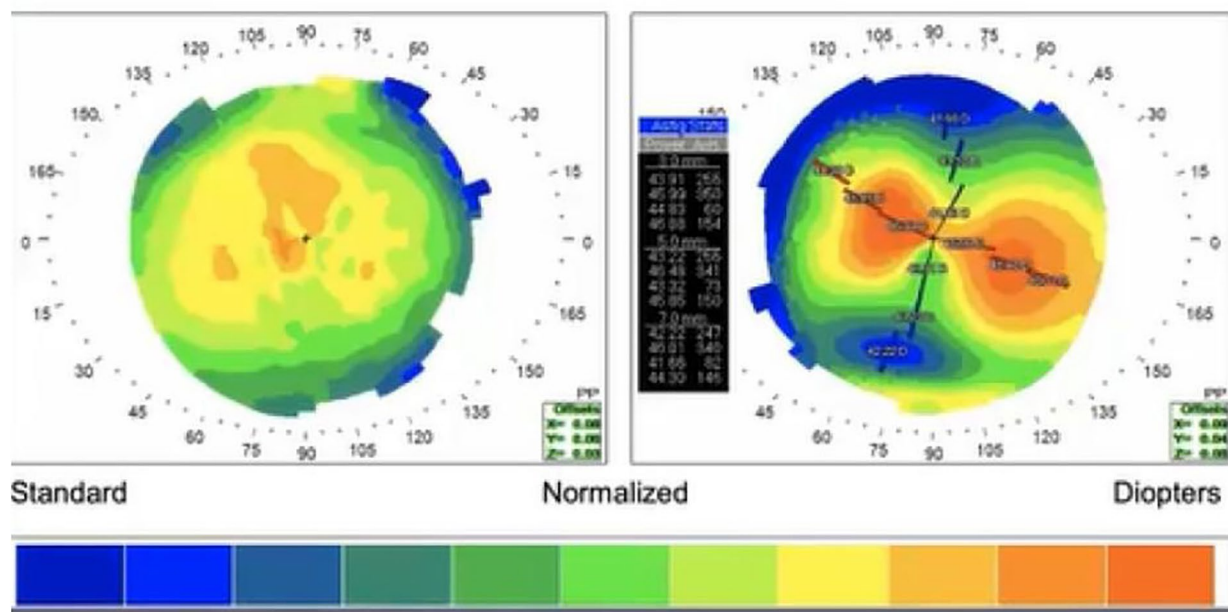


Figura 1. Aspecto topográfico donde se observa el astigmatismo del ojo izquierdo en la imagen de la derecha.

extrusión de hápticas en implantes con la técnica de Yamane tradicional, de un modo diferente a lo que se ha visto publicado hasta la actualidad (búsqueda bibliográfica extendida hasta 15 de enero de 2024).

## Caso y técnica quirúrgica

A continuación se presentará el caso clínico y luego el detalle de la técnica quirúrgica empleada para finalmente mostrar su resolución.

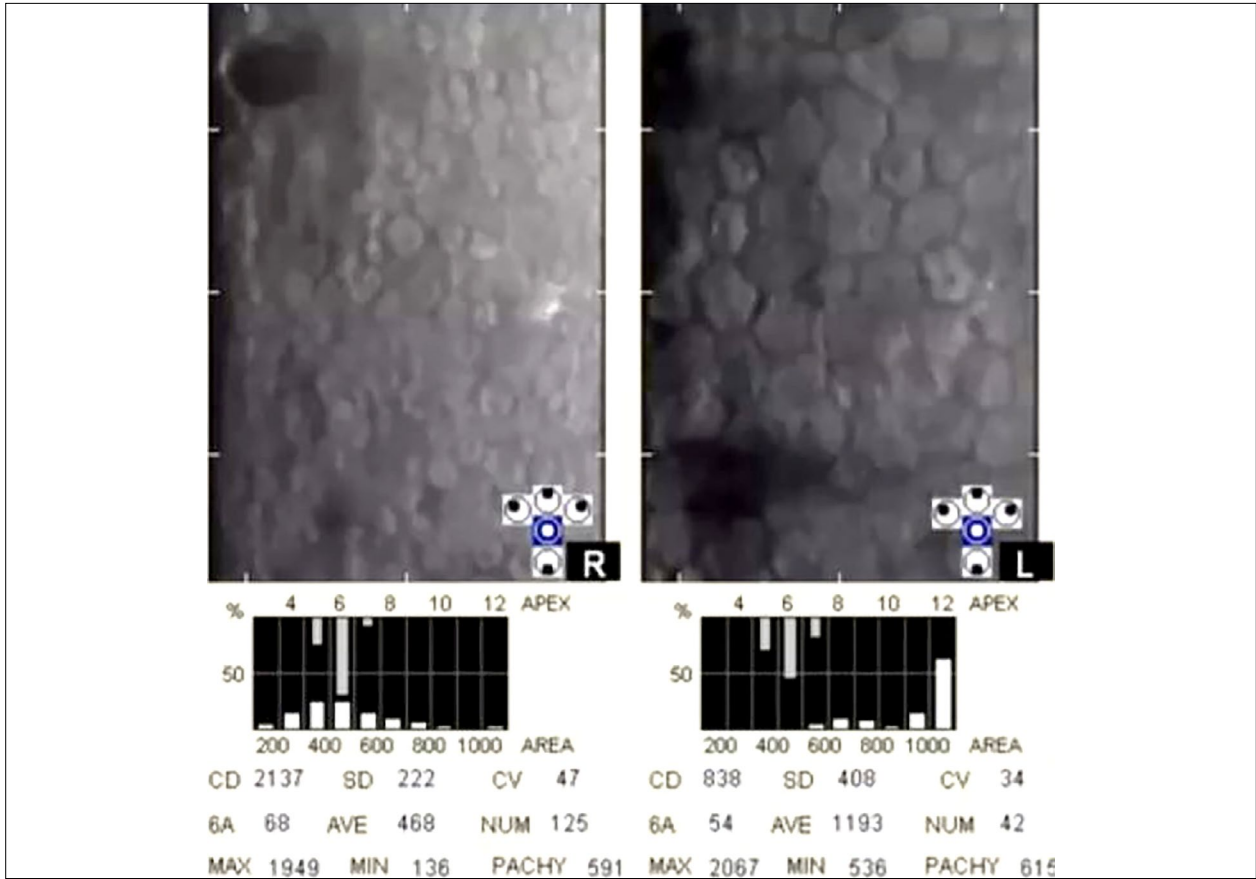
### Presentación del caso

Se trató de una mujer de 70 años con síndrome de depresión y antecedentes de diabetes tipo 2 controlada. Había sido operada unos años antes de cirugía de cataratas por facoemulsificación ojo izquierdo (OI) pero tuvo diferentes complicaciones, por lo que le realizaron tres procedimientos quirúrgicos. En el primero quedó afáquica; en el segundo quedó pseudofáquica con una subluxación y en su tercera cirugía se resolvió con un implante de lente y técnica de Yamane (sin modificación de la técnica de Valvecchia) realizada en 2020.

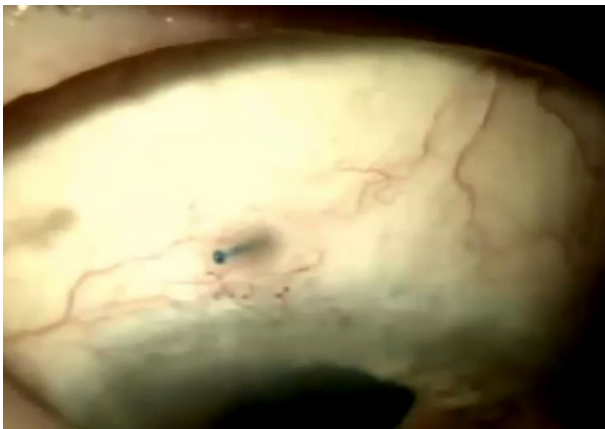
En su control en nuestro centro, su agudeza visual en ese ojo era de 20/200 sin corrección y que con corrección mejoraba a 20/40, sin mejoría con estenopeicopor astigmatismo secundario (cil  $-3.0$   $65^\circ$ ; fig. 1). En su ojo derecho (OD) tenía 20/400 y este era el motivo de consulta, ya que su visión estaba disminuyendo de manera progresiva a causa de una catarata que evitaba operarse por la mala experiencia que había tenido con su OI. Se le explicaron los riesgos y la necesidad de operar su OD. De las pruebas prequirúrgicas se destacó la normalidad del OD y a su vez la alteración endotelial central del OI (fig. 2).

Se procedió al acto quirúrgico que debió realizarse mediante sedación general (por cuadro de ansiedad y preocupación de la paciente). La cirugía de facoemulsificación se desarrolló sin complicaciones, se logró implantar correctamente la lente y se obtuvo una correcta agudeza visual sin corrección (20/20).

Durante los últimos controles postoperatorios y antes de darle el alta, la paciente manifestó sensación de cuerpo extraño en el OI, donde a la biomicroscopía se observó extrusión de la háptica superior de la LIO fijada mediante técnica de Yamane (fig. 3), y también un leve descenramiento de la LIO. Se le explicó el riesgo de



**Figura 2.** Imagen del recuento endotelial del ojo derecho (R) e izquierdo (L), donde se observa la alteración del ojo izquierdo (disminución del recuento y alteración estructural).



