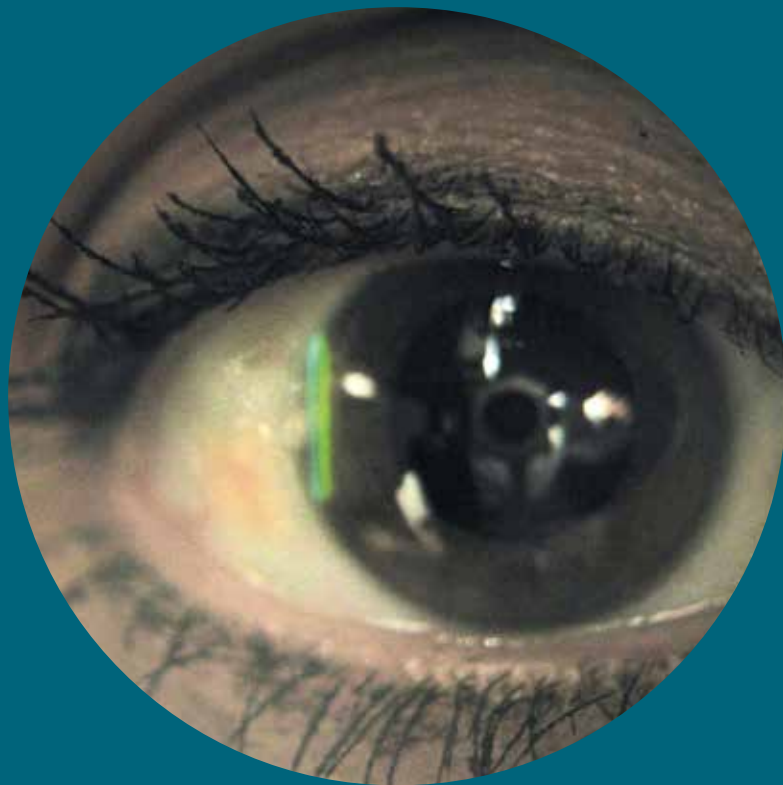


Oftalmología clínica y experimental

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología • Volumen 14 • Número 3 • Septiembre 2021 • ISSN 1851-2658



Nuevo método para detectar ángulos ocluibles

Progresión de la miopía durante la pandemia

Enfermedad ocular tiroidea

COVID-19 y parálisis oculomotoras

OCE

14.3

CAO

Recugel®

Dexpanthenol 5%

Gel oftálmico x 10 g



Pro vitamina B5.

- Favorece una reepitelización más rápida⁽¹⁾.
- Prolongado período de retención. Debido a su capacidad de retener líquido previene la sequedad epitelial y mantiene la integridad de la superficie ocular⁽¹⁾.
- Ideal también en el **tratamiento post-operatorio** de heridas corneales⁽¹⁾.

BAUSCH + LOMB™

Ver mejor. Vivir mejor.

Ojos que ven, corazón que siente.

Fotex

Tobramicina 0.3%

Fotadex

Tobramicina 0.3% Dexametasona 0.1%

**ERITROMICINA
ELEA**

Gotas Eritromicina Lactobionato 1%
UnaOzono Eritromicina 0.5%

Fotamicin

Ciprofloxacina 0.3% Dexametasona 0.1%

POLYPLEX

POLIMIXINA B | NEOMICINA | DEXAMETASONA

LOPREDBIOTIC

LOTEPREDNOL 0.5% TOBRAMICINA 0.3%

gatimicin

GATIFLOACINA 0.3%

gatimicin D

GATIFLOACINA 0.3% DEXAMETASONA 0.1%

gatimicin forte

GATIFLOACINA 0.3%

**PH Lágrimas
gel**

CARBOMER 0.25%

PH Lágrimas

HIDROPROPILETILCELULOSA
DEXTRAN 70

Osiris

HIBRONATO FISIOLOGICO

Inmunosporin

Ciclosporina 0.1%

olopat

olopatadina 0.1%

Visuclar

NAFAZOLINA + FENIRAMINA

olopat F

Olopatadina 0.2%

Berlofen

BENIFENAC 0.09%

Xalatan

LATANOPROST

ZOPIROL

Timolol Maleato 0.50%

Xalacom

LATANOPROST + TIMOLOL

ZOPIROLM

Timolol Maleato 0.50%

Dorzolamida 2%

ARVO

TRAVOPROST 0.004%

DELTA

PREDNISOLONA ACETATO 1% FENILEFRINA 0.12%

LOPRED

LOTEPREDNOL etabonato 0.5%

Lumiere
BEVACIZUMAB

EL BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO
CON EL AVAL DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Antibióticos / Antibióticos Asociados

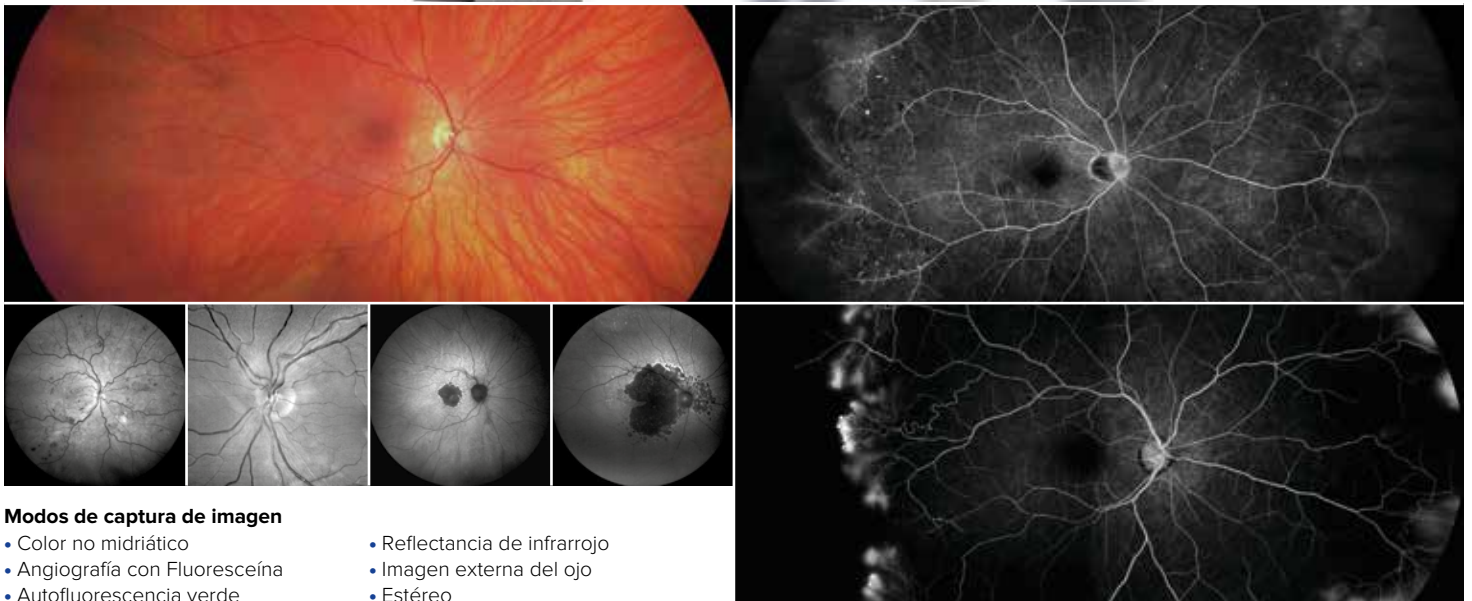
Lubrificantes
Oculares

Antialérgicos/Descongestivos/
Antiinflamatorios

Antiglaucomatosos

Corticoides

Antiangiogénico



Modos de captura de imagen

- Color no midriático
- Angiografía con Fluoresceína
- Autofluorescencia verde
- Autofluorescencia azul
- Reflectancia de infrarrojo
- Imagen externa del ojo
- Estéreo

Imágenes HD de Campo Ultra Amplio del fondo de ojo

Al permitirle visualizar hasta la periferia lejana (en múltiples modalidades de captura de imagen), **ZEISS CLARUS 700** puede documentar señales de enfermedades oculares que tienen lugar en distintas regiones del ojo y se presentan de manera diferente, en función de la modalidad de la imagen.

- Cámara HD Ultra Wide Field de 133° y 200°.
- Color verdadero.
- Definición 7,3 μ m.
- **COLOR:** sistema de diodos Rojo - Verde - Azul - IR.
- **CLARIDAD:** similar a la visión directa.
- **CONFORT:** sistema clásico con mentonera, donde se mueve la óptica y no el paciente para la alineación.

Plataformas Multidiagnósticas

VISIONIX

- Autorrefracción y Queratometría
- Tonometría sin contacto corregida
- Paquimetría e imagen de la cámara anterior con Cámara Scheimpflug
- Topografía corneal de cara anterior (VX-120)
- Topografía corneal de cara anterior y posterior (VX-130)
- Aberrometría corneal, del cristalino y total
- Pupilometría

MODELO DRY EYE

- Tiempo de ruptura lacrimal NITBUT
- Valor de menisco lacrimal
- Imagen a color externa del ojo



Examen completo del segmento anterior
en 45 segundos por ojo

VX 120+

VX 120+

VX 130+

DRY-EYE

AHORA CON ANÁLISIS DE OJO SECO



3B OPTIC INSTRUMENTS

ISKOWITZ

CALIDAD A LA VISTA

RayOne
TRIFOCAL
TORIC

RayOne
EMV



PRECARGADAS

STOCK EN
ARGENTINA

Origen: Reino Unido

Rayone® Trifocal Tórica

Pensada para corregir a más pacientes,
incluso a aquellos con astigmatismo
corneal significativo

Origen: Reino Unido

Nueva lente de Monovisión Mejorada

Profundidad de campo de visión ampliada hasta 2.25 D

STOCK EN
ARGENTINA

PRECARGADAS

Rayner

A.R.C.
LASER
enlighten your surgery.

Origen: Alemania

Fox 514

- Láser Verde de 514nm, con un diseño compacto y portátil
- Funciona a baterías, con hasta 4 hs de autonomía
- Sondas con un poder de transmisión confiable y homogéneo
- Ideal para el uso de retinopatía diabética o desprendimiento de retina



Fox 810

- Láser de 810nm de múltiple propósito
- Diseño compacto y portátil
- Posee una alta potencia de salida de hasta 8W
- Sistema láser de 3ra generación para el tratamiento de Glaucoma.
- Permite aplicar el tratamiento de CPC, Microcyclo (No destructivo / Microsegundo)
- Disponibles accesorios para DCR, endofotocoagulación y posibilidad de adaptar un OBI

Encuentra nuevos productos diseñados para profesionales exigentes

ISKOWITZ | (011) 4524 0153 | Combatientes de Malvinas 3159, CABA | info@iisrl.com.ar | www.iisrl.com.ar

NUEVA LÍNEA DE PERÍMETROS

Todos incluyen desviaciones estándar por edad y curva de Bebie

Frey



SHIN-NIPPON



 **Micromédica Epsilon**

4686-0052 / 0175 - Saladillo 2579 - CABA | micromedicaepsilon@gmail.com | @micromedicaepsilon



Canon



25
ANIVERSARIO

Internacional

ÓPTICA & OFTALMOLOGÍA



Cámara CR-2 PLUS

Xephilio OCT-A1

Representante Exclusivo para la Argentina

Tel +54.11.4384-6031 (int. 120) | internacional.com.ar/ofthalmologia
info@internacional.com.ar