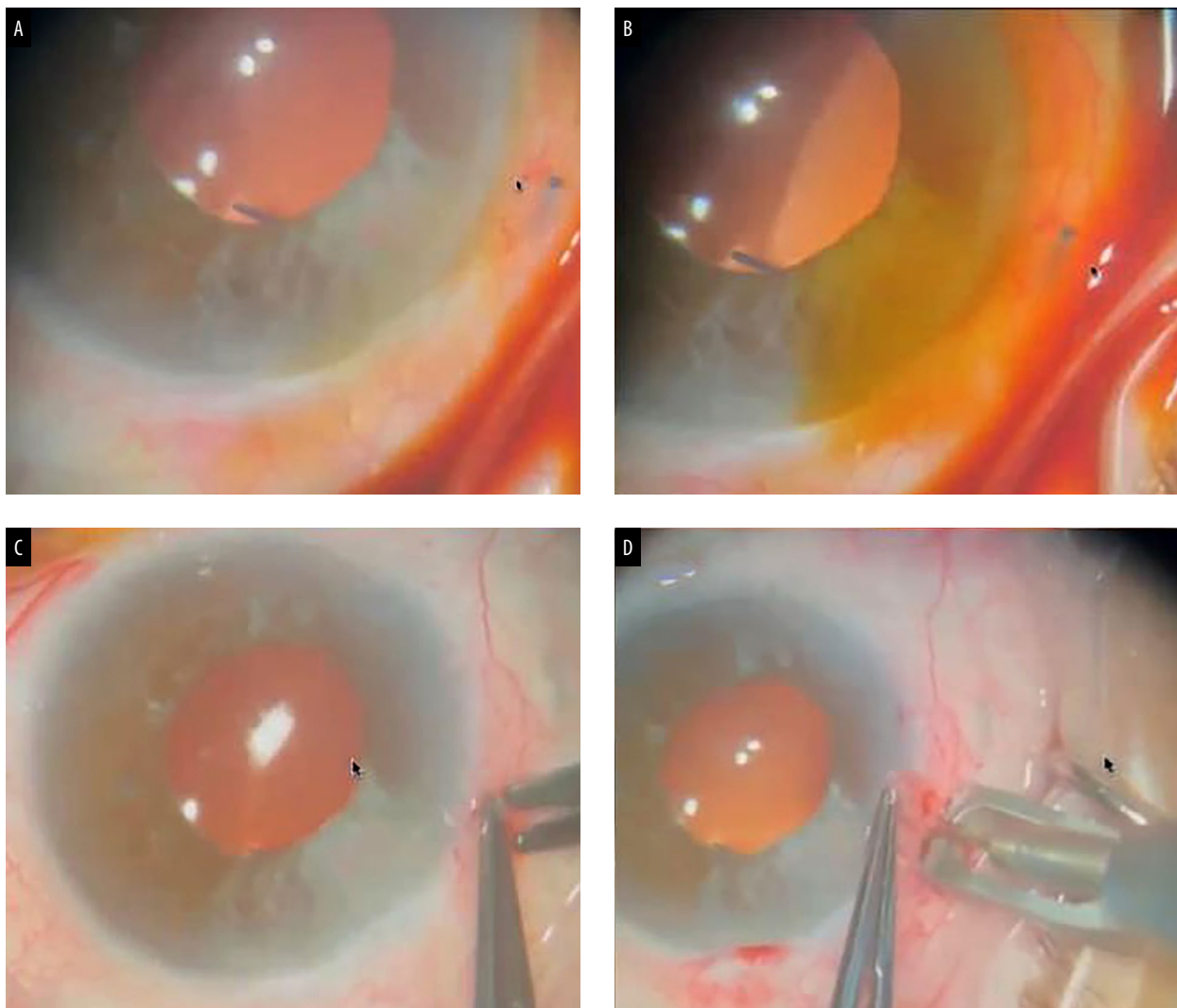
**Figura 3.** Extrusión de háptica de la lente intraocular.

esta situación y la necesidad de realizar un tratamiento, planteándose a la paciente una cirugía con la finalidad de intentar mejorar el centrado de la lente y además reposicionar y recubrir la háptica extruida. La paciente accedió y a continuación se describe su manejo quirúrgico.

### **Técnica quirúrgica**

En primer lugar se realizó la instilación iodo-povidona al 5% en fondo de saco.

- Posteriormente, tras abrir conjuntiva, se realizó una incisión de 300 micras perpendicular al limbo para intentar una modificación de la técnica propuesta por Valvecchia con la finalidad de suturar esta háptica para lograr su inmovilización.
- Para tal fin, se cavó primero un canal y con una aguja 27 G se le realizó un pequeño ojal a la háptica.



**Figura 4.** Composición de fotografías donde en A y B se observa la extrusión de la háptica, el ligero descentrado de la lente y la instilación de iodopovidona como medida profiláctica. C) Se observa divulsión conjuntival inicial y en D) la incisión perpendicular al limbo, programada en 300 micras de profundidad.

- Se enhebró la háptica y se movilizó la lente con delicadeza para buscar su centrado.
- Se introdujo la háptica remanente y se “escondió” en ese canal.
- Se fijó con sutura de polipropileno disminuyendo las posibilidades de movimientos.
- Finalmente se talló y se aplicó un implante o tapa de escalera de 3 por 4 mm (y 300 micras de espesor) mediante adhesivo tisular biológico (Beriplast P Combi-Set, CSL Behring).
- Por sobre el parche de esclera ya adherido se agregó más adhesivo para posteriormente

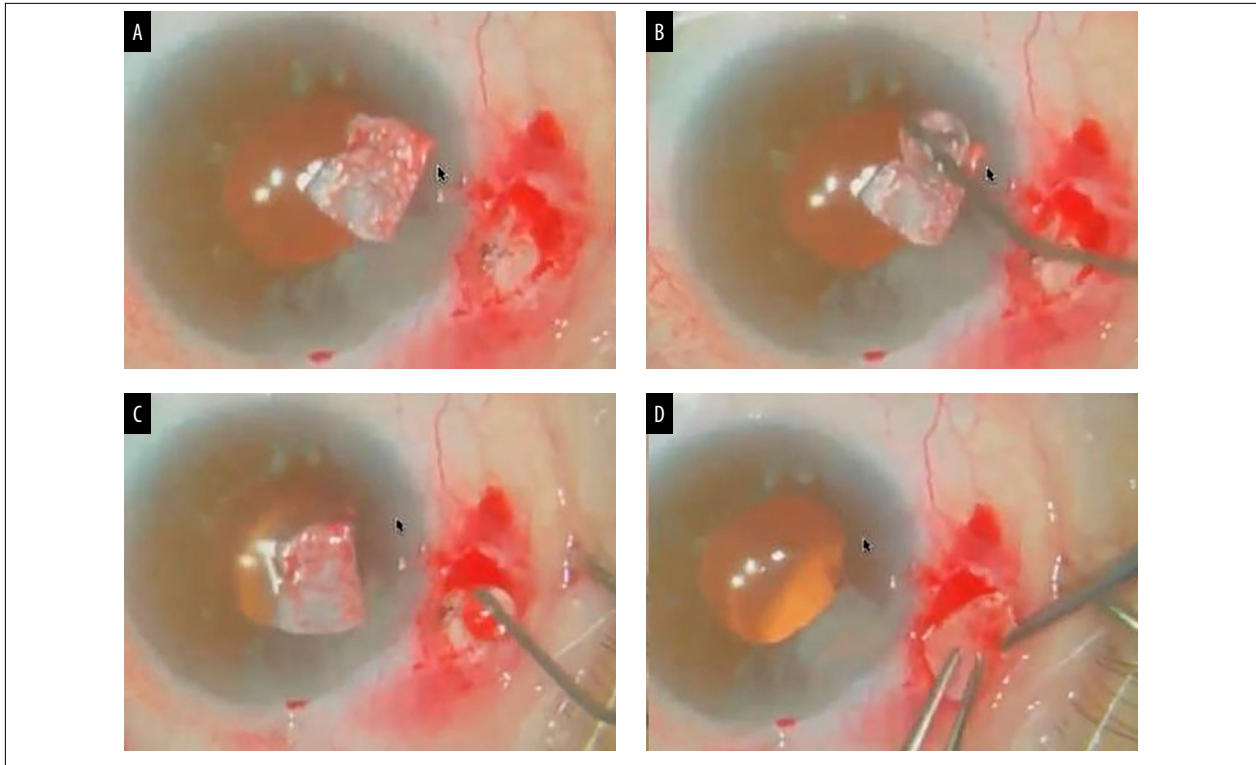
recubrir todo con la propia conjuntiva, de forma tal que el parche quedó debajo de la conjuntiva.

En el mismo acto quirúrgico se aprovechó en la realización de una incisión arcuata para disminuir su astigmatismo previo. En las figuras 4 a 7 se describe todo el procedimiento quirúrgico.

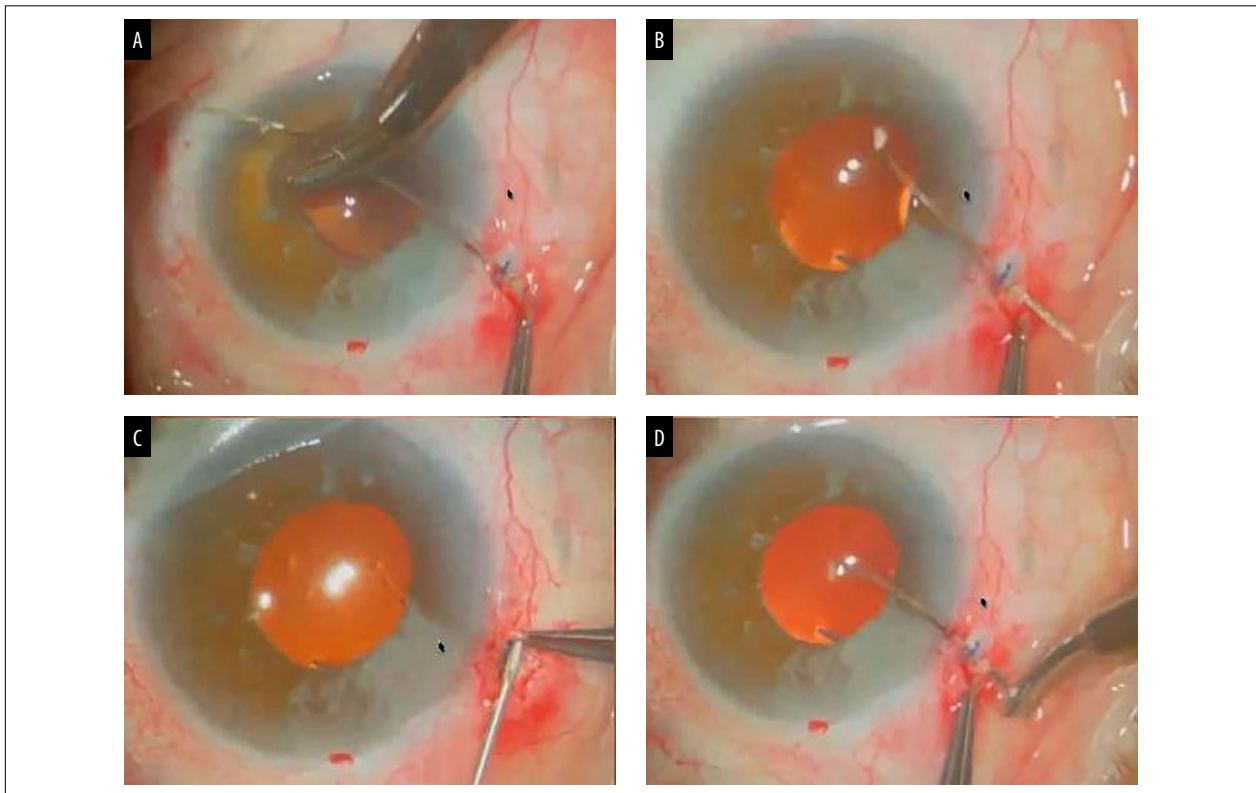
### **Resolución**

A las 24 horas del postoperatorio se observó el parche de esclera y el recubrimiento de con-

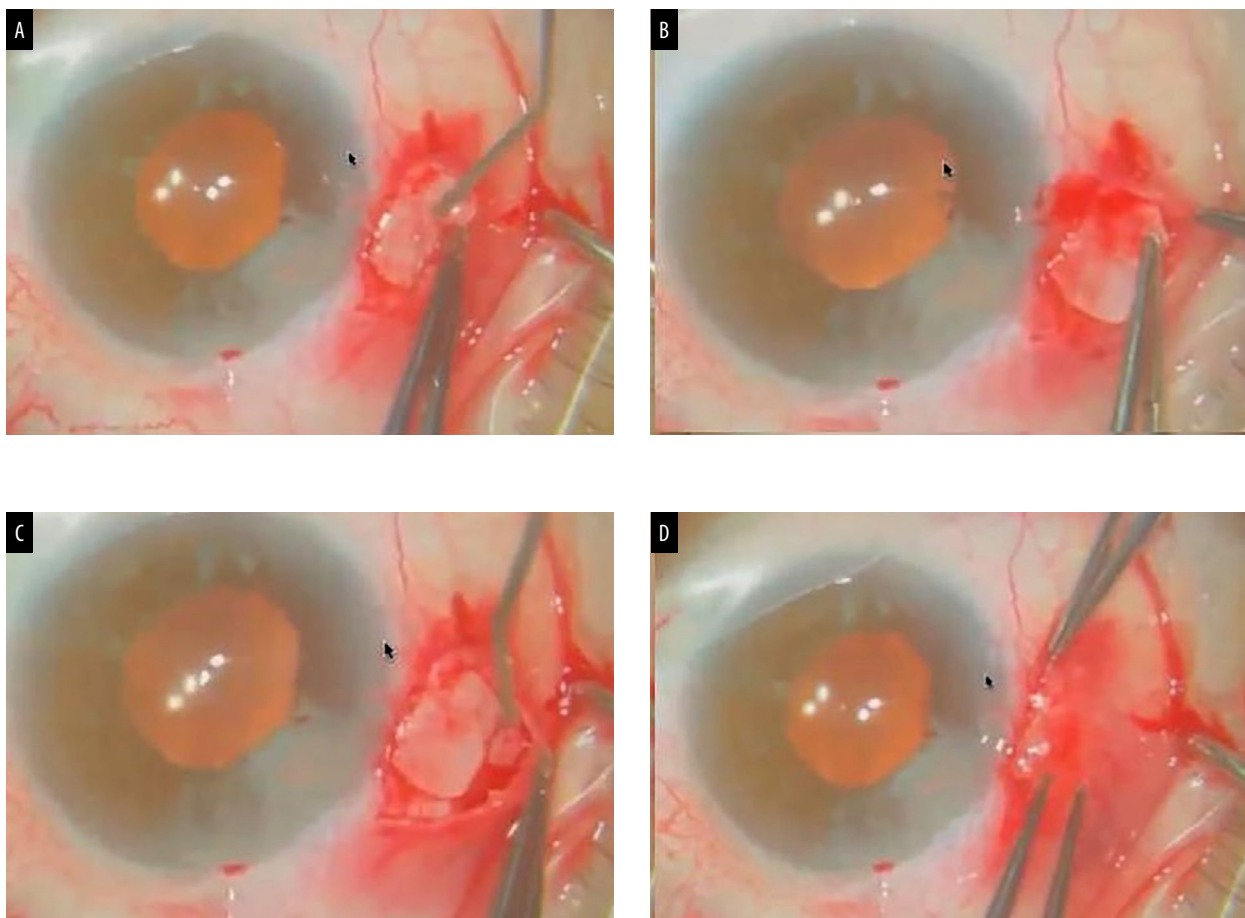




**Figura 5.** En esta serie de imágenes se observa de manera consecutiva cómo se enhebra la háptica de la lente (A y B), se tuneliza y luego se pasa a suturar (C y D).



**Figura 6.** Secuencia de imágenes donde se presenta el parche de esclera y su colocación mediante adhesivo tisular biológico.



**Figura 7.** Secuencia de fotos complementaria a la figura 6, donde se muestra cómo se finaliza la adhesión del parche de esclera con una nueva colocación de adhesivo tisular y su recubrimiento final con conjuntiva, en procedimiento sin suturas.

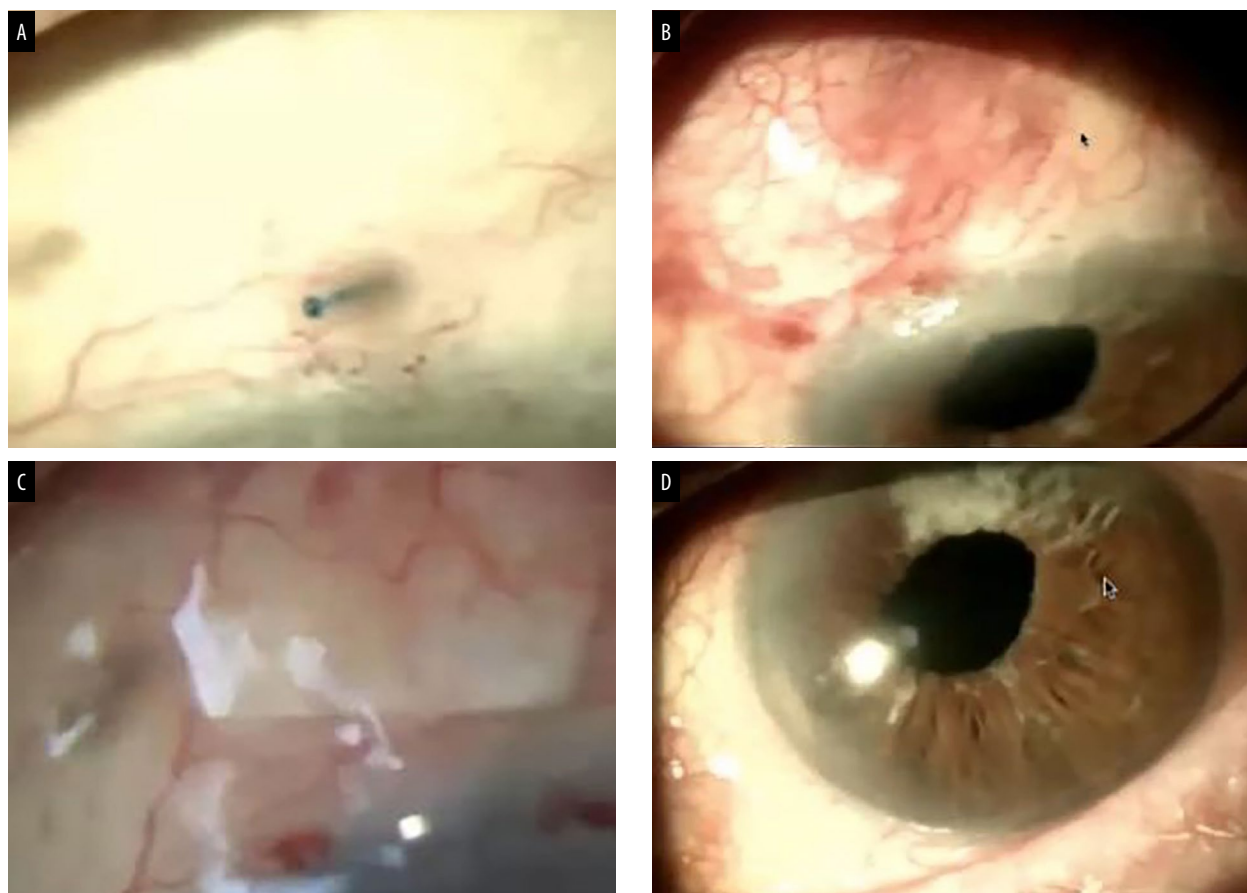
conjuntiva correctamente posicionados. La paciente mantuvo un tratamiento tópico con antibióticos y corticoides en formulación fija y a los 15 días de su seguimiento se observó una evolución, dándole el alta finalmente a los 30 días. Logró una mejoría en su visión: el OI alcanzó 20/25 con el agregado de una incisión arcuata (fig. 8).