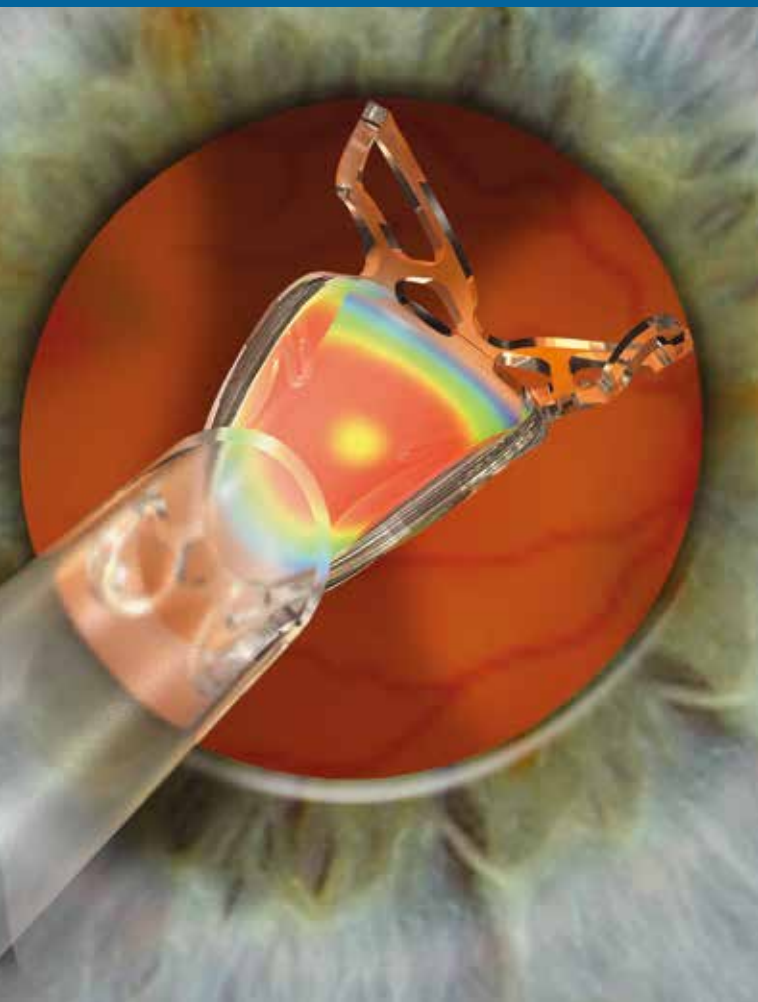
RETINOGRAFIA INTELIGENTE

LA HFC-1 DE HUVITZ ES LA PRIMERA CON **20 MP** QUE INTEGRADA AL **SOFTWARE DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL** HACE POSIBLE EL DIAGNÓSTICO Y LA DETECCIÓN DE PATOLOGÍAS EN ESTADO TEMPRANO

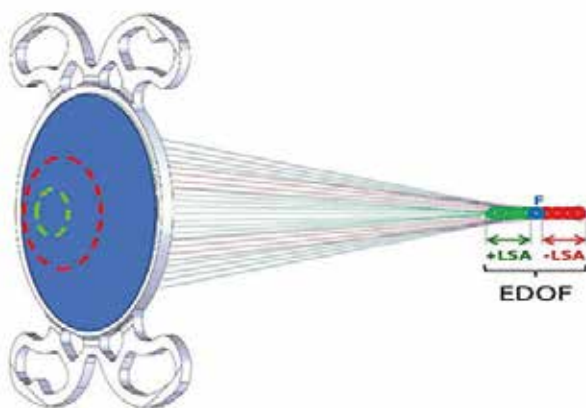
- ✦ AI Inteligencia artificial
- ✦ 20 Mp
- ✦ 360° Panorama
- ✦ Autotracking
- ✦ Web Viewer



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



Oftalmología clínica y experimental

Volumen 14 • Número 3 • Septiembre de 2021

Sumario

EDITORIAL

Evidencias y reflexiones sobre la educación médica “teórica y práctica” en épocas de COVID

Rodrigo M. Torres, Gabriela Palis, Víctor Reviglio, Guillermo Iribarren, Javier F. Casiraghi

117

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad ocular tiroidea

Victoria Ariasgago, Milagros Aguilar, Daniel Weil

120

ARTÍCULOS ORIGINALES

Nuevo método para estimar indirectamente la amplitud del ángulo de la cámara anterior y detectar ángulos ocluidos

Roberto Borrone, Andrés Gigliani

137

Expresión clínica del COVID-19 mediante parálisis oculomotoras

Martina Faretta, Laura Cardozo, Claudia Lauglé, José Raquiar, Andrea Valeiras

148

Myopia progression in children during COVID-19 home confinement in Argentina

Carolina Picotti, Victoria Sanchez, Leonardo Fernández Irigaray, Ian G. Morgan, Rafael Iribarren

156

Prevalence of high astigmatism in Salta province, Argentina

Luis Zeman, Ruben D. Danza, Laura Fejerman, Rafael Iribarren

162

Evaluación del efecto terapéutico de una nueva formulación hipotensora en un modelo de glaucoma en conejos

Mariana Andrea Guaycochea, Carolina del Valle Bessone, Lucía Bacigalupo, David Cremonuzzi, Daniel Allemandi, Vilma Campana, Luis Ignacio Tártara

171

IMÁGENES CIENTÍFICAS

Xantogranuloma juvenil palpebral

Jorge Sánchez-Monroy

181

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

EDITOR EN JEFE

Dr. Rodrigo M. Torres (*Paraná*)

EDITORES ASOCIADOS

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. Fernando Pellegrino (*Buenos Aires*)

Dr. Ariel Schlaen (*Buenos Aires*)

EDITORES JEFE 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)

Dr. Jorge F. Lynch

Centro Argentino de Estrabismo (CAE)

Dr. Fernando Prieto Díaz

Grupo Argentino de Uveítis (GAU)

Dr. Emilio Dodds

Sociedad Argentina de Córnea, Refractiva y Catarata (SACRYC)

Dr. Mariana Palavecino

Sociedad Argentina de Plástica Ocular (SAPO)

Dr. Rodrigo Feldmann

Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Dr. Andrés Bastien

Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO)

Dr. María Cecilia Marini

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*

EDITORES 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. Débora Paschetta

Prof. Sebastián Centurión

Lic. Jorge Martins

Lic. Myriam Tencha

Lic. Inés Ramírez Bosco



COMITÉ EJECUTIVO 2020-2021

Presidente

Dr. Pablo Daponte (*Buenos Aires*)

Vicepresidente

Dr. Pablo Chiaradía (*Buenos Aires*)

Secretario

Dr. Daniel Dilascio (*Tucumán*)

Tesorero

Dr. Javier Casiraghi (*Buenos Aires*)

Prosecretario

Dr. Fernando Scattini (*Buenos Aires*)

Protesorero

Dr. Nicolás Garcés (*San Juan*)

Primer vocal

Dra. Mariela Nebreda (*Córdoba*)

Segundo vocal

Dra. Mariana Salom (*Resistencia*)

Tercer vocal

Dr. Gerardo Valvecchia (*Quilmes*)

Cuarto vocal

Dra. María Laura Curutchet (*La Plata*)

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.

Impreso en: Pausa Impresores S.R.L.

www.revistaocce.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)

ISSN 2718-7446 (en línea)

Evidencias y reflexiones sobre la educación médica “teórica y práctica” en épocas de COVID

Rodrigo M. Torres^a, Gabriela Palis^b, Víctor Reviglio^c, Guillermo Iribarren^d, Javier F. Casiraghi^e

^a Centro de Ojos Dr. Lódolo (Paraná) y Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos (Oro Verde), Entre Ríos, Argentina.

^b Centro para la Investigación en Educación para Profesionales de la Salud, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

^c Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.

^d Servicio de Oftalmología, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

^e Cátedras de Oftalmología, Universidad de Buenos Aires y Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina.

Autor corresponsal

Rodrigo M. Torres
romator7@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2021; 14(3): 117-119.

En una editorial anterior de *Oftalmología Clínica y Experimental* se revisaron los conceptos de bioética, investigación, validación y divulgación científica en relación con la pandemia COVID-19¹. En este número los autores reflexionamos acerca de la educación médica teórica y práctica desarrolladas en este contexto, a la luz de las publicaciones encontradas acerca de estos temas en la base de datos Medline.

Evidencias

Al realizar una búsqueda bibliográfica asociando los términos *medical education* AND *covid-19* en PubMed, al 7 de agosto de 2021 se encuentran 8.656 publicaciones desde el 2020 hasta la fecha. Mediante un algoritmo de inteligencia artificial el mismo buscador electrónico nos ofrece redefinir la búsqueda a *simulation training* AND *medical education* AND *covid-19* y nos muestra que hay, en el mismo período, 201 artículos sobre el tema (el 2,3%). Si a esta búsqueda le quitamos el término *covid-19* y dejamos *simulation training* AND *medical education* aparecen 11.214 publicaciones desde el año 1971 hasta la actualidad, y de ellas hay 1.811 (un 16,1%) entre 2020 y 2021.

El primer artículo publicado con referencia a entrenamiento en simulación es de 1971 y trata acerca de la realización de un modelo computacional aplicado a simular procesos diagnósticos de la práctica clínica². En 1972 se publicó un trabajo sobre el desarrollo de una “epidemia simulada” de influenza y de rubéola para poder enseñar y entrenar al equipo médico en salud pública³. A casi medio siglo de su publicación, el contenido y los conceptos de ese trabajo siguen quizás vigentes.

Si retomamos el “ejercicio” de buscar en PubMed y a nuestra búsqueda realizada con los términos: *simulation training AND medical education AND covid-19* le dejamos sólo: *medical education*, encontramos 543.743 publicaciones desde un primer trabajo publicado en 1801⁴ hasta la actualidad. Esto expresa que las publicaciones referidas a entrenamiento simulado en medicina (11.214) representan algo más del 2% del total en la “historia” de las publicaciones que podemos encontrar en PubMed. Hemos hallado que sobre *educación médica* sólo en estos 8 meses de 2021 se han publicado 39.969 artículos, lo que representa el 7,5% de todo lo publicado desde 1801. Y sobre entrenamiento simulado en medicina se publicaron 684 trabajos en el presente año, siendo el 1,7% del total. Si hacemos lo mismo, pero sólo en 2020 acerca de entrenamiento simulado en medicina encontramos 1.280 trabajos y de educación médica en general, 57.503 trabajos. El 2,2% de todo lo publicado en relación a educación médica durante 2020 se dedicó al área de entrenamiento simulado en medicina. Fue un año donde muchos países del mundo tuvieron una cuarentena extensa y estricta, tal como sucedió en la Argentina, donde la enseñanza universitaria estuvo completamente cerrada en su ámbito presencial entre marzo y diciembre de 2020. En el año en el cual no hubo casi formación práctica en medicina por 9 meses, los trabajos sobre realización de simulaciones en el entrenamiento fueron ligeramente superiores al 2%. En 2021 la tendencia se mantiene (1,7%).

Hagamos otro “juego-ejercicio” de búsquedas. Si le pedimos a PubMed que nos brinde datos sobre *medical education AND webinars*, aparecen 297 resultados desde 2010 hasta la actualidad. Ajustamos la búsqueda a 2020-2021 y obtene-

mos 161 publicaciones (el 54,2%). Para ver los números en contexto y en proporciones (no en cantidad total), la evidencia nos muestra que la comunidad médica —acerca del tema de *educación médica* desde el inicio de la pandemia— se orientó más a investigar y reflexionar sobre el aspecto de la utilidad de los seminarios en línea (*webinars*) y la enseñanza virtual (conocimientos teóricos) que en el desarrollo de las habilidades prácticas de los médicos.

Reflexiones

La tecnología aplicada a los nuevos medios digitales de comunicación, la inteligencia artificial y la robótica están cada vez más presentes tanto en la práctica médico-asistencial como en la educación de grado y posgrado⁴⁻⁸. La función que cumple el ser humano en el acto médico (diagnóstico y terapéutico) está cambiando, por lo que su formación también debería adaptarse a nuevas realidades. Y lo está haciendo. ¿Y lo está haciendo?

La destreza y habilidad quirúrgica de un médico se desarrollan a lo largo de su vida profesional mediante una curva de aprendizaje que en un momento logra un pico de “eficacia” y que luego decae con los años hasta desaparecer con el final de su “vida útil”.

Ocurre no solamente con una técnica, que conoce y perfecciona con el aprendizaje, además acontece con nuevas técnicas que se desarrollan, que se incorporan y que necesita aprender, puesto que con los nuevos desarrollos algunas prácticas pasan a ser obsoletas. Pero es posible visualizar un futuro en el que esos años acumulados de experiencias y prácticas artesanales se puedan conservar mediante nuevas tecnologías. Porque la destreza quirúrgica sumada a las habilidades individuales ya no se aplicaría directamente al paciente, sino que serían transferidas a sistemas quirúrgicos artificiales y automatizados —más eficientes— que no dependerían de variables humanas relacionadas con las emociones o el decaimiento funcional acontecido con los años.