## Discusión

Las luxaciones de la lente intraocular se encuentran entre las complicaciones más frecuentes tras

la cirugía de cataratas, con una incidencia notificada del 0,2%-3%<sup>5</sup>.

Resolver este tipo de casos siempre resulta un desafío terapéutico, ya que en muchas ocasiones también se trata de ojos que tienen alguna peculiaridad: factor de riesgo extra y/o varias cirugías y complicaciones previas, como el caso de esta paciente. A causa de una alteración de la posición de la lente se ocasionará una inadecuada visión, pero lo particular de este caso es que, además y con el paso del tiempo, se ocasionó una extrusión de una de las hápticas tras la última cirugía que le habían realizado. Aunque nuestra paciente



**Figura 8.** A) Aspecto preoperatorio con la extrusión de la háptica de la lente. B) Aspecto postoperatorio a las 24 horas luego de la cirugía. C y D) Aspecto a los 15 y 30 días del postoperatorio.

no deseaba operarse, dejarla con esta extrusión no era una opción válida, ya que implicaba un riesgo de mayores complicaciones, incluyendo una potencial endoftalmitis.

Como hemos mencionado al comienzo de este artículo, la técnica de Yamane ha permitido resolver muchos casos con alteraciones de apoyo capsular. La tercera práctica quirúrgica que intentaron realizar a nuestra paciente mediante el procedimiento de Yamane, si bien lograron resolver el caso en su momento, la lente quedó con un leve descentramiento ocasionando una inadecuada capacidad visual. La extrusión de una de las hápticas de la lente a los tres años de esa cirugía —que motivó el presente informe— conside-

ramos que no habría sucedido si se hubiera realizado la técnica de Yamane con la modificación de Valvecchia dado que la háptica se enhebra y se esconde quedando encastrada en el túnel escleral.

En nuestro caso, lo diferente y original radica en que, por un lado, escondemos la háptica “hacia adentro del túnel” y se fija mediante sutura con la finalidad de disminuir aun más las chances de su movilización y de una posible vía de acceso a patógenos infecciosos en el futuro. Por otro lado y para mayor seguridad, se realiza una doble protección mediante el tallado de una tapa de esclera que se recubre además con conjuntiva, tejidos que son adheridos sólo con adhesivos tisulares. Algo interesante de resaltar de la técnica presentada



es que la aposición del parche permite disminuir la extrusión eventual de la háptica y la sutura le dará firmeza ya que al enhebrarla sobre la esclera disminuye el movimiento.

Dada la popularidad que ha tenido la técnica de Yamane, posiblemente existan varios pacientes que puedan tener en el futuro una complicación similar a la presentada en este caso. Por eso han aparecido varios métodos para resolverlo y en nuestra búsqueda bibliográfica encontramos métodos similares pero no iguales al que hemos presentado: por ejemplo, Gelman y colaboradores en 2019 publicaron una forma de resolución mediante la cual reposicionan y adhieren la háptica extruida con adhesivo tisular y luego realizan recubrimiento conjuntival autólogo, también como hicimos nosotros<sup>6</sup>; pero ellos no utilizan ni la sutura de la háptica ni la tapa de esclera, que aporta una doble protección.

Por su parte, Agarwal y colaboradores realizan la tunelización escleral para reposicionar la háptica en un procedimiento guiado por tomografía de coherencia óptica intraquirúrgica que resulta muy interesante por su precisión<sup>7</sup>, donde ellos además utilizan un recubrimiento conjuntival autólogo que toman de la conjuntiva bulbar del mismo paciente, reportando en 2021 buenos resultados en tres casos altamente desafiantes. Pero hasta la actualidad, no hemos encontrado una publicación que haya realizado la descripción técnica presentada en este trabajo.

Por lo tanto y a modo de conclusión, se ha presentado una descripción técnica de los pasos a seguir para resolver la exposición de hápticas de LIO implantadas mediante técnica de Yamane, aportando una manera original de resolver estos casos y donde se resaltan mayores medidas orientadas a la prevención de futuras extrusiones

mediante el tallado de tapa escleral y posterior parche y recubrimiento conjuntival mediados por adhesivo biológico. Esperamos que el presente aporte pueda resultar de utilidad para resolver casos similares.

## Referencias

1. Malbran ES, Malbran E Jr, Negri I. Lens guide suture for transport and fixation in secondary IOL implantation after intracapsular extraction. *Int Ophthalmol* 1986; 9: 151-160.
2. Yamane S, Inoue M, Arakawa A, Kadonosono K. Sutureless 27-gauge needle-guided intrascleral intraocular lens implantation with lamellar scleral dissection. *Ophthalmology* 2014; 121: 61-66.
3. Sahin Vural G, Guven YZ, Karahan E, Zengin MO. Long term outcomes of Yamane technique in various indications. *Eur J Ophthalmol* 2023; 33: 2210-2216.
4. Valvecchia G, Navarro P. Técnica Yamane modificada. En: *FacoElche* [en línea], 8 abr. 2019. Disponible en: <https://www.facoelche.com/tecnica-yamane-modificada/>
5. Pueringer SL, Hodge DO, Erie JC. Risk of late intraocular lens dislocation after cataract surgery, 1980-2009: a population-based study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 618-623.
6. Gelman RA, Garg S. Novel Yamane technique modification for haptic exposure after glued intrascleral haptic fixation. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019; 14: 101-104.
7. Agarwal R, Todi V, Bafna RK *et al.* Scleral tunnel with conjunctival autograft for rescue management of extruded haptic: surgical technique and review of literature. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 758-761.

# Lenticono posterior

Tamara V. Wiggenger, Jorge Almada, Carla Feresin, Mariela Ogusuku

*Servicio de Oftalmología del Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos.*

**Recibido:** 5 de enero de 2024.

**Aprobado:** 22 de febrero de 2024.

## **Autor corresponsal**

Dra. Tamara Wiggenger

Pres. Juan Domingo Perón 450

(3100) Paraná, Entre Ríos, Argentina

+54 (343) 423-4545

tamaraw\_9@live.com.ar

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

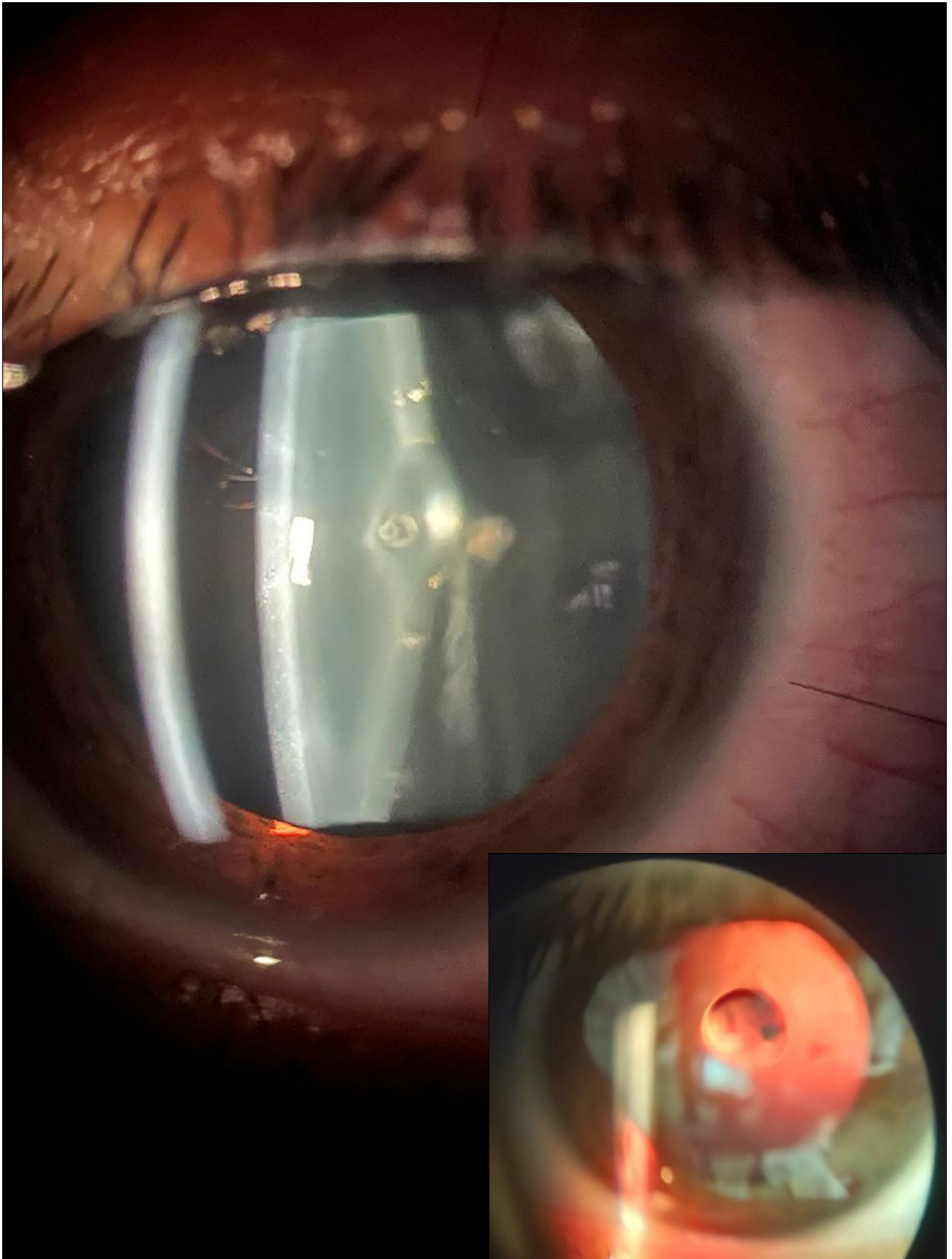
2024; 17(1): e143-e146.

**R**eportado inicialmente por Meyer en 1888, su primera publicación data de 1926 y se define como una alteración del contorno del cristalino<sup>1</sup>. En 2023 Kaur y Gurnani lo definen como anomalía ocular congénita muy rara que presenta una protuberancia cónica de la cápsula lenticular posterior de 2 a 7 mm y el material cortical subyacente. Debe diferenciarse del lentiglobo donde el abultamiento es esférico<sup>2</sup>. Tiene una prevalencia de 1-4/100.000 niños, se diagnostica entre los 3 a 7 años, mayormente es unilateral asociado a cataratas y puede presentarse aislado o relacionado con el síndrome de Lowe en casos bilaterales<sup>2</sup>. Su patogénesis propone la tracción de los restos de la arteria hialoidea sobre la cápsula posterior con alteración de la túnica vascular lenticular, así como la presencia de vitritis y sobrecrecimiento de fibras lenticulares posteriores que producirían facoma del cristalino<sup>2</sup>.

Refractivamente presentan miopía y astigmatismo irregular con reflejo de tijera a la retinoscopia. En el examen con lámpara de hendidura se observa el signo de gota de aceite —por retroiluminación— y de cola de pez y del atolón, por hendidura estrecha oblicua.

Es importante evaluar la agudeza visual sin y con corrección y bajo cicloplejía. Para registro son útiles las fotografías (como se presenta en este caso), la ecografía modo B y la tomografía de coherencia óptica. Se deben solicitar neuroimágenes, laboratorio con función renal y pruebas genéticas si es factible (sospecha de mutación genética).

Para el manejo ocular, se pueden prescribir anteojos o lentes de contacto con controles frecuentes por cambios miópicos repentinos y se



indica cirugía cuando la agudeza visual es de 20/100 o menor, si hay pérdida de la fijación central o ambliopía que no resuelve<sup>3</sup>. En la cirugía hay que evitar realizar hidrodisección que podrá extender la dehiscencia capsular posterior preexistente y, si esto ocurre, la aspiración debe realizarse desde el centro hacia la periferia, haciéndose lo opuesto con cápsula intacta<sup>3</sup>. El sitio de elección de colocación de LIO es el sulcus previa vitrectomía anterior<sup>3</sup>. Finalmente, la complicación más frecuente del lenticono posterior es la ambliopía, asociándose catarata, estrabismo y pérdida de fijación central donde es conveniente un pronto diagnóstico y el control evolutivo<sup>2-3</sup>.

## Posterior lenticonus

Initially reported by Meyer in 1888, its first publication dates back to 1926, defining it as an alteration of the crystalline lens contour<sup>1</sup>. In 2023 Kaur and Gurnani define it as a very rare congenital ocular anomaly where there is a conical protrusion of the posterior lenticular capsule, from 2 to 7 mm, and the underlying cortical material. It must be differentiated from lentiglobus where the bulge is spherical<sup>2</sup>. It has a prevalence of 1-4/100,000 children, diagnosed between 3 to 7 years old, mostly unilateral associated to cataracts and it can occur isolated or related to Lowe's syndrome in bilateral cases<sup>2</sup>. Regarding its pathogenesis, it is proposed the traction of the hyaloid artery remains on the posterior capsule with alteration of the tunica vasculosa lentis, as well as the presence of vitritis and overgrowth of posterior lenticular fibers that would produce phacoma of the crystalline lens<sup>2</sup>.

Refractively they had myopia and irregular astigmatism, with scissors reflex on retinoscopy. In the slit lamp examination we observe the oil drop sign by retroillumination and the fishtail and atoll sign by oblique narrow slit. It is important to evaluate the visual acuity (VA) without and with correction and under cycloplegia. Photographs (as presented in this case), B-mode ultrasound and optical coherence tomography are useful for recording. Neuroimaging, laboratory with renal

function and genetic testing should be requested if feasible (suspected genetic mutation).

Regarding ocular management, glasses or contact lenses may be prescribed, with frequent controls for sudden myopic changes and surgery is indicated when VA is 20/100 or less, if there is loss of central fixation or amblyopia that does not resolve<sup>3</sup>. In surgery, avoid hydrodissection, which may extend the pre-existing posterior capsular dehiscence, and if this occurs, aspiration should be performed from the center to the periphery, the opposite being done with an intact capsule<sup>3</sup>. The site of choice for IOL placement is the sulcus after anterior vitrectomy<sup>3</sup>. Finally, the most frequent complication of posterior lenticonus is amblyopia, associated with cataract, strabismus and loss of central fixation, and early diagnosis and evolutionary control is advisable<sup>2-3</sup>.

## Lenticon posterior

Relatada inicialmente por Meyer em 1888, sua primeira publicação data de 1926 e é definida como uma alteração do contorno da lente<sup>1</sup>. Em 2023, Kaur e Gurnani definiram-na como uma anomalia ocular congênita muito rara que apresenta uma protuberância cônica da cápsula lenticular posterior de 2 a 7 mm e do material cortical subjacente. Deve ser diferenciado do lentiglobo onde o bojo é esférico<sup>2</sup>. Tem prevalência de 1-4/100.000 crianças, é diagnosticada entre 3 e 7 anos de idade, é majoritariamente unilateral associada à catarata e pode ocorrer isoladamente ou relacionada à síndrome de Lowe em casos bilaterais<sup>2</sup>. Sua patogênese propõe tração dos restos da artéria hialóide na cápsula posterior com alteração da túnica vasculosa lentis, bem como presença de vitrite e crescimento excessivo de fibras lenticulares posteriores que produziriam facoma do cristalino<sup>2</sup>.

Refrativamente apresentam miopia e astigmatismo irregular com reflexo de tesoura à retinoscopia. No exame com lâmpada de fenda observa-se o sinal da gota de óleo - por retroiluminação - e o sinal da cauda de peixe e do atol, por uma estreita fenda oblíqua.

É importante avaliar a acuidade visual sem e com correção e sob cicloplegia. Fotografias (como apresentadas neste caso), ultrassonografia modo B e tomografia de coerência óptica são úteis para registro. Neuroimagem, exames laboratoriais de função renal e testes genéticos devem ser solicitados se possível (suspeita de mutação genética).

Para o manejo ocular, podem ser prescritos óculos ou lentes de contato com controles frequentes para alterações súbitas de miopia e a cirurgia é indicada quando a acuidade visual for 20/100 ou menos, se houver perda de fixação central ou ambliopia que não remite<sup>3</sup>. Durante a cirurgia deve-se evitar a hidrodissecção, que poderia ampliar a deiscência capsular posterior pré-existente e, caso isso ocorra, a aspiração deve ser realizada do centro para a periferia, sendo feito o contrário com cápsula íntegra<sup>3</sup>. O local de escolha para colocação da LIO é o sulco anterior

à vitrectomia anterior<sup>3</sup>. Por fim, a complicação mais frequente do lenticone posterior é a ambliopia, associada a catarata, estrabismo e perda de fixação central, sendo aconselhável o pronto diagnóstico e o controle evolutivo<sup>2-3</sup>.

## Referencias

1. Whiting MH. Posterior lenticonus. *Proc R Soc Med* 1926; 19 (Sect Ophthalmol): 49.
2. Kaur K, Gurnani B. Lenticonus. En: *StatPearls* [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 11, 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589671/>
3. Chattannavar G, Kekunnaya R. Inside-out and outside-in: tips and tricks in posterior lenticonus. *Indian J Ophthalmol* 2022; 70: 3431.