Aunque en la actualidad las distancias entre la ciencia ficción y la realidad se acercan cada vez

más, ese futuro cercano no está aún entre nosotros. Este año y los próximos necesitará médicos que tengan habilidades manuales para quienes el entrenamiento en videojuegos podría ser una ventaja, además de aplicarse nuevas formas de enseñanza práctica tutelada asociada a realidad virtual⁹⁻¹¹. Es necesario formar médicos que posean la capacidad de aplicar con solvencia y pericia las diferentes técnicas quirúrgicas en oftalmología. Así mismo el desempeño profesional siempre está ligado al detallado examen clínico del paciente, con la correcta indicación y comprensión de los métodos diagnósticos solicitados, sin apartarse de aspectos bioéticos, donde un médico oftalmólogo empático con su paciente tendrá como objetivo mantener y mejorar no sólo las funciones visuales sino también la calidad de vida del paciente.

La investigación en educación médica en este contexto no debería limitarse entonces a la descripción de cómo se sorteó el aislamiento a través del dictado de clases en línea, sino fundamentalmente a buscar la forma más efectiva y válida de enseñar en ámbitos en los que no podemos trabajar con pacientes. Esto avanzaría la ciencia de la educación médica a un nivel más allá de la pandemia, dado que la simulación se propone como forma de enseñanza más eficiente, segura y controlada *antes* de pasar a la práctica de habilidades en los pacientes.

Referencias

1. Torres RM, Franco OH, Fernández J. El método y la pandemia: bioética, investigación, validación y divulgación científica. *Oftalmol Clin Exp* 2021; 14: 61-64.
2. De Dombal FT, Horrocks JC, Staniland JR, Gill PW. Simulation of clinical diagnosis: a comparative study. *Br Med J* 1971; 2: 575-577.
3. Swain RW, Lynn WR, Hodgson TA *et al*. Epidemic simulation for training in public health management. *IEEE Trans Biomed Eng* 1972; 19: 120-125.
4. Account of medical education in Edinburgh, with remarks. *Med Phys J* 1801; 6: 301-308.
5. Webster CS. Artificial intelligence and the adoption of new technology in medical education. *Med Educ* 2021; 55: 6-7.
6. Cole E, Valikodath NG, Maa A *et al*. Bringing ophthalmic graduate medical education into the 2020s with information technology. *Ophthalmology* 2021; 128: 349-353.
7. Jacobsen MF, Konge L, Alberti M *et al*. Robot-assisted vitreoretinal surgery improves surgical accuracy compared with manual surgery: a randomized trial in a simulated setting. *Retina* 2020; 40: 2091-2098.
8. Jacobsen MF, Konge L, la Cour M *et al*. The learning curve of robot-assisted vitreoretinal surgery: a randomized trial in a simulated setting. *Acta Ophthalmol* 2021; doi:10.1111/aos.14822.
9. Datta R, Chon SH, Dratsch T *et al*. Are gamers better laparoscopic surgeons? Impact of gaming skills on laparoscopic performance in "Generation Y" students. *PLoS One* 2020; 15: e0232341.
10. Dean WH, Gichuhi S, Buchan JC *et al*. Intense Simulation-based surgical education for manual small-incision cataract surgery: the ophthalmic learning and improvement initiative in cataract surgery randomized clinical trial in Kenya, Tanzania, Uganda, and Zimbabwe. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139: 9-15.
11. Motola I, Devine LA, Chung HS *et al*. Simulation in healthcare education: a best evidence practical guide. AMEE Guide No. 82. *Med Teach* 2013; 35: e1511-e1530.

Enfermedad ocular tiroidea

Victoria Ariasgago, Milagros Aguilar, Daniel Weil

Sección de Oculoplastia, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 11 de abril de 2021.

Aprobado: 10 de junio de 2021.

Autor corresponsal

Dra. Victoria Ariasgago

Hospital de Clínicas José de San Martín

Av. Córdoba 2351

(1120) Buenos Aires

011 5950-8000

vikyari75@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2021; 14(3): 120-136.

Resumen

La enfermedad ocular tiroidea es una anomalía de origen autoinmune, más frecuente en las mujeres hipertiroideas de edad media, que se caracteriza por inflamación orbitaria debido a infiltración de linfocitos y plasmocitos con mucopolisacáridos que causan expansión y fibrosis de los músculos extraoculares y del tejido graso. Estos cambios orbitarios se pueden presentar previa, junto o posteriormente a la disfunción tiroidea, aunque la importancia de lograr el estado eutiroideo es esencial en su evolución. Existen factores de riesgo que empeoran la enfermedad, siendo central el cese del tabaquismo para un buen manejo en el tratamiento. La enfermedad se presenta en dos períodos: la etapa activa o inflamatoria y la etapa inactiva o secuelar. En la etapa activa de la enfermedad, con duración entre 6 a 18/24 meses, las manifestaciones clínicas son muy variadas: desde episodios leves hasta cuadros severos que incluso pueden comprometer la visión, por lo que reconocer las complicaciones de esta etapa es primordial para preservarla. Existen muchas clasificaciones y guías de diagnóstico y tratamiento basados en la desinflamación de la órbita para evitar secuelas incapacitantes, donde la corticoterapia es su eje, aunque en la actualidad existen muchas alternativas con fármacos inmunomoduladores que parecen ser muy prometedoras. En la etapa inactiva de la enfermedad, caracterizada por las secuelas de la etapa inflamatoria, se puede realizar una secuencia de cirugías destinadas a mejorar la calidad de vida de estos pacientes como así también controlar su aspecto estético. Es prioritario realizar imágenes tanto en la etapa activa, que orienten sobre qué estructuras orbitarias están

afectadas, como en la etapa secular para evaluar el plan quirúrgico. En esta actualización revisaremos todos los aspectos de esta enfermedad, las guías de diagnóstico y tratamiento y presentamos un algoritmo de tratamiento para su mejor entendimiento. **Palabras clave:** oftalmopatía de Graves, enfermedad ocular tiroidea, oftalmopatía distiroidea, orbitopatía distiroidea, oftalmopatía endocrina.

Thyroid eye disease

Abstract

Thyroid eye disease is a condition of autoimmune origin, more common in middle-aged hyperthyroid women, and characterized by orbit inflammation due to lymphocytic and plasmocytic infiltration with mucopolysaccharides causing expansion and fibrosis of extraocular muscles and fat tissue. Though these changes in the orbit may appear before, simultaneously with or after thyroid dysfunction occurs, the importance of achieving an euthyroid state is essential for their evolution. There are risk factors worsening the condition, with smoking cessation as the core for good management during therapy. The disease has two periods: the active or inflammatory phase and the inactive or burnt out phase. During the active phase of the disease, having a duration between 6 and 18/24 months, clinical manifestations vary widely: from mild episodes to severe pictures that may even be vision-threatening. Therefore, being aware of the complications of this phase is crucial to preserve vision. There are many classifications and guidelines for diagnosis and treatment based on reducing orbit inflammation to avoid disabling sequels, with corticosteroid therapy as the axis. However, currently there are many alternatives available involving immunomodulating drugs, which seem highly promising. In the inactive phase of the disease, characterized by the presence of the sequels of the inflammatory phase, a series of surgical procedures can be performed with the aim of improving the quality of life of these patients, as well as their aesthetic appearance. Imaging studies are vital both in the active phase, since they provide information on the orbital structures involved, and in the burnt out phase, to evaluate the surgical plan. In this update we will revise all the aspects of this disease and the

guidelines for its diagnosis and treatment, but we also present a treatment algorithm to improve its understanding.

Palabras clave: Graves' ophthalmopathy, thyroid eye disease, dysthyroid ophthalmopathy, dysthyroid orbitopathy, endocrine ophthalmopathy.

Doença dos olhos da tireoide

Resumo

A doença ocular da tireoide é uma anormalidade de origem autoimune, mais comum em mulheres com hipertireoidismo de meia-idade, caracterizada por inflamação orbitária devido à infiltração de linfócitos e células plasmáticas com mucopolissacarídeos que causam expansão e fibrose dos músculos extraoculares e do tecido adiposo. Essas alterações orbitais podem ocorrer antes, junto ou após a disfunção tireoidiana, embora a importância de se atingir o estado eutireoidiano seja fundamental em sua evolução. Existem fatores de risco que agravam a doença, sendo a cessação do tabagismo fundamental para um bom manejo no tratamento. A doença ocorre em dois períodos: o estágio ativo ou inflamatório e o estágio inativo ou sequelar. Na fase ativa da doença, com duração de 6 a 18/24 meses, as manifestações clínicas são muito variadas: desde episódios leves a quadros graves que podem até comprometer a visão. Portanto, reconhecer as complicações dessa fase é fundamental para preservá-la. Existem muitas classificações e diretrizes para diagnóstico e tratamento baseados na desinflamação da órbita para evitar sequelas incapacitantes, onde a corticoterapia é seu eixo, embora atualmente existam muitas alternativas de imunomoduladores que parecem muito promissoras. Na fase inativa da doença, caracterizada pelas sequelas da fase inflamatória, uma sequência de cirurgias pode ser realizada para melhorar a qualidade de vida desses pacientes, bem como para controlar sua aparência estética. A obtenção de imagens é prioritária tanto na fase ativa, para orientar quais estruturas orbitais são afetadas, quanto na fase sequencial, para avaliar o plano cirúrgico. Nesta atualização, revisaremos todos os aspectos desta doença, o diagnóstico e as diretrizes de tratamento e apresentaremos um algoritmo de tratamento para melhor compreensão.

Palavras chave: oftalmopatía de Graves, doença ocular da tiroide, oftalmopatía distireoidiana, orbitopatía distireóide, oftalmopatía endócrina.

Introducción

Se conoce como enfermedad ocular tiroidea a un conjunto de signos y síntomas oculares y orbitarios de carácter inflamatorio y naturaleza autoinmune, y que en la mayoría de los casos se encuentran asociados a una disfunción de la glándula tiroidea (por lo general, hipertiroideos). Representa la miositis más frecuente de la órbita.

La primera descripción de la enfermedad — llamada “oftalmopatía tiroidea” — la hizo un médico clínico en 1786 que describió un cuadro de “aumento de la glándula tiroidea en conexión con agrandamiento cardíaco o palpitaciones y con ojos que protruyen de sus órbitas”¹. Durante los años 1834-1835 otro médico clínico describió a cuatro mujeres con palpitaciones e inflamación tiroidea, aparente agrandamiento de los globos oculares, dificultad para el cierre palpebral y aumento de la exposición escleral alrededor de la córnea.

Cinco años después, en 1840, un médico de origen alemán describió pacientes de similares características pero agregó que los globos oculares eran por demás saludables y con función visual normal, aunque las pacientes dormían con los ojos abiertos y estos estaban más separados de lo habitual.

Con el tiempo la descripción del cuadro ocular asociado a la enfermedad tiroidea fue haciéndose más detallada y adoptando diferentes nombres como oftalmopatía distiroidea (aún muy popular), oftalmopatía tiroidea, orbitopatía tiroidea, exoftalmos tirotóxico, proptosis endocrina, exoftalmos maligno, oftalmopatía de Graves (GO, por sus siglas en inglés) hasta enfermedad ocular tiroidea, como se la conoce actualmente (del inglés: *thyroid eye disease* o TED)¹.

El objetivo del presente texto es revisar la bibliografía actual existente sobre la enfermedad ocular tiroidea para presentar conceptos claros del tema. Buscamos aportar guías que ayuden al diagnóstico, clasificación y manejo, generando

herramientas útiles para el oftalmólogo general a la hora de enfrentarse ante un cuadro de muy amplia variedad de presentación y evolución.

Definición

La enfermedad ocular tiroidea (TED) es un desorden inflamatorio de las estructuras oculares, orbitarias y palpebrales, asociado a un componente autoinmune y en la mayoría de los casos, a una alteración en la función tiroidea. Se caracteriza por inflamación orbitaria con infiltración de linfocitos y mucopolisacáridos que causan expansión de los músculos extraoculares, y en menor medida del tejido graso orbitario.

Es la patología orbitaria más frecuente en adultos y la principal causa de proptosis tanto uni como bilateral². Se estima que tiene una incidencia anual en Estados Unidos de 16 mujeres y 3 hombres cada 100 mil habitantes³.

Si bien inicialmente fue descrita en pacientes hipertiroideos y estos son los más frecuentemente afectados, hoy se sabe que esta patología puede presentarse en pacientes eutiroideos e hipotiroideos⁴ con componente autoinmune mediado por anticuerpos producidos por la glándula tiroidea. Estudios recientes demuestran que la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo de Graves sin compromiso ocular en la presentación que son tratados con fármacos antitiroideos no desarrollan la enfermedad ocular después un seguimiento de 18 meses y que en aquellos con compromiso ocular leve desaparece espontáneamente en la mayoría de los casos. Por otro lado, la enfermedad ocular tiroidea puede preceder, suceder o seguir a las manifestaciones endocrinas pero tiende a presentarse dentro de los 18 meses en la mayoría de los pacientes⁵.