# Córnea galáctica (*queratopatía en banda y alteración corneal crónica*)

Camila Casas, Brenda Delrieu

*Hospital Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, Argentina.*

---

**Recibido:** 20 de enero de 2024.

**Aprobado:** 15 de febrero de 2024.

## **Autor corresponsal**

Dra. Camila Casas  
Av. Las Heras 2670  
Buenos Aires, Argentina  
+54 (11) 4809-2000  
camilacasas@hotmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)  
2024; 17(1): e147-e149.

La foto presentada es de un paciente de 49 años con ojo único y antecedente de trauma contuso en su infancia de gran magnitud. Se evidencian actualmente en la córnea de su ojo derecho depósitos generalizados de calcio asociados a vascularización periférica compatibles con queratopatía en banda y cambios crónicos en ojo tísico de larga data, que a través de su visualización por lámpara de hendidura genera unos particulares destellos refringentes dándole nombre al título de la imagen.

Si bien también se observan otros cambios corneales relacionados con la cronicidad que determina la pérdida de transparencia, una de las alteraciones principales observadas aquí es la queratopatía en banda: una respuesta degenerativa crónica caracterizada por depósitos blanquecinos en las capas superficiales de la córnea<sup>1</sup>. La describió Dixon por primera vez en 1948<sup>2</sup>. Dentro de las causas se encuentran inflamaciones intraoculares crónicas como las uveítis y —como en este caso— por ptisis bulbi, pero también las condiciones de hipercalcemia, enfermedades sistémicas o químicos (ejemplo: aceite de silicón). El tratamiento puede variar desde quelación con EDTA<sup>3</sup> y queratectomía fototerapéutica<sup>4</sup> hasta membrana amniótica<sup>5</sup>, según cada caso en particular.





**Galactic cornea  
(band keratopathy and chronic corneal alteration)**

The presented picture is from a 49 year old patient, with a single eye and a history of major blunt trauma in childhood, currently showing in the cornea of his right eye generalized calcium deposits associated with peripheral vascularization compatible with band keratopathy and chronic changes in long-standing phtisic eye,

which through slit lamp visualization generates particular refractive flashes giving name to the title of the image.

Although other corneal changes that determine the transparency loss are also observed, one of the main alterations observed in this picture is band keratopathy, which is a chronic degenerative response characterized by whitish deposits in the superficial layers of the cornea<sup>1</sup>. It was first described by Dixon in 1948<sup>2</sup>. Among the causes are chronic intraocular inflammations, such as



uveitis and —as in our case— ptisis bulbi, but also conditions of hypercalcemia, systemic diseases or chemicals (e.g. silicone oil). Treatment may vary from EDTA chelation<sup>3</sup>, phototherapeutic keratectomy<sup>4</sup> and/or amniotic membrane<sup>5</sup>, depending on the particular case.

### **Córnea galáctica (ceratopatia em faixa e alteração crônica da córnea)**

A foto apresentada é de um paciente de 49 anos, com um único olho e histórico de trauma contuso importante na infância. Depósitos generalizados de cálcio associados à vascularização periférica são atualmente evidentes na córnea do olho direito, compatíveis com ceratopatia em faixa e alterações crônicas em olho tísico de longa data, que através da visualização por lâmpada de fenda gera flashes refrativos particulares, dando-lhe o nome ao título da imagem.

Embora também sejam observadas outras alterações corneanas relacionadas à cronicidade que determinam a perda de transparência, uma das principais alterações aqui observadas é a ceratopatia em faixa: uma resposta crônico-degenerativa caracterizada por depósitos esbranquiçados nas camadas superficiais da córnea<sup>1</sup>. Dixon a descreveu pela primeira vez em 1948<sup>2</sup>. Entre

as causas estão inflamações intraoculares crônicas como uveíte e —como neste caso— *phthisis bulbi*, mas também condições de hipercalcemia, doenças sistêmicas ou químicas (exemplo: óleo de silicone). O tratamento pode variar desde que-  
lação com EDTA<sup>3</sup> e ceratectomia fototerapêutica<sup>4</sup> até membrana amniótica<sup>5</sup>, dependendo de cada caso particular.

### **Referencias**

1. Jhanji V, Rapuano CJ, Vajpayee RB. Corneal calcific band keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 283-289.
2. Dixon J. *A guide to the practical study of diseases of the eye*. 1st ed. London: John Churchill, 1848, p. 114.
3. Najjar DM, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. EDTA chelation for calcific band keratopathy: results and long-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1056-1064.
4. Rapuano CJ. Phototherapeutic keratectomy: who are the best candidates and how do you treat them? *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 280-282.
5. Im SK, Lee KH, Yoon KC. Combined ethylenediaminetetraacetic acid chelation, phototherapeutic keratectomy and amniotic membrane transplantation for treatment of band keratopathy. *Korean J Ophthalmol* 2010; 24: 73-77.

# Nódulos de Lisch

M. Silvina Bordeu

*Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires, Argentina.*

**Recibido:** 16 de diciembre de 2023.

**Aprobado:** 3 de febrero de 2024.

## Contacto

Dra. M. Silvina Bordeu

Av. San Juan 2021

(C1232AAC) Buenos Aires, Argentina.

+54 (11) 4127-3100

silvina.bordeu@gmail.com

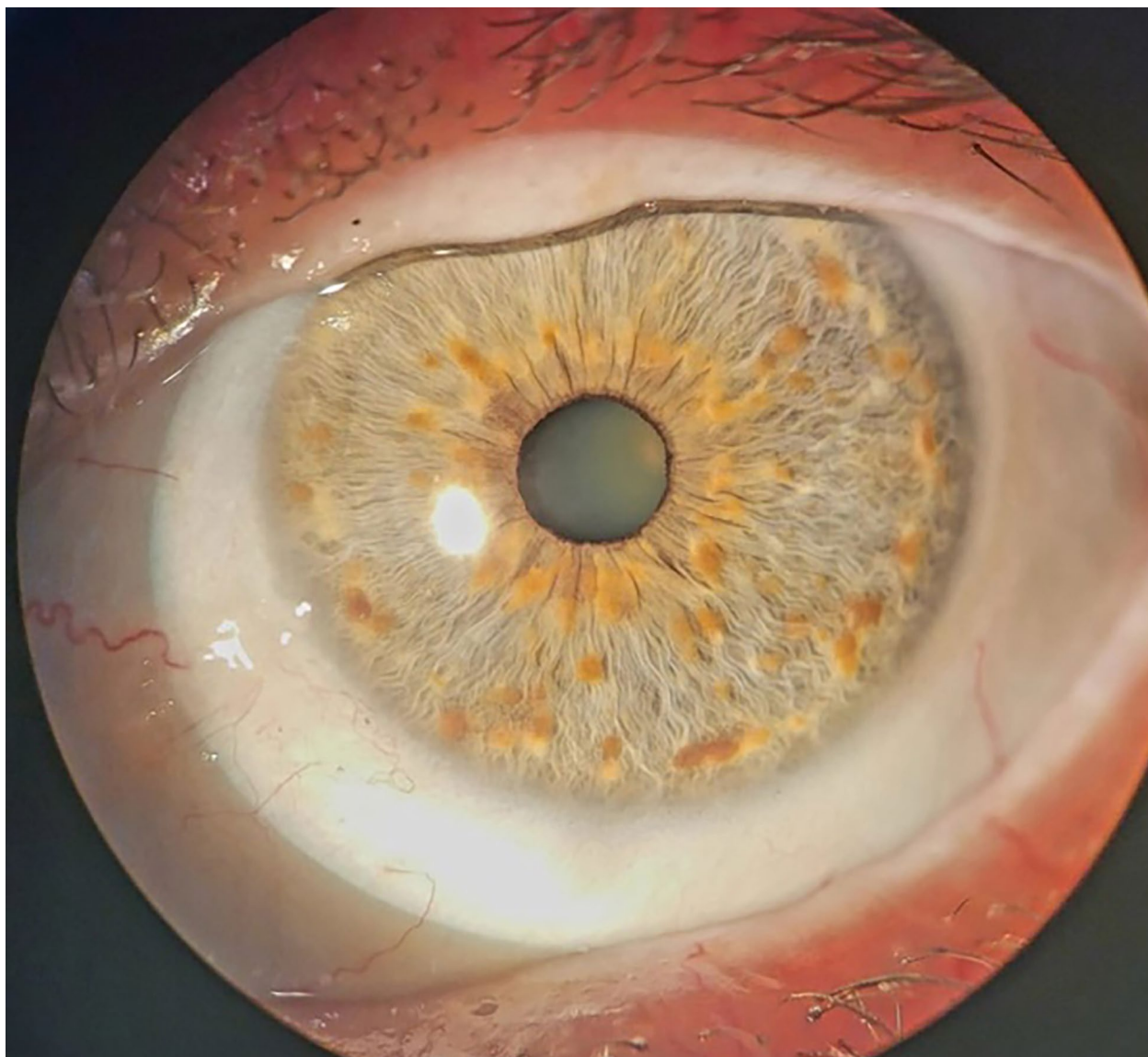
**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e150-e152.

Los nódulos de Lisch son hamartomas melanocíticos del iris que se caracterizan por ser uno de los marcadores patognomónicos de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen, trastorno neurocutáneo autosómico dominante caracterizado por la proliferación de hamartomas patológicos de tejidos derivados de la cresta neural, cuya prevalencia es de 1 de cada 2.500 a 3.500 nacidos vivos en el mundo<sup>1</sup>.

Los nódulos de Lisch son lesiones sólidas en forma de cúpula de 1 a 2 mm que se extienden sobre toda la superficie del iris; suelen ser múltiples, bilaterales y tienen un color clásicamente marrón amarillento pero varía según la pigmentación del iris o la raza<sup>2</sup>. El tamaño y el número de los nódulos de Lisch tienden a aumentar con la edad, presentándose en aproximadamente el 50% de los pacientes con NF1 a los 5 años de edad y casi en el 100% de los pacientes a los 20 años de edad; se constituyen así en uno de los criterios clínicos diagnósticos para la enfermedad. Suelen ser asintomáticos, no provocan alteraciones visuales, no tienen asociación con la gravedad clínica general de la NF1 y por lo tanto no requieren de ningún tratamiento<sup>3</sup>.

El diagnóstico diferencial de los nódulos de Lisch incluye mamilaciones del iris, múltiples nevos del iris, síndrome de Cogan-Reese, iritis granulomatosa (nódulos de Busacca, Koeppe y Berlin), quistes del iris, manchas de Brushfield, melanoma del iris, leiomioma, xantogranuloma y —raramente— nódulos metastásicos secundarios<sup>3</sup>.



## Lisch nodules

Lisch nodules are melanocytic hamartomas of the iris that are characterized as one of the pathognomonic markers of neurofibromatosis type 1 (NF1) or von Recklinghausen's disease, an autosomal dominant neurocutaneous disorder characterized by the proliferation of pathological hamartomas of neural crest-derived tissues, the prevalence of which is 1 in 2,500 to 3,500 live births worldwide<sup>1</sup>.

Lisch nodules are 1 to 2 mm dome-shaped solid lesions extending over the entire surface of the iris, which are usually multiple, bilateral and classically yellowish-brown in color but vary according to iris pigmentation or race<sup>2</sup>.

The size and number of Lisch nodules tend to increase with age, occurring in approximately 50% of patients with NF1 by 5 years of age and in almost 100% of patients by 20 years of age, thus constituting one of the clinical diagnostic criteria for the disease. They are usually asymptomatic,

do not cause visual disturbances, have no association with the overall clinical severity of NF1 and therefore do not require any treatment<sup>3</sup>.

The differential diagnosis of Lisch nodules includes iris mammillations, multiple iris nevi, Cogan-Reese syndrome, granulomatous iritis (Busacca, Koeppe and Berlin nodules), iris cysts, Brushfield spots, iris melanoma, leiomyoma, xanthogranuloma and, rarely, secondary metastatic nodules<sup>3</sup>.

## Nódulos de Lisch

Os nódulos de Lisch são hamartomas melanocíticos da íris que se caracterizam por ser um dos marcadores patognomônicos da neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de von Recklinghausen, uma doença neurocutânea autossômica dominante, caracterizada pela proliferação de hamartomas patológicos de tecidos derivados da crista neural, cuja prevalência é de 1 em cada 2.500 a 3.500 nascidos vivos no mundo<sup>1</sup>.

Os nódulos de Lisch são lesões sólidas em forma de cúpula de 1 a 2 mm que se estendem por toda a superfície da íris; Geralmente são múltiplos, bilaterais e apresentam coloração clássica marrom-amarelada, mas varia dependendo da pigmentação ou raça da íris<sup>2</sup>. O tamanho e o número dos nódulos de Lisch tendem a aumentar com a idade, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes com NF1 aos 5 anos de idade

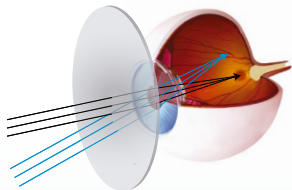
e em quase 100% dos pacientes aos 20 anos de idade; Constituem, assim, um dos critérios de diagnóstico clínico da doença. Geralmente são assintomáticos, não causam alterações visuais, não têm associação com a gravidade clínica geral da NF1 e, portanto, não necessitam de tratamento<sup>3</sup>.

O diagnóstico diferencial dos nódulos de Lisch inclui mamilações da íris, múltiplos nevos da íris, síndrome de Cogan-Reese, irite granulomatosa (nódulos de Busacca, Koeppe e Berlin), cistos da íris, manchas de Brushfield, melanoma da íris, leiomioma, xantogranuloma e —raramente— nódulos metastáticos secundários<sup>3</sup>.

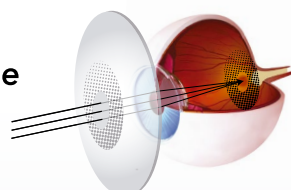
## Referencias

1. Rodríguez-Lomba E, Lozano-Masdemont B. Lisch nodules: a key diagnostic sign of neurofibromatosis type 1. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021; 112: 459-460.
2. Maharaj A, Singh VR, Lalchan SA. Lisch and the importance of his nodules. *West Indian Med J* 2014; 63: 799-802.
3. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet* 2022; 141: 177-191.

# CONTROL DE **miopía**



👁️ *Lentes de desenfoque periférico miópico*



👁️ *Lentes de desenfoque por contraste*

 **Foucault**  
[www.foucault.com.ar](http://www.foucault.com.ar)

## EDICIONES CAO

Director: Dr. Javier Casiraghi



ADQUIÉRALOS EN PAPEL Y FORMATO DIGITAL  
Aranceles especiales para socios

[www.ofthalmologos.org.ar/edicionesCAO](http://www.ofthalmologos.org.ar/edicionesCAO)

**CAO**  
CONSEJO ARGENTINO  
DE OFTALMOLOGÍA



## Medical Supplies

BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LA SALUD



### MSZ SRL



El Salvador 4144  
Loft 1.  
1175 Buenos Aires.  
Argentina

[www.msz.com.ar](http://www.msz.com.ar)



+ 54 9 11 4865 1209



[info@msz.com.ar](mailto:info@msz.com.ar)



[www.msz.com.ar](http://www.msz.com.ar)



# Intensity

By Hanita Lenses



VisTor / Perfector

# HANITA Lenses



 FULLRANGE



SeeLens AF



B-Lens



B"H

**ROSINOV**

Presente con **visión** de futuro

[www.rosinov.com](http://www.rosinov.com)



# Refresh Tears®

Carboximetilcelulosa sódica 0.5%

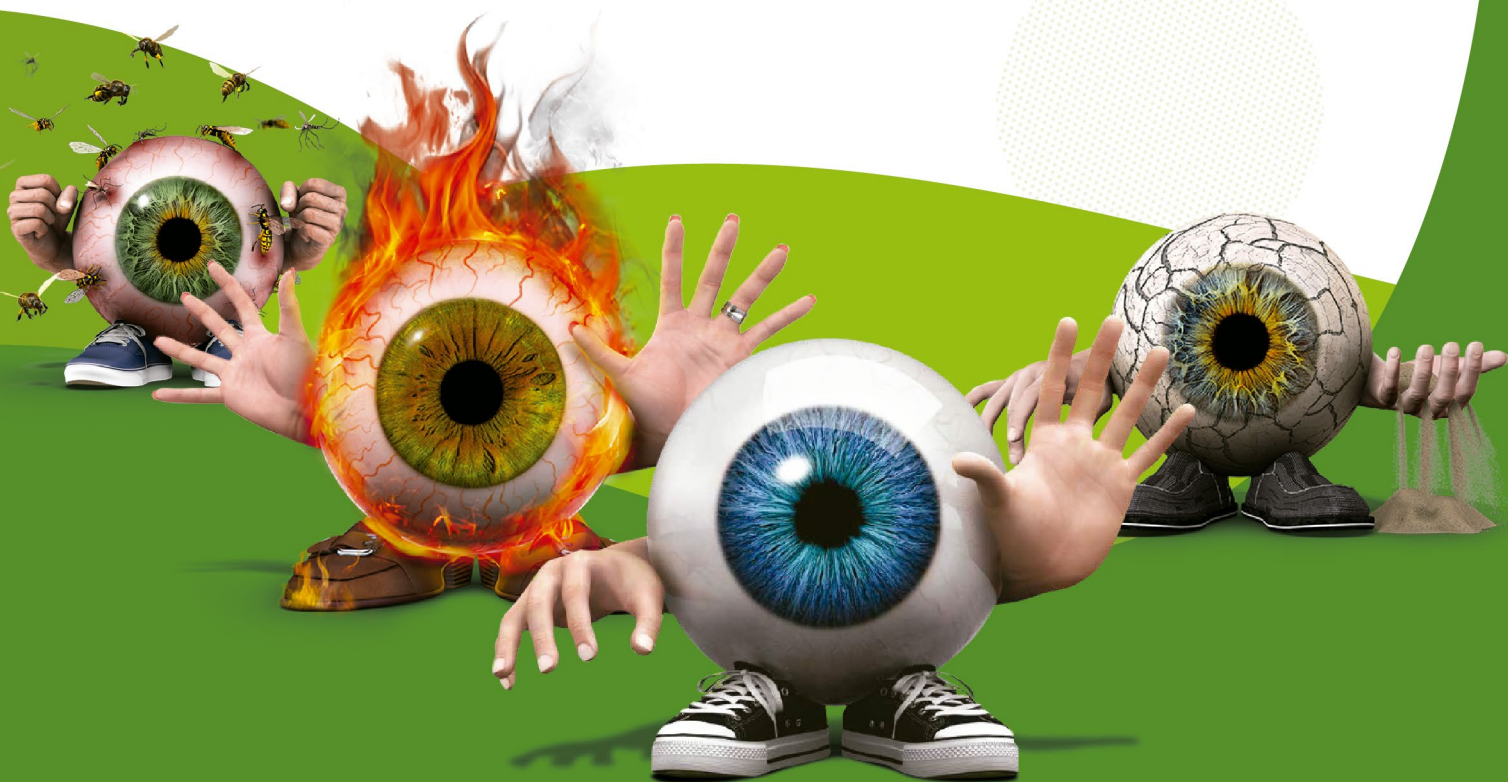
# Optive®

carboximetilcelulosa sódica 0.5% / glicerina 0.9%

# Refresh FUSION®

Carboximetilcelulosa  
sódica, Glicerina

# ¡ELEGÍ VEARDE!



## LÁGRIMAS QUE HACEN BIEN Y SE SIENTEN BIEN

• ADHESIÓN AL TRATAMIENTO • CONFORT • CALIDAD DE VIDA •

Escanee para acceder a los prospectos



REFRESH TEARS



OPTIVE



REFRESH FUSION

abbvie

AR-ABBV-230049

Avisos Legales ©2023 Abbvie. Todos los derechos reservados.