Fisiopatología

Las alteraciones patológicas en TED involucran tanto los músculos extraoculares (MEO) como la grasa orbitaria, principalmente. La proptosis, signo frecuente, es consecuencia de la expansión de los tejidos orbitarios en un continente inexpandible

como lo es la órbita ósea. Esto también trae aparejado el aumento de la presión dentro de la órbita generando alteraciones del flujo sanguíneo venoso, con la consecuente congestión y edema de los tejidos periorbitarios, y aumento de la presión ocular. Esta última se debe en parte a la dificultad de drenaje del humor acuoso por las alteraciones en el flujo venoso sanguíneo periocular y debe diferenciarse del glaucoma crónico simple.

En la patogénesis de esta enfermedad pueden diferenciarse cuatro procesos patológicos:

1. Inflamación de los tejidos blandos periorbitarios.
2. Sobreproducción de glicosaminoglicanos (GAGs) por parte de los fibroblastos orbitarios.
3. Hiperplasia del tejido adiposo.
4. Otros: factores mecánicos y vasculares, mediadores químicos de la inflamación, etc.

En el examen histológico se evidencian depósitos de GAGs en los MEO, principalmente ácido hialurónico (HA) y condroitín sulfato (mucopolisacáridos). Este aumento de GAGs actúan como componentes osmóticos, llevando a la acumulación de líquido en los MOE (edema), aumento de su tamaño y disrupción de sus fibras. Otro hallazgo histológico importante es la infiltración de linfocitos y fibrosis en etapas tardías en los músculos, lo que también puede hallarse en menor cuantía en la grasa orbitaria⁴.

Actualmente se sabe que los fibroblastos de la órbita tienen características propias de esta localización y son los principales mediadores de la fisiopatología de TED. Estos tienen la potencialidad de transformarse en adipocitos o miofibroblastos, producir GAGs e interactuar con las células del sistema inmunológico que perpetúan el mecanismo inflamatorio. Tienen mayor respuesta inflamatoria y capacidad de producir citoquinas que los fibroblastos normales.

En la superficie de los fibroblastos orbitarios hay receptores TSH (TSHR) y receptores para el factor de crecimiento similar insulina 1 (IGF-1R) que activados regulan la producción de HA. Otro mediador de activación para la producción de GAGs es la IL 1 beta, la cual es inhibida por corticoides.

Además de la diferenciación de fibroblastos en adipocitos, también existe adipogénesis de novo

en TED. Esta es mediada también por TSHR y IGF-1R.

Autoantígenos en TED

El principal autoantígeno que desencadena TED en pacientes con enfermedad de Graves es el receptor TSH (TSHR). El concepto de que el inicio de TED ocurre frecuentemente dentro de los primeros meses de la enfermedad de Graves se basa en la idea de que ambas entidades clínicas son desencadenadas por un autoantígeno común.

Se ha identificado que los fibroblastos de la órbita normalmente expresan TSHR, pero en mucha menor cantidad que las células de la glándula tiroidea. Sin embargo esta expresión aumenta durante la adipogénesis y en TED activa. Los títulos de anticuerpos anti TSH han demostrado estar significativamente correlacionados con la actividad y severidad de TED, por lo que se infiere que TSHR es patogénico en TED.

El IGF 1R regula adipogénesis, reclutamiento y diferenciación de linfocitos, inducción de IL-16 y síntesis de HA. Se ha demostrado que sus niveles en órbita están elevados por encima de lo normal en pacientes con TED. Sin embargo, sus anticuerpos en sangre son similares a los de la población control, por lo que no sirve como parámetro clínico para evaluar la actividad de la enfermedad⁴.

Por lo antes mencionado, los anticuerpos anti-receptor de TSH resultan de mayor utilidad para el diagnóstico de la enfermedad ocular tiroidea.

Epidemiología y factores de riesgo

La enfermedad ocular tiroidea es la manifestación extratiroidea más común y más importante de la enfermedad de Graves². Tiene predilección por el género femenino, sin embargo las formas más severas se presentan en el género masculino. Se estima que tiene una incidencia anual en Estados Unidos de 16 mujeres y 3 hombres cada 100.000 habitantes^{1,3}. Afecta a todas las razas por igual, pero parece tener peor evolución en la raza negra.

Según datos publicados en la serie de Bartley y colaboradores la edad media reportada al diagnóstico de la oftalmopatía fue de 43,4 años, mientras que la edad media al diagnóstico de la disfunción tiroidea fue de 41,0 años⁵.

Se han descrito diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad ocular y/o a su peor evolución. A continuación se desarrollan los más relevantes:

Estrés oxidativo

Se ha detectado un aumento de estrés oxidativo en TED, lo que genera daño celular y del ADN con inflamación y pérdida de la función. Los niveles de ciertas enzimas peroxidadas en orina se ven aumentados en TED y tienen correlación con la actividad de la enfermedad.

El estrés oxidativo induce citoquinas proinflamatorias y estimula la proliferación de fibroblastos orbitarios de manera independiente; este efecto puede inhibirse con agentes antioxidantes⁶.

Tabaquismo

A pesar de estar establecida la asociación entre el hábito tabáquico y TED, su mecanismo de acción no está definido aún^{4, 7}. Se postula que podría deberse a que el tabaquismo aumenta el estrés oxidativo, pero también los extractos del humo del cigarrillo demostraron estimular la producción de HA, la adipogénesis y aumentar la expresión de anticuerpos anti R_c de TSH⁴.

Además el hábito tabáquico se ha asociado a formas más graves de la enfermedad, mala respuesta al tratamiento y peor pronóstico. Es por esto que pacientes fumadores exhiben cuadros más floridos de la enfermedad, con más inflamación y evolución tórpida. También se sabe que el cese tabáquico favorece muchísimo a la evolución y es por eso que debe recomendarse siempre esta conducta ante un diagnóstico de TED⁸.

Disfunción tiroidea

Si bien TED puede encontrarse en pacientes eutiroides, es mucho más frecuente en pacientes hipertiroideos, hipotiroideos con o sin enfermedad

de Hashimoto⁹. También se ha demostrado que pacientes con algún tipo de disfunción tiroidea muestran formas más severas de la enfermedad y evolución más tórpida del cuadro, y que al regularizar el estado tiroideo se puede ver una mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad ocular (en algunos casos)⁷.

Yodo radiactivo 131

Este tratamiento tiene como objetivo llevar al paciente al estado de eutiroidismo —o hipotiroidismo en su defecto— mediante una tiroiditis por radiación y destrucción glandular. Se observa un aumento de los receptores TSH y de la actividad de los anticuerpos estimulantes de tiroides, lo cual puede iniciar o empeorar TED⁸. Para reducir este efecto pueden administrarse corticoides peritratamiento; esta indicación dependerá de la severidad de TED previa o de los factores de riesgo para su desarrollo. Por ejemplo, en pacientes sin TED y sin factores de riesgo, o con TED inactivo, debe realizarse un seguimiento estrecho; en cambio, en pacientes con TED previo o sin TED pero con factores de riesgo para su desarrollo (principalmente tabaquismo), se recomienda administrar corticoides orales en esquema de 0.2 a 0.5 mg por kilo por día, iniciando 2 o 3 días previo al tratamiento con I131 y continuarlo por un mes con descenso gradual por 2 a 3 meses^{7, 10}.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de TED pueden ser muy variadas: desde cuadros leves como molestias de superficie, hasta cuadros graves con afectación visual como la neuropatía óptica o exposición corneal severa con úlceras y perforación. Éstas pueden explicarse mecánicamente por la discrepancia entre el aumento del volumen de tejidos orbitarios inflamados y el volumen inexpandible de la órbita ósea. Estos tejidos en expansión desplazan el globo ocular dificultando el retorno venoso, lo cual, combinado con la producción local de citoquinas y otros mediadores de la inflamación, resultan en dolor, proptosis, edema periorbitario, congestión conjuntival y quemosis, entre otros⁸⁻⁹.



Figura 1. Retracción palpebral superior. Manifestación clínica más frecuente.



Figura 2. Enfermedad ocular tiroidea activa moderada: CAS mayor a 4. A) Retracción palpebral, inyección conjuntival y caruncular. B) Proptosis, hertel 28 mm ambos ojos.



Figura 3. Paciente en etapa inactiva: restricción de la motilidad, proptosis derecha, retracción palpebral bilateral.

La manifestación clínica más frecuente y de las primeras en aparecer es la retracción palpebral tanto del párpado superior como del inferior, caracterizada por la exposición del limbo esclerocorneal (fig. 1). Se encuentra en la mayoría de los pacientes y es criterio diagnóstico de TED^{9, 11-12}. Sobre ésta se han descrito múltiples etiologías. Se observó que si bien la proptosis puede contribuir, es un factor bastante menor. Se ha propuesto que la sobreacción simpática por acción hiperadrenérgica en los pacientes con Graves es un factor contribuyente. Algunos autores sugieren que existen receptores adrenérgicos en el músculo de Müller y en el músculo elevador del párpado superior (MEPS), y que su sobreestimulación generaría la retracción palpebral relacionada con TED. Otros mecanismos propuestos son la sobreacción del MEPS, ya sea por hipertrofia o por contracción del recto superior, la inflamación y fibrosis del músculo de Müller¹³.

Dentro de las manifestaciones clínicas, a la retracción palpebral le sigue en frecuencia la proptosis (fig. 2). Ésta puede ser uni o bilateral, pero es más frecuente la segunda (80% de todas las proptosis bilaterales)². Se caracteriza por ser axial y se debe principalmente al engrosamiento de los músculos extraoculares y a la expansión del componente graso de la órbita. Se suele decir que los rectos inferior y medial están más comúnmente involucrados, pero todos los músculos orbitarios pueden comprometerse, incluso estudios recientes demuestran compromiso del complejo elevador-recto superior por sobre el resto de los músculos¹³. El aumento del volumen muscular típicamente involucra los vientres musculares respetando el tendón y el engrosamiento de estos en la órbita posterior estrecha contribuye a la neuropatía óptica compresiva, complicación grave de esta patología^{10, 13}.

Otras manifestaciones del cuadro clínico son edema palpebral y eritema, congestión conjuntival, quemosis, ojo seco, queratopatía por exposición, limitación de la motilidad ocular y diplopía (fig. 3), y en casos severos, neuropatía óptica compresiva. El edema palpebral es una manifestación común de TED, que puede ser unilateral o bilateral. Se postula que posiblemente esté relacionado con una reducción del drenaje linfático

por disminución de la motilidad del párpado, asociada con retracción palpebral y proptosis¹³.

Se entiende que la enfermedad ocular tiroidea es autolimitada y presenta un curso bifásico, con una fase activa que puede durar entre 6 a 18 meses², seguida de una fase de estabilidad o inactividad. Es durante la primera donde se producen la mayor cantidad de cambios —en su mayoría de origen inflamatorio— que pueden llegar a secuelas irreversibles tanto visuales y funcionales como cosméticas, y por ello la mayoría de los tratamientos antiinflamatorios e inmunomoduladores se utilizan en estas etapas⁹. Esta clínica bifásica ha sido descrita como una curva en la cual durante la fase inicial los signos y síntomas empeoran rápidamente hasta un pico de máxima severidad, posteriormente adoptando una forma de meseta o estabilidad con mejoras que no llegan al estado de base o normalidad (fase de estabilidad)². En esta fase crónica, el fenómeno inflamatorio produce cambios por fibrosis dejando secuelas estéticas en las facciones del paciente, lo que genera un impacto negativo en su calidad de vida¹³.

Además de los factores de riesgo antes mencionados se han identificado algunos factores que se consideran predictivos para el desarrollo de formas más graves de la enfermedad: género masculino, mayor edad, tabaquismo, rápida evolución de la orbitopatía y diabetes⁹.