Todas las marcas son propiedad de sus respectivos dueños.

Uso exclusivo para el profesional Médico.

# Foco en la excelencia del rendimiento visual



Seeing beyond

## Lentes ZEISS Clearview





# TECNOIMAGEN



## Un resultado refractivo preciso para satisfacción de sus pacientes.

### EYECRYL PHAKIC



Fácil carga e  
implantación

Excelente  
estabilidad  
rotacional

Corrección  
de alta y baja  
miopía

Resultados  
predecibles

Gran  
satisfacción del  
paciente

Ofrezca a sus pacientes uno de los tratamientos más avanzados para la corrección de la miopía y el astigmatismo.

[www.tecnoimagen.com.ar](http://www.tecnoimagen.com.ar)

## UN ANTES Y UN DESPUÉS EN EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO

# Muxin®

Rebamipida 2%

## Primer y único secretagogo de mucinas



Te invitamos a  
leer nuestra revista  
Visión Hoy n° 3,  
dedicada a Rebamipida



Te invitamos  
a mirar nuestro  
video lanzamiento



[maxvision.com.ar](http://maxvision.com.ar)



max  
VISION

# ISKOWITZ

CALIDAD A LA VISTA

ORIGEN: REINO UNIDO

Rayner

## Lentes Intraoculares Rayner

### Ray One® EMV Tórica

NUEVA

Ray One  
EMV TORIC



DISPONIBLE EN ARGENTINA EN 2023

**Corrige a más pacientes, incluso a aquellos con astigmatismo**

Estabilidad rotacional probada y centrado con resultados visuales predecibles, sostenibles y precisos

- Únicas lentes con aberración esférica positiva que brindan mayor rango de visión funcional.
- Mejoran los resultados del paciente con monovisión
- Desarrolladas en conjunto con el Dr. Graham Barrett
- Reducen la presencia de halos y difotopsia
- Completamente precargadas

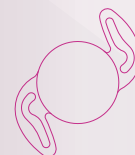


MARCAS  
TÓRICAS  
MEJORADAS



Ray One®  
EMV

Ray One  
EMV



## IOL Master 700

¿Por qué es la mejor plataforma para medición y cálculo de IOL?



ZEISS es líder en el desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas a la medicina. Fue **el primero** en lanzar la tecnología de Femtosecond Refractivo, OCT, **regla biométrica óptica**, OCT integrado en microscopio, e incluso, el mismo microscopio para oftalmología, neurocirugía, ORL, cirugía plástica, etc. La experiencia clínica acumulada durante los años le da esa robustez y confiabilidad, en especial para la especialidad de la oftalmología, donde ha puesto su foco. **ZEISS es un GOLD STANDARD**. El mercado se alinea a los lanzamientos de ZEISS, produciendo equipos semejantes, tomando como punto de partida, los modelos originales desarrollados por ZEISS, cuya investigación, desarrollo, aplicación y efectividad, ya resultaron en la mejor herramienta para los profesionales.



### ¿Mide efectivamente la queratometría posterior?

Sí. Mide objetivamente la queratometría posterior. No es la SimK (Simulada), ni la generada por IA. Es la medida efectiva.



### ¿La queratometría posterior es utilizada en las fórmulas?

En todas las fórmulas se puede utilizar TK (Total Keratometry). En especial, la última y más efectiva de estas, la fórmula Barret TK.



### Ver la fovea, ¿para qué?

Para saber que el paciente está perfectamente alineado. Con esto me aseguro que todas las mediciones son las mejores.



### ¿Actualizaciones?

Desde su presentación oficial, el IOLMaster 700 ha tenido sucesivas actualizaciones y licencias nuevas, para estar a la vanguardia de los nuevos desarrollos de fórmulas. Próximamente se presenta la Fórmula de Kane como licencia opcional, actualizable.



### ¿Incluye topógrafo, posibilidad de ver el ángulo, ver la cápsula posterior, etc.?

EL IOLMaster 700 es un dispositivo para el mejor cálculo de IOL.

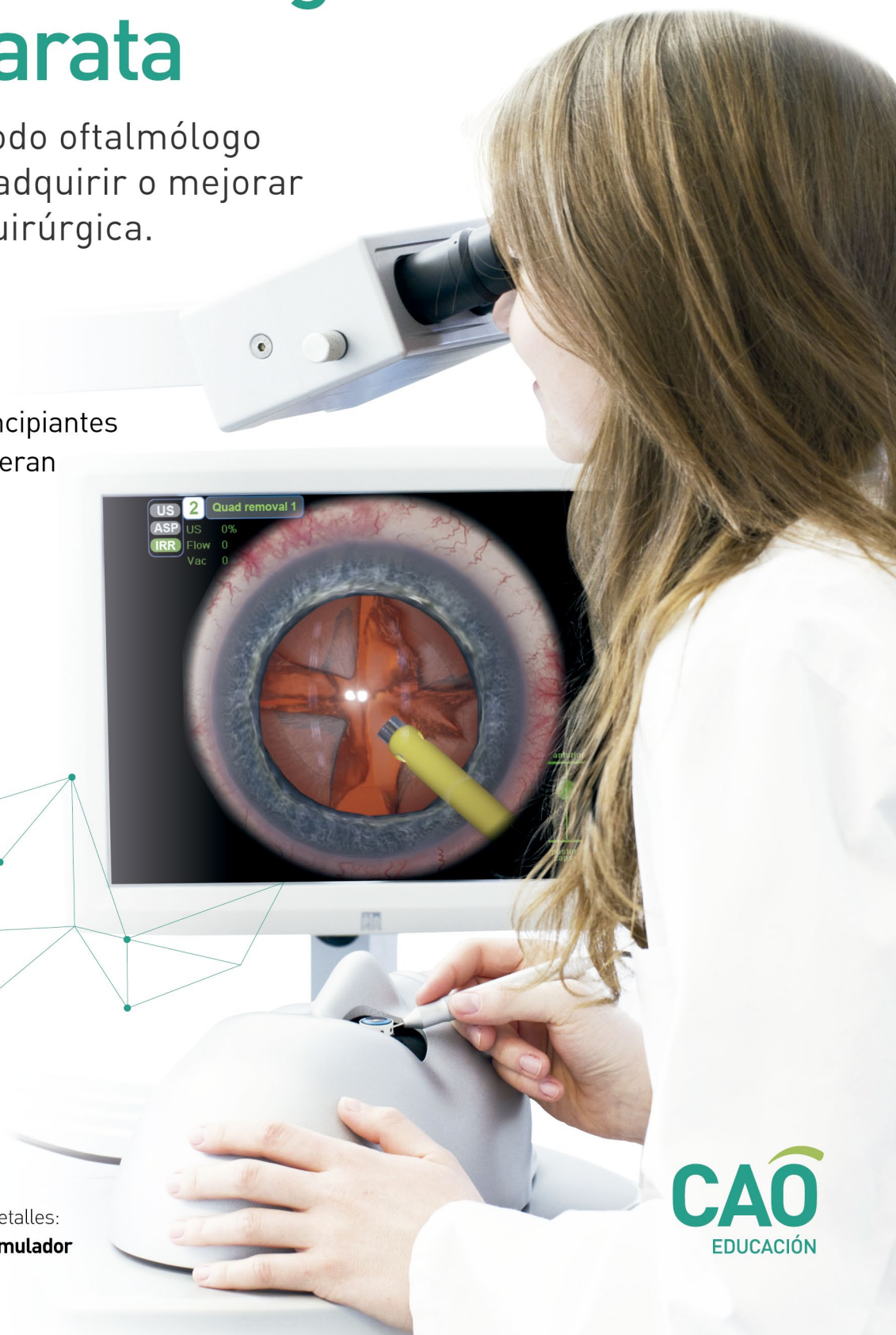


# Simulación Virtual de Cirugía de Catarata

El curso que todo oftalmólogo necesita para adquirir o mejorar su habilidad quirúrgica.

## DESTINADO A:

- ▶ Residentes
- ▶ Oftalmólogos principiantes
- ▶ Cirujanos que quieran perfeccionarse



Programa, aranceles y más detalles:  
[www.ofthalmologos.org.ar/simulador](http://www.ofthalmologos.org.ar/simulador)



Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, PB  
C1037AAO Buenos Aires, Argentina  
Teléfono 54 (11) 4374-5400 líneas rotativas

**Oftalmología Clínica y Experimental**  
[www.oftalmologos.org.ar/oce/](http://www.oftalmologos.org.ar/oce/)