Fenotipos

Se han descrito diferentes fenotipos para clasificar a los pacientes con TED según la predominancia de ciertos signos y síntomas en su presentación. Una muy difundida es la clasificación de Nunery *et al.* que divide en tipo I o variante lipogénica y tipo II o variante muscular (fig. 4)¹⁴. La primera se caracteriza por proptosis importante, generalmente asimétrica a predominio de expansión grasa evidenciable en imágenes. Suelen tener poco aumento del tamaño muscular con buena o regular motilidad, escasos signos inflamatorios y se trata de pacientes por lo general jóvenes. El tipo II se trata de pacientes mayores con poca o nula proptosis que puede ser unilate-



Figura 4. A) TC corte axial: componente grasa. Nervio óptico elongado. B) TC corte coronal: componente muscular. Ambos casos en pacientes cursando enfermedad ocular tiroidea activa.

ral, mucha restricción a la motilidad ocular, que genera diplopía por lo general en todas las direcciones de la mirada, y un aumento importante del tamaño de los músculos extraoculares en imágenes. Estos pacientes con frecuencia tienen órbitas pequeñas y suelen ser más susceptibles a neuropatías ópticas compresivas.

Otro fenotipo descrito por Rose habla del subtipo “hidráulico”¹⁵. En este caso los pacientes suelen diagnosticarse como activos, mientras que sus signos y síntomas se deben a la congestión vascular como consecuencia de procesos compresivos.

Estudios por imágenes

Las imágenes no son necesarias para el diagnóstico de TED, ya que éste se basa en la clínica y los estudios de laboratorio. Sin embargo, son de extrema utilidad para complementar la evaluación del paciente y decidir conductas terapéuti-



Figura 5. Enfermedad ocular tiroidea grave. A) Prequirúrgico: neuropatía óptica bilateral y queratitis exposicional del OD. B) Posquirúrgico a los 2 meses de: descompresión orbitaria tres paredes bilateral de urgencia más pulsoterapia de prednisona 1 gramo por tres días.

cas. Se ha comprobado que los estudios por imágenes muestran alteraciones asociadas a TED en el 90% de los casos y resultan de gran ayuda en casos de pacientes eutiroides. Por otro lado, en muchas situaciones sirven para descartar otras patologías aportando al diagnóstico diferencial. Al poner en evidencia el remodelado tisular, cambios óseos y relaciones de las estructuras orbitarias entre sí, en ciertos casos permiten predecir y prevenir lesiones graves como neuropatía óptica compresiva (fig. 5)¹⁶.

El primer estudio que se debe pedir ante sospecha o diagnóstico de TED es una tomografía computada simple de órbitas, con cortes axiales, coronales y sagitales finos. Resulta de utilidad agregar también tomografía de encéfalo y senos paranasales, que aportarán información para descartar otras patologías y, en caso de ser necesario, realizar algún abordaje quirúrgico posterior. Los hallazgos más frecuentes en este estudio son proptosis axial uni o bilateral, agrandamiento de los músculos extraoculares (en la mayoría de los casos con respeto del tendón) y expansión del componente graso orbitario (hipodenso). Es importante analizar la situación del nervio óptico: si se encuentra elongado por la proptosis o comprimido en el ápex por el aumento de tamaño del cono muscular (fig. 4). Esto último

es crucial para detectar en forma temprana una neuropatía óptica.

El uso de la RNM en la evaluación de pacientes con TED se ha popularizado más en los últimos tiempos. Su principal ventaja es una mejor evaluación de los tejidos blandos orbitarios (principalmente músculo y grasa) y con técnicas modernas se puede evaluar el estado inflamatorio y de actividad de la enfermedad orbitaria¹⁷. Algunos estudios indican que la proptosis severa en muchos casos no siempre se debe al aumento del tamaño muscular y que la grasa inflamada y expandida también jugaría un papel importante, principalmente en casos de TED activo¹⁸. Un aumento en la intensidad de la señal en T2 puede indicar cambios edematosos causados por inflamación (de causa autoinmune o por congestión vascular), ya que los tiempos de relajación en T2 reflejan contenido acuoso en los tejidos. Esto trae una gran ventaja sobre la tomografía computada que no puede diferenciar si el aumento del tamaño muscular es por inflamación activa o fibrosis^{17,19}. También nos ayudará a predecir si un tratamiento antiinflamatorio será efectivo o si la diplopía puede resolverse con tratamientos médicos, o su causa responde a características seculares y requerirá cirugía¹⁹.

Además de los métodos mencionados, existen otros estudios complementarios cuya utilidad en TED está aún en estudio, como por ejemplo el doppler de arterias carótida interna, oftálmica y central de la retina, cuyo flujo suele mejorar posterior a cirugías descompresivas. Parámetros de OCT como el espesor coroideo y la vascularización del nervio óptico podrían correlacionarse con neuropatía óptica compresiva y ser indicativos de tratamiento urgente²⁰.

Clasificación y guías

Para facilitar la comprensión de este cuadro y organizar su manejo se ha desarrollado una serie de guías prácticas que buscan clasificar a los pacientes según diferentes criterios para definir, por un lado, severidad del cuadro y, por otro, actividad de la enfermedad ocular²¹.

Se desarrollarán a continuación algunas de las más utilizadas.

A) En 1969 Werner reportó la **clasificación NO SPECS** (por sus siglas en inglés: *No signs or symptoms, Only signs, Soft tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle signs, Corneal involvement, Sight loss*)²²; en 1977 publicaron una modificación²³. Cada ítem representa un puntaje de 0 a 6 y a su vez dentro de cada uno existen subcategorías a, b, c y d. Esta clasificación categoriza a la enfermedad según su severidad teniendo en cuenta la clínica del paciente, pero no permite determinar el grado de actividad o inactividad del cuadro. Por lo mencionado, no pueden tomarse decisiones terapéuticas basadas en ella.

B) Más adelante, en 1989, Mourits y colaboradores describieron la **clasificación CAS** (*Clinical Activity Score*)²⁴ ampliamente utilizada en la actualidad, la cual se basa en signos inflamatorios agudos y por lo tanto permite determinar el estado de actividad de la enfermedad. Los signos que se evalúan son: dolor (retroocular o a los movimientos), enrojecimiento (de párpados o de conjuntiva), inflamación (quemosis, quemosis caruncular, edema de párpados, aumento de la proptosis) y alteración de la función visual (disminución de los movimientos oculares, disminución de agudeza visual de una línea o más). Todos los ítems son evaluados durante la primera consulta, excepto los cambios en la proptosis, en la agudeza visual y en la motilidad ocular, que se determinan en las consultas siguientes ya que necesitan un dato de base para registrarse y estimar así su progresión. A cada signo se le otorga un valor de un punto si está presente y la suma de estos puntos da el valor del CAS. Se considera que un paciente con una valoración de CAS igual o mayor a 4 se encuentra en actividad (fig. 2) y tiene un 80% de probabilidades de mejorar con tratamiento antiinflamatorio como inmunoterapia o radioterapia (modificación de CAS 197)²⁵. Por lo tanto, esta clasificación no sólo determina actividad sino que también es útil a la hora de predecir la respuesta a tratamientos como corticoides, una de las herramientas terapéuticas más utilizadas en estos cuadros (tabla 1).

Basadas en estas clasificaciones surgieron dos guías principales que se conocen ampliamente

Tabla 1. Diez ítems del CAS.

DOLOR	1. Dolor, sensación de opresión sobre o detrás del globo ocular durante las últimas 4 semanas. 2. Dolor a los movimientos oculares durante las últimas 4 semanas.
ENROJECIMIENTO	3. Eritema de párpados. 4. Eritema difuso de la conjuntiva que compromete al menos un cuadrante.
INFLAMACIÓN	5. Inflamación de los párpados. 6. Quemosis. 7. Quemosis de carúncula. 8. Aumento de la proptosis de 2 mm durante un período de 1-3 meses.
DETERIORO FUNCIONAL	9. Disminución de la motilidad ocular en cualquier dirección durante un período de 1-3 meses. 10. Disminución de la agudeza visual de una línea en la cartilla de Snellen (con estenopeico) durante un período de 1-3 meses.

Tomado de: Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997;47: 10.

y se emplean en la actualidad: la *guía VISA* y la *guía EUGOGO*.

C) **Laguía VISA** (*Visión Inflammation Strabismus Appearance/exposure*) fue desarrollada en 2006 por Dolman y Rootman²⁶. Cada sección evalúa variables medibles subjetiva y objetivamente. Proporciona una tabla para registrar los síntomas y los signos. Después de cada sección se indica la progresión como igual, mejor o peor, de acuerdo con la perspectiva del médico y del paciente. Todas las secciones se evalúan y registran en detalle, con medidas tales como agudeza visual con y sin corrección, medición de la retracción palpebral y show escleral, protrusión de bolsas grasas, fondo de ojos, medición de los ángulos de motilidad ocular con prismas, por mencionar solo algunos de ellos. Finalmente los ítems se gradúan como neuropatía óptica sí o no, inflamación en escala de 0 a 8, estrabismo y retracción de 0 a 3, y la apariencia como leve, moderada o severa. Las secciones se disponen en el orden que deben evaluarse y se manejan de acuerdo con su importancia (visión primero, apariencia último). Si bien en su estudio Dolman y Rootman reportaron una coincidencia interobservador del 90%

utilizando esta guía para clasificar a los pacientes, su principal limitación está en el hecho de que no proporciona lineamientos tan claros en cuanto a las medidas terapéuticas a tomar en cada caso según el puntaje. Por otro lado, pese a que la gran cantidad de información que recaba y el detalle con que se registra puede consumir mucho tiempo y dificultar su comprensión; es una herramienta muy útil como base de datos para estudios clínicos o investigaciones.

D) Entre 1999 y 2006 el **Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO)**, por sus siglas en inglés *European Group On Graves' Orbitopathy* realizaron una serie de consensos para los que se reunieron oftalmólogos y endocrinólogos de 12 países europeos²⁷.

Bartalena y colaboradores publicaron en 2016 en el *European Thyroid Journal* la versión más actualizada de estos consensos conformando una **guía práctica para evaluación y manejo**¹⁰. Esta guía presenta en forma clara y concisa las formas de estudiar y manejar diferentes aspectos de esta enfermedad. Estas recomendaciones son: enfoque clínico general que debería recibir el paciente para mejorar su calidad de vida, evaluar actividad (mediante CAS) y severidad (guía propia modificada de NOSPECS), criterios de derivación, manejo de factores de riesgo (tabaquismo y disfunción tiroidea) y uso de tratamientos tópicos en todos los estadios de la enfermedad. Luego de esta evaluación presenta guías de manejo para TED leve, activo, moderado y severo; este último con complicaciones como neuropatía óptica. Finalmente trata el manejo de la enfermedad inactiva dando indicaciones para cirugía de rehabilitación cosmética. Una gran ventaja de esta guía es la forma práctica en la que se presentan las clasificaciones y cómo actuar según estas. Aporta indicaciones terapéuticas claras con dosis de medicación sugeridas y vía de administración, tanto para tratamientos de primera línea (corticoides) como de segunda (radioterapia, ciclosporina, etc.). *Por lo antes expuesto consideramos que es la guía más clara y práctica para orientar el manejo de estos pacientes, tanto para el oftalmólogo general como para el especialista.*

Tratamiento

El manejo de este tipo de pacientes puede resultar sencillo en casos leves; sin embargo, en pacientes moderados y severos puede ser un verdadero desafío obtener un adecuado control de la enfermedad. Por lo tanto, es útil valerse de algunas de las guías antes mencionadas para intentar clasificar a los pacientes en una categoría de acuerdo con su severidad y su grado de actividad e indicar un manejo acorde a esto.

Como primera medida ante todos estos pacientes, cualquiera sea su severidad o actividad, se debe realizar un adecuado control de factores de riesgo. Esta estrategia comprende control de su estado tiroideo mediante consulta a su endocrinólogo, cesación tabáquica, profilaxis con corticoides en caso de tratamiento con yodo radioactivo (con las pautas mencionadas previamente) y control de la glucemia en casos de pacientes diabéticos.

Los pacientes leves, sin actividad o con escasa sintomatología, se manejarán de manera ambulatoria con tratamientos médicos, en su mayoría tópicos. Se debe indicar lubricación ocular adecuada con gotas y en caso de ser necesario, geles. Algunos pacientes con marcada retracción palpebral pueden verse favorecidos con oclusión nocturna con gafas especializadas para mantener la humectación ocular (fig. 1).

El selenio es un oligoelemento que podría reducir el estrés oxidativo celular. Se ha demostrado que su suplementación en pacientes con TED leve a moderado en estadios iniciales mejora la calidad de vida, reduce la sintomatología y disminuye la progresión a formas más severas de la enfermedad. No se ha demostrado que tenga efectos en formas inactivas de larga duración de la enfermedad. Se indica un comprimido de 200 mg una vez por día por seis meses¹⁰.

Para pacientes moderados a severos, con signos y síntomas de actividad (CAS valor de 4 o mayor), además de las medidas previamente mencionadas deben recibir tratamiento antiinflamatorio con corticoides (figs. 2 y 6). Estos pueden administrarse vía oral (prednisona) o

endovenosa (metilprednisolona), siendo esta última mejor tolerada y más efectiva²⁸. Existen diferentes esquemas terapéuticos según autores y centros de atención. La guía europea EUGOGO recomienda lo siguiente: esquema de dosis intermedia 0,5 g una vez por semana durante 6 semanas y luego 0,25 g por semana por 6 semanas (dosis acumulada 4,5 g).

Esquema de dosis alta 0,75 g/semana por 6 semanas y 0,5 g/semana por 6 semanas en casos más severos (dosis acumulada 7.5 g). Los pacientes deben monitorearse clínicamente durante estos tratamientos con controles estrictos de tensión arterial, glucemia y función hepática, y la dosis total acumulada no debe superar los 8 g¹⁰.

En casos moderados de reciente comienzo y en actividad, en los cuales el aumento del tamaño muscular es marcado, y genera diplopía que afecta la calidad de vida de los pacientes, puede optarse por un tratamiento menos invasivo que los corticoides sistémicos, como lo es la aplicación de triamcinolona intraorbitaria mediante inyección parabolbar ínfero-temporal. El esquema consiste en inyectar 20 mg de acetónido de triamcinolona (presentación de 40 mg/ml) en cada órbita en forma semanal por 4 semanas consecutivas. Se ha demostrado mejoría en la diplopía y en las ducciones con alivio de la signo-sintomatología inflamatoria, mientras que no generaría cambios en la proptosis, la presión intraocular y la agudeza visual²⁹⁻³⁰.

Los corticoides aplicados localmente también pueden utilizarse para el tratamiento de la retracción palpebral en estadios tempranos de la enfermedad, donde la fisiopatología responde más a un proceso inflamatorio y no a uno cicatricial. Se ha estudiado el uso de triamcinolona 40 mg/ml inyectada a nivel del músculo elevador del párpado superior (MEPS). Esta aplicación puede ser por vía transconjuntival³¹ o vía percutánea³² semanalmente en esquemas que varían de 4 a 6 inyecciones en total.

Existen tratamientos alternativos o de segunda línea que han demostrado ser efectivos para pacientes que no pueden recibir corticoides o que tienen recaídas.



Figura 6. A) Enfermedad ocular tiroidea activa moderada. B) Postoperatorio de cirugía reparadora de retracción palpebral superior: blefarotomía izquierda más espaciador de párpado inferior izquierdo (tarso contralateral).

Radioterapia

Se ha utilizado por muchos años y actualmente se sabe que tiene un rol terapéutico en TED moderado a severo en fase activa, reduciendo la duración de esta última³³. Mejora la diplopía y las ducciones, y potencia en forma sinérgica el efecto de los corticoides. Existen varios esquemas pero uno de los más utilizados es de 20 Gy por órbita, en 10 dosis diarias por 2 semanas¹⁰. Debe evitarse en pacientes con vasculitis, retinopatía diabética o cuando la inflamación orbitaria remitió espontáneamente. En pacientes resistentes a corticoides, la radioterapia pareciera no ser beneficiosa³⁴.

Este tratamiento es para pacientes seleccionados y no se debe optar en casos en los que posteriormente se planea realizar una cirugía de descompresión orbitaria, ya que la fibrosis generada a consecuencia de la radioterapia podría comprometer el éxito de la cirugía.

Otras terapias alternativas a corticoides son los inmunomoduladores, y dentro de ellos los más estudiados en los últimos tiempos son los anticuerpos monoclonales³⁵⁻³⁶.

Anticuerpos monoclonales

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que ataca células B en estadios intermedios de maduración y plasmocitos jóvenes. Los resultados de los distintos ensayos clínicos realizados con rituximab en TED son contradictorios, y por lo tanto no puede considerarse tratamiento de primera línea o reemplazo de corticoides. Sin embargo, en algunas series de casos ha demostrado mejorar el CAS, la motilidad y la diplopía. Por lo tanto debería reservarse para ocasiones resistentes a corticoides o cuando estos están contraindicados³⁵.

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal antirreceptor de interleucina 6. En un ensayo clínico controlado demostró reducir la inflamación orbitaria y proptosis en pacientes resistentes a corticoides al compararse con placebo. Actualmente tendría un rol para pacientes con TED activo moderado a severo y faltan estudios para determinar su eficacia en neuropatía óptica^{35, 37}.

Teprotumumab

Es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de factor de crecimiento similar insulina (IGF-1), que tiene un importante rol en la fisiopatología de TED modulando y aumentando las acciones patológicas del receptor de TSH. En ensayos clínicos controlados ha demostrado reducción significativa del CAS en dos o más puntos, y reducción del exoftalmos en un promedio de 2.46 mm, siendo este último resultado comparable a la cirugía y no obtenido por ningún otro tratamiento médico³⁸. El perfil de seguridad de esta droga parece ser más que aceptable, habiéndose descrito efectos adversos leves. Se trata de una droga que modifica el curso de la enfermedad y parece ser muy prometedora^{18, 38}.

Es importante destacar que si bien estas nuevas terapéuticas son muy sugestivas, se trata de

medicamentos caros y muchas veces de difícil acceso en nuestro medio.

Otras opciones estudiadas y utilizadas como tratamientos alternativos incluyen metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, entre otros^{10, 35}.

Complicaciones

Principalmente durante las etapas activas de la enfermedad pueden darse complicaciones que ponen en riesgo la visión de los pacientes con TED. Las principales, y cuyo diagnóstico es indicación de medidas terapéuticas urgentes, son la luxación espontánea del globo ocular, la exposición corneal severa con queratitis y el riesgo de perforación ocular, los pliegues coroideos en el fondo de ojos y la neuropatía óptica⁹⁻¹⁰. Todas estas complicaciones son indicación de cirugía descompresiva urgente.

La neuropatía óptica distiroidea (del inglés: *dysthyroid optic neuropathy* y su sigla DON) es una complicación poco frecuente pero grave que se presenta en el 5% al 8% de los pacientes con TED (fig. 5). Su diagnóstico es principalmente clínico cursando con disminución de agudeza visual, defecto pupilar aferente relativo, alteración de la visión cromática, cambios de la papila en el fondo de ojos, alteraciones del campo visual y evidencia de *crowding* apical en las imágenes o nervio óptico elongado (fig. 4)¹⁰. Cabe resaltar que no todos estos signos y síntomas estarán siempre presentes, y que se debe prestar especial atención a ellos ya que pueden pasar inadvertidos durante la etapa activa de la enfermedad. Es de especial importancia la alteración de la visión cromática que puede ser el único signo de neuropatía y se presenta muy frecuentemente, mientras que los cambios en el fondo de ojo se evidencian sólo entre el 20% y el 50% de los casos.

El grado de proptosis en estos pacientes es por lo general poco evidente y no puede correlacionarse directamente con la severidad de la neuropatía. Se cree que la falta de proptosis podría incrementar la presión orbitaria generando la compresión del nervio óptico. Se ha visto que en pacientes con diabetes es más frecuente la

presentación de DON y se cree que se deba a la microangiopatía asociada a esta enfermedad que dejaría al nervio óptico más susceptible a la compresión³⁹.

En cuanto al tratamiento, el *gold standard* de inicio son los corticoides endovenosos^{10, 34, 39-40} en esquema de 1 gramo por día durante tres días, que puede repetirse de ser necesario en una semana. De no haber respuesta o no ser suficiente en un plazo de dos semanas, la conducta siguiente es la cirugía descompresiva urgente. Para ella la elección por mucho tiempo ha sido la descompresión de pared medial; sin embargo últimamente se han descrito otras técnicas igual de efectivas para lograr descompresión del nervio óptico como ser la descompresión de pared lateral profunda, la descompresión balanceada (pared medial y lateral) o la vía endoscópica para pared medial, entre otras^{39, 41}.

Cirugía de rehabilitación o tratamiento etapa inactiva

Teniendo en cuenta de que nos encontramos ante una enfermedad autolimitada, una vez superada su fase activa se deben determinar sus secuelas para implementar tratamientos acordes, generalmente conocidos como de “rehabilitación”. La guía europea EUGOGO recomienda realizar cirugía de rehabilitación cuando las secuelas de la enfermedad ocular tiroidea se asocian a alteraciones en la función visual o en la calidad de vida de los pacientes y cuando la enfermedad ha estado inactiva por al menos 6 meses¹⁰. Estas secuelas por lo general suelen ser proptosis, diplopía, dermatochálasis y retracción palpebral (fig. 3)^{10, 42}. Shorr y Seiff describen un abordaje para estas cirugías dividido en cuatro etapas consecutivas cuyo orden no debe alterarse: cirugía descompresiva, cirugía de estrabismo, cirugía de retracción palpebral y blefaroplastia³⁸. Sin embargo, cabe destacar que en la actualidad algunos autores como Bernardini y colaboradores desafían esta secuencia⁴³ alegando que las modificaciones en la retracción palpebral por cirugía descompresiva son mínimas y que podrían realizarse en el mismo acto quirúrgico^{42, 44}.

Descompresión orbitaria

Las indicaciones para esta cirugía se han modificado con el tiempo. Inicialmente era reservada para urgencias como neuropatía óptica o exposición corneal severa (fig. 5). En la actualidad también está indicada durante la fase inactiva de la enfermedad como parte de la rehabilitación cosmética de las complicaciones^{10, 42}.

Diferentes abordajes y técnicas se han estudiado y modificado a lo largo del tiempo: descompresión de piso y pared lateral, descompresión superior con abordaje desde la fosa craneal, descompresión de pared medial mediante etmoidectomía, descompresión combinada con abordaje transantral de pared medial y piso de la órbita. El abordaje de pared lateral por vía orbitaria se popularizó en los 90 a través de Goldberg y colaboradores, técnica que fue perfeccionada posteriormente, destacándose hoy la técnica de Piva y colaboradores descrita en 2008 y que aborda la fosa temporal⁴⁵. En la actualidad, la elección del abordaje queda supeditado al grado de proptosis y a la preferencia de cada cirujano, siendo los más populares los abordajes de pared media y piso o la denominada “descompresión balanceada” que incluye pared medial y lateral profunda⁴⁶⁻⁴⁷. En casos de proptosis severa puede agregarse una tercera pared.

La descompresión orbitaria de las paredes óseas puede producir una reducción de la proptosis de entre 4-5 mm. La complicación más frecuente es la diplopía posquirúrgica, que ocurre en aproximadamente el 29% de los casos, según Jordan y colaboradores⁴⁸, y se han descrito modificaciones en la técnica quirúrgica para evitarla, detalles que escapan a los objetivos de este artículo. Otras complicaciones descritas son hipoglobo, disestesias, fístula de líquido cefalorraquídeo, sinusitis.

Otro abordaje descrito para reducir la proptosis, solo o en combinación con la descompresión ósea⁴⁶, es la lipectomía orbitaria anterior^{42, 49}. Ésta consiste en la extracción de la grasa orbitaria intra y extraconal, y en algunos casos agregan la exéresis de paquetes grasos preaponeuróticos⁴².

Actualmente no hay consenso respecto de las modificaciones en la PIO y calidad de vida que otorga la lipectomía sola. La mayoría de los auto-

res concuerda en que ésta debe reservarse para casos de proptosis leve a moderada (menor a 26 mm) y con predominio de expansión grasa evidenciable por imágenes⁴⁹.

Cirugía de retracción palpebral

La retracción palpebral es uno de los signos más comunes de TED y es criterio diagnóstico de la enfermedad. Además de la alteración cosmética que genera, puede producir lagofthalmos, queratitis, fotofobia y lagrimeo. En la etapa crónica de la enfermedad esta retracción tiende a persistir por lo que se han descrito numerosas técnicas para corregirla.

En cuanto al párpado inferior las técnicas más empleadas son la resección o extirpación de retractores, sin o con un espaciador; este último puede ser autólogo (paladar duro, tarso contralateral, fascia lata, cartílago auricular), homólogo (esclera de banco) o sintético, y suele indicarse en casos de retracciones severas (mayores a 3 mm)¹¹. El abordaje puede ser tanto anterior vía incisión subciliar como posterior, vía transconjuntival. En algunos casos puede ser necesario un procedimiento adyuvante como *midface lifting*, cantoplastias o tarsorrafias laterales para mejorar el contorno palpebral y contrarrestar el efecto de la gravedad que favorece a la retracción.

Para la corrección de la retracción palpebral superior, las cirugías actualmente más utilizadas tienen como objetivo debilitar los músculos MEPS y músculo de Müller. Esto puede lograrse mediante la sección parcial o completa (blefarotomía) de uno o ambos músculos (fig. 6). Se ha demostrado que agregar un espaciador en párpado superior no modifica los resultados quirúrgicos en este caso, por lo que esta última técnica se ha dejado de lado.

El abordaje puede ser anterior vía pliegue palpebral o posterior vía transconjuntival, siendo esta última la más utilizada⁵⁰. Independientemente del abordaje que se utilice, en toda cirugía de retracción palpebral deberían tenerse en cuenta los siguientes puntos desarrollados por Pieroni Gonçalves y colaboradores⁵¹:

1) abordar tanto músculo de Müller como el MEPS;

2) especial atención en los dos tercios laterales del párpado para corregir la retracción lateral (flare);

3) preservar un pedículo central de MEPS o conjuntiva o dejar una sutura central que conecte el tarso al elevador para obtener mejor contorno y evitar la ptosis en el eje visual;

4) seccionar la conjuntiva para tratar posibles casos de fibrosis.

Otra opción no quirúrgica para la retracción palpebral superior asociada a esta enfermedad es la toxina botulínica A. Ésta actúa en la unión neuromuscular bloqueando la liberación de acetilcolina en el MEPS provocando su debilidad temporal y su caída. Esta opción terapéutica puede ofrecerse a pacientes que no quieren operarse o en casos de queratitis severas por exposición en las fases activas de la enfermedad⁵⁰.

A continuación en la figura 7, se presenta un algoritmo terapéutico, en relación a la severidad de los pacientes con TED.

Conclusión

La enfermedad ocular tiroidea constituye la manifestación extratiroidea autoinmune más frecuente de la enfermedad de Graves (50%), puede también asociarse a otros desórdenes de la glándula tiroidea e incluso estar presente en estados de eutiroidismo. Esto es lo que hace que sea de fundamental importancia conocer esta patología por parte no sólo de los especialistas en oculoplástica sino también del oftalmólogo general.

Desde la primera descripción en 1700, donde simplemente se asociaba la disfunción tiroidea con protrusión ocular hasta nuestros días, hemos progresado enormemente en el entendimiento de esta patología, pudiendo hoy verla como un verdadero trastorno autoinmune con anticuerpos específicos dirigidos hacia los tejidos orbitarios y manejarla como tal, con terapéuticas inmunosupresoras e inmunomoduladoras dirigidas.

Consideramos de fundamental importancia destacar la gran utilidad de las diferentes guías de manejo con las que contamos actualmente, que nos permiten determinar para cada paciente un

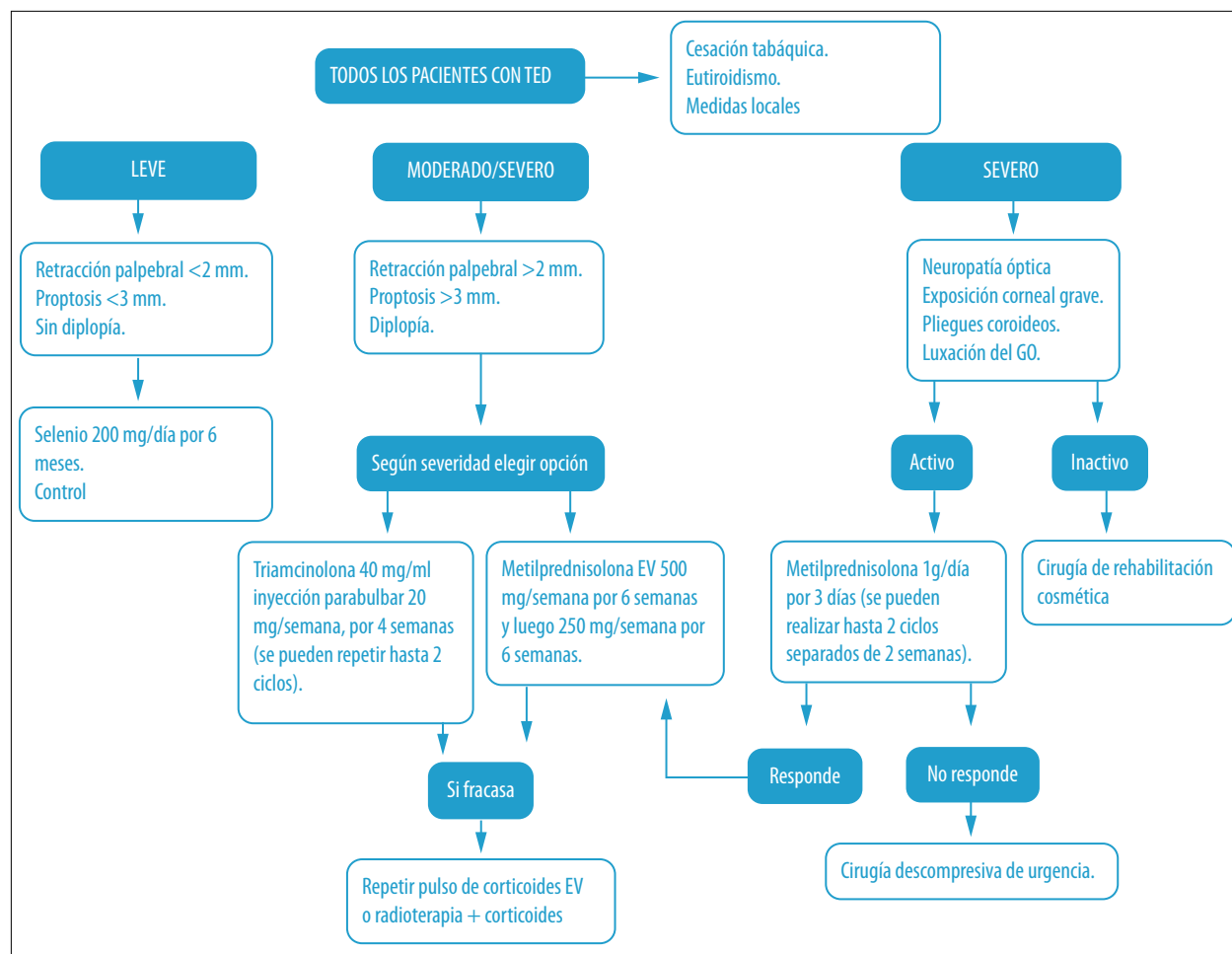


Figura 7. Algoritmo terapéutico recomendado en pacientes con TED.

momento específico en la evolución de su enfermedad, determinar la gravedad de la misma y elegir para él el tratamiento más apropiado.

Referencias

- Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 477-588
- Uddin JM, Rubinstein T, Hamed-Azzam S. Phenotypes of thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34 (4S Suppl. 1): S8-S33.
- Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726-738.
- Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR *et al.* Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 142-150.
- Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF *et al.* Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 426-434.
- Nilay Yuksel, Derya Yaman, Ozge Tugce Pasaoglu, and Hatice Pasaoglu. The Effect of Smoking on Mitochondrial Biogenesis in Patients With Graves Ophthalmopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2020;36:172-177.

11. Thou S, Vinjamuri S. The relationship between thyroid eye disease and radioiodine treatment. *Nucl Med Commun* 2019; 40: 194-198.
12. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 147-153.
13. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 229-248.
14. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K. *et al.* The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9-26.
15. Ribeiro SFT, Shekhovtsova M, Duarte AF, Velasco Cruz AA. Graves lower eyelid retraction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2016; 32: 161-169.
16. Joos ZP, Sullivan TJ. Peri-levator palpebrae superioris triamcinolone injection for the treatment of thyroid eye disease-associated upper eyelid retraction. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45: 651-652.
17. Dutton JJ. Anatomic considerations in thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(4S Suppl 1): S7-S12.
18. Nunery WR, Martin RT, Heinz GW, Gavin TJ. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Grave's disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1993; 9: 77-82.
19. Rose GE. Postural visual obscurations in patients with inactive thyroid eye disease: a variant of 'hydraulic' disease. *Eye (Lond)* 2006; 20: 1178-1185.
20. Siakallis LC, Uddin JM, Miszkiel KA. Imaging investigation of thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(4S Suppl. 1): S41-S51.
21. Politi LS, Godi C, Cammarata G *et al.* Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the tip of the iceberg. *Eur Radiol* 2014; 24: 1118-1126.
22. Kvetny J, Puhakka KB, Røhl L. Magnetic resonance imaging determination of extraocular eye muscle volume in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and proptosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 419-423.
23. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M *et al.* Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 223-227.
24. Roos JCP, Murthy R. Update on the clinical assessment and management of thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30: 401-406.
25. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E *et al.* Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 249125.
26. Werner SC. Classification of the eye changes of Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 982-984.
27. Werner SC. A new classification of the eye changes of Grave's disease: letter to the editor. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 421-423.
28. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM *et al.* Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 639-644.
29. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 9-14.
30. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast and Reconstr Surg* 2006; 22: 319-324.
31. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO); Wiersinga WM, Perros P *et al.* Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 387-389.
32. Young SM, Lim AYN, Lang SS *et al.* Efficacy and safety of pulsed intravenous methylprednisolone in early active thyroid eye disease. *Orbit* 2019; 38: 362-369.
33. Ebner R, Devoto MH, Weil D *et al.* Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1380-1386.
34. Ortiz-Basso T, Vigo RL, Sidelnik, M *et al.* Triamcinolone for the treatment of Graves oph-

- thalmopathy tested with short tau inversion recovery magnetic resonance. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019; 35: 22-24.
35. Young SM, Kim YD, Lang SS, Woo KI. Transconjunctival triamcinolone injection for upper lid retraction in thyroid eye disease: a new injection method. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34: 587-593.
36. Joos ZP, Sullivan TJ. Peri-levator palpebrae superioris triamcinolone injection for the treatment of thyroid eye disease-associated upper eyelid retraction. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45: 651-652.
37. Godfrey KJ, Kazim M. Radiotherapy for active thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(4S Suppl 1): S98-S104.
38. Gold KG, Scofield S, Isaacson SR *et al.* Orbital radiotherapy combined with corticosteroid treatment for thyroid eye disease-compressive optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34: 172-177.
39. Khong JJ, McNab A. Medical treatment in thyroid eye disease in 2020. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 299-305.
40. Kahaly GJ. Immunotherapies for thyroid eye disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019, 26: 250-255.
41. Pérez-Moreiras JV, Álvarez-López A, Cardiel Gómez E. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 162-167.
42. Shor N, Seiff SR. The four stages of surgical rehabilitation of the patient with dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 476-483.
43. Saeed P, Rad ST, Bisschop PHLT. Dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(4S Suppl 1): S60-S67.
44. McKeag D, Lane C, Lazarus JH *et al.* Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 455-458.
45. Tooley AA, Godfrey KJ, Kazim M. Evolution of thyroid eye disease decompression-dysthyroid optic neuropathy. *Eye (Lond)* 2019; 33: 206-211.
46. Rootman DB. Orbital decompression for thyroid eye disease. *Surv Ophthalmol* 2018; 63: 86-104.
47. Bernardini FP, Skippen B, Zambelli A *et al.* Simultaneous aesthetic eyelid surgery and orbital decompression for rehabilitation of thyroid eye disease: the one-stage approach. *Aesthet Surg J* 2018; 38: 1052-1061.
48. Ben Simon BJ, Mansury AM, Schwarcz RM *et al.* Simultaneous orbital decompression and correction of upper eyelid retraction versus staged procedures in thyroid-related orbitopathy. *Ophthalmology* 2005; 112: 923-932.
49. Chang EL, Piva AP. Temporal fossa orbital decompression for treatment of disfiguring thyroid-related orbitopathy. *Ophthalmology* 2008; 115: 1613-1619.
50. Leone CR Jr, Piest KL, Newman RJ. Medial and lateral wall decompression for thyroid ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 160-166.
51. Ünal M, Leri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2003; 19: 112-118.
52. Mainville NP, Jordan DR. Effect of orbital decompression on diplopia in thyroid-related orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 137-140.
53. Willaert R, Maly T, Ninclaus V *et al.* Efficacy and complications of orbital fat decompression in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020; 49: 496-504.
54. Velasco Cruz AA, Ribeiro SFT, Garcia DM *et al.* Graves upper eyelid retraction. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 63-76.
55. Gonçalves ACP, Nogueira T, Gonçalves ACA *et al.* A comparative study of full-thickness blepharotomy versus transconjunctival eyelid lengthening in the correction of upper eyelid retraction of upper eyelid retraction in Graves' orbitopathy. *Aesthetic Plast Surg* 2018; 42: 215-223.

Nuevo método para estimar indirectamente la amplitud del ángulo de la cámara anterior y detectar ángulos ocluibles

Roberto Borrone, Andrés Gigliani

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

Recibido: 15 de mayo de 2021.

Aprobado: 20 de julio de 2021.

Autor corresponsal

Prof. Dr. Roberto Borrone
Av. Coronel Díaz 2333, 2° D
(1425) Buenos Aires, Argentina.
+54 911 4495 5607
rborrone@intramed.net

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2021; 14(3): 137-147.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer ningún interés comercial en los equipos empleados en la presente investigación.

Agradecimientos

Al Dr. Vicente Castiglia por su asesoramiento metodológico y el procesamiento estadístico.

Resumen

Objetivo: Describir un nuevo método de estimación indirecta de la amplitud del ángulo de la cámara anterior y evaluar su eficacia para detectar ángulos ocluibles.

Métodos: La investigación incluyó 240 ojos de 240 pacientes consecutivos mayores de 40 años de edad con una refracción esférica entre -1.50 y +5 dioptrías. Se excluyeron pacientes con antecedentes de trauma ocular y/o cirugía ocular. Para efectuar el nuevo método, el brazo de iluminación de la lámpara de hendidura se ubicó con una angulación de 30°. La magnificación utilizada fue 1.6 X. Se utilizó luz aneirta mediante el filtro disponible en la lámpara de hendidura. Se proyectó una hendidura de luz vertical de 4 mm de longitud y de un mínimo ancho que permitiese efectuar un corte biomicroscópico visible sobre la periferia corneal temporal, haciendo coincidir los extremos superior e inferior de la hendidura con el limbo esclero-corneal. Se comparó el método con el de Van Herick y ambos, en forma enmascarada, con el método *gold standard*: la gonioscopia.

Resultados: Se determinó que si la profundidad de la cámara anterior periférica no es mayor al 50% del espesor corneal adyacente se está ante un ángulo ocluiblé. Con este punto de corte la sensibilidad y la especificidad del nuevo método fue del 99% (IC 95%: 0.945/1.000) y del 95.7% (IC 95%: 0.855/0.986) respectivamente. El área bajo

la curva ROC (AUC, por sus siglas en inglés) fue 0.9736 (IC 95%: 0.9541/0.9931) vs. 0.6144 (IC 95%: 0.5784/0.6504) del método de Van Herick.

Conclusiones: Los resultados muestran una mayor sensibilidad y especificidad del nuevo método para detectar ángulos ocluidos respecto del método de Van Herick.

Palabras clave: método de Van Herick, ángulo ocluido, gonioscopia, ángulo estrecho, sospecha de ángulo estrecho, profundidad de la cámara anterior periférica.

A new method for indirect estimation of anterior chamber angle width and for the detection of occludable angles

Abstract

Objective: To describe a new method for indirect estimation of the anterior chamber angle width and to evaluate its efficacy at detecting occludable angles.

Methods: This study included 240 eyes of 240 consecutive patients over 40 years of age with a spherical refraction between -1.50 and +5 diopters. Patients with a history of ocular trauma and/or surgery were excluded. This new method was performed by placing the illumination arm of the slit lamp at an angle of 30° from the microscope. Magnification used was 1.6X. Green light, the illumination setting provided by the red free filter available on the slit lamp, was used. A vertical slit beam of 4 mm of length and a minimum width allowing to perform a biomicroscopic section on the temporal corneal periphery, making the upper and lower edges of the slit coincide with the sclerocorneal limbus, was projected. The method was compared to Van Herick's one, and then, both were compared, in a masked fashion, with the gold standard method: gonioscopy.

Results: It was established that the angle would be considered occludable if the peripheral anterior chamber depth was not greater than 50% of the adjacent corneal thickness. With this cutoff value the new method had a sensitivity and specificity of 99% (95% CI: 0.945/1.000) and 95.7% (95% CI: 0.855/0.986), respectively. The Area Under the ROC Curve (AUC) was 0.9736 (95% CI:

0.9541/0.9931) vs. 0.6144 (95% CI: 0.5784/0.6504) for the Van Herick's method.

Conclusions: The results show greater sensitivity and specificity of the new method for the detection of occludable angles vs. the Van Herick's method.

Keywords: Van Herick's method, occludable angle, gonioscopy, narrow angle, suspected narrow angle, peripheral anterior chamber angle depth.

Novo método para estimar indiretamente a amplitude do ângulo da câmara anterior e detectar ângulos ocluíveis

Resumo

Objetivo: Descrever um novo método de estimativa indireta da amplitude do ângulo da câmara anterior e avaliar sua eficácia na detecção de ângulos de oclusão.

Métodos: A investigação incluiu 240 olhos de 240 pacientes consecutivos com mais de 40 anos de idade com uma refração esférica entre -1,50 e +5 dioptrias. Pacientes com história de trauma ocular e/ou cirurgia ocular foram excluídos. Para realizar o novo método, o braço de iluminação da lâmpada de fenda foi posicionado em um ângulo de 30°. A ampliação utilizada foi de 1,6 X. A luz aneritra foi utilizada através do filtro disponível na lâmpada de fenda. Uma fenda leve vertical de 4 mm de comprimento e largura mínima foi projetada para permitir um corte biomicroscópico visível na periferia da córnea temporal, fazendo com que as extremidades superior e inferior da fenda coincidisse com o limbo esclero-corneano. O método foi comparado ao de Van Herick e ambos, de forma mascarada, com o método *gold standard*: a gonioscopia.

Resultados: Foi determinado que se a profundidade da câmara anterior periférica não for maior que 50% da espessura da córnea adjacente, existe um ângulo ocluível. Com esse ponto de corte, a sensibilidade e especificidade do novo método foram de 99% (IC95%: 0,945 / 1.000) e 95,7% (IC95%: 0,855 / 0,986) respectivamente. A área sob o ROC (AUC, por suas siglas em inglês) foi de 0,9736 (IC de 95%: 0,9541 / 0,9931) vs. 0,6144 (IC 95%: 0,5784 / 0,6504) do método de Van Herick.

Conclusões: Os resultados mostram uma maior sensibilidade e especificidade do novo método

para detecção de ângulos ocluíveis em comparação ao método de Van Herick.

Palavras chave: Método de Van Herick, ângulo ocluível, gonioscopia, ângulo estreito, ângulo estreito suspeito, profundidade da câmara anterior periférica.

Introducción

El riesgo potencial de padecer un glaucoma agudo por cierre angular en pacientes con ángulo ocluíbles y la posibilidad de desarrollar un glaucoma primario de ángulo estrecho en pacientes con factores de riesgo debe considerarse en todo adulto que asiste a una evaluación oftalmológica de rutina.

El glaucoma de ángulo estrecho emerge actualmente como una de las principales causas de ceguera en general y fundamentalmente en las densamente pobladas naciones asiáticas. La cantidad estimada de pobladores chinos con ángulo ocluíble es de 28.2 millones¹.

La gonioscopia se considera el método clínico *gold standard* para evaluar las características del ángulo de la cámara anterior; sin embargo, su ejecución no siempre se realiza en una práctica asistencial de alto volumen de pacientes.

La evaluación de la profundidad de la cámara anterior periférica (PCAP) ha sido la estrategia utilizada como una alternativa no invasiva frente a la gonioscopia, al menos como una primera etapa diagnóstica para estimar el ángulo de la cámara anterior (ACA) en la consulta básica de rutina y en los programa de *screening*.

La biomicroscopia por ultrasonido (UBM) y más recientemente la tomografía óptica de la cámara anterior (SL-OCT), y la metodología con cámara Scheimpflug han contribuido decisivamente para lograr un conocimiento más preciso respecto de los principios fisiopatológicos del cierre angular y han permitido registrar parámetros anatómicos para detectar pacientes con riesgo de desarrollar un glaucoma de ángulo estrecho.

Pero estos equipos habitualmente no están disponibles en la consulta básica.

Se ha establecido por consenso que un paciente que presenta a la gonioscopia y en posición primaria de la mirada un trabeculado posterior no visible

en una extensión circunferencial igual o mayor a 180 grados, se encuentra en riesgo de padecer un episodio agudo de glaucoma por cierre angular (ángulo ocluíble)².

Hasta el momento el método clínico de estimación del ángulo de la cámara anterior utilizado es el método de Van Herick y su modificación efectuada por Foster³⁻⁴. Sin embargo, los datos sobre su sensibilidad y especificidad no han sido satisfactorios para muchos autores. En el presente trabajo se describe un nuevo método de estimación indirecta de la amplitud del ángulo de la cámara anterior y su utilidad para detectar ángulos ocluíbles.

Pacientes y métodos

En este estudio prospectivo se incorporaron a la investigación 240 pacientes consecutivos mayores de 40 años de edad con una corrección esférica entre -1.50 y +5.00 dioptrías. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con antecedentes de cirugía ocular, trauma ocular o con opacidades corneales que generen dificultad en la evaluación de la cámara anterior y córnea periférica.

Un ojo de cada paciente determinado en forma aleatoria se consideró para el análisis estadístico.

La muestra fue subdividida en dos submuestras de acuerdo a la refracción: a) pacientes entre -1.50 y +1.50 dioptrías (n = 125) y b) pacientes entre +1.75 y +5.00 dioptrías (n = 115).

Se solicitó el consentimiento de los pacientes para efectuar las gonioscopias y la investigación se ajustó a los principios de la declaración de Helsinki.

A todos los pacientes incluidos se les efectuó un examen oftalmológico completo incluyendo agudeza visual corregida previa refractometría computarizada; biomicroscopia del segmento anterior con lámpara de hendidura, tonometría de aplanación Goldmann, gonioscopia, biomicroscopia de la papila y examen de la retina.

Se adoptó la definición de ángulo ocluíble consensuada por la World Glaucoma Association (WGA) en los siguientes términos: sector posterior del área trabecular no visible en al menos 180° de la gonioscopia⁵⁻⁷.

Las gonioscopias se hicieron en un ambiente en penumbras y en todos los casos por el mismo

observador (AG), quien actuaba enmascarado respecto del resultado de la evaluación mediante el método de Van Herick y el nuevo método, efectuados también por un único observador (RB). Las gonioscopías se realizaron con el gonioscopio de la lente de tres espejos de Goldmann (Haag-Streit, Berna, Suiza). Se utilizó como anestésico tópico clorhidrato de proparacaína 0.50% (Anestalcon®, Alcon, Couvreur, Bélgica). El medio utilizado para acoplar la lente con la córnea fue el ácido poliacrílico 0.2% (Acrylarm®, Poen, Argentina).

Se utilizó una fina hendidura de luz de 1 mm de longitud para realizar gonioscopia estática con alta magnificación (x 1.6). El ángulo de la cámara anterior fue clasificado como “ocluble” o “no ocluble”.

Con el método de Van Herick se consideró ocluble todo ángulo grado 2 o menor según la descripción original del método o su equivalente en la modificación de Foster³⁻⁴.

Para ejecutar el nuevo método, el brazo de iluminación de la lámpara de hendidura se desplaza lateralmente en un ángulo de 30° respecto del brazo de observación. La magnificación utilizada es 1.6X. Se reemplaza la luz blanca por luz aneritra mediante el filtro correspondiente. La hendidura vertical de luz empleada es de 4 mm de longitud. Su ancho y la intensidad lumínica es el mínimo que permita visualizar el corte óptico. Dicha hendidura de luz aneritra se proyecta sobre la córnea periférica temporal con los extremos superior e inferior de la hendidura coincidiendo con el limbo esclero-corneal. En esta posición se compara la profundidad de la cámara anterior periférica con el espesor de la córnea adyacente. El método se realiza en un ambiente con iluminación atenuada.

Se determinó el punto de corte con mejor capacidad de discriminación entre ángulos oclubles y no oclubles. Los tres puntos de corte evaluados fueron: a) profundidad de cámara anterior periférica (PCAP) = $o < 25\%$ del espesor corneal adyacente (ECA); b) PCAP = $o < 50\%$ del ECA, y c) PCAP = $o < 75\%$ del ECA.

Se comparó la luminancia de la luz aneritra vs la luz blanca (Adorama Digital Spot Meter, Japón). La gonioscopia se utilizó como el método comparativo clínico *gold standard* en tanto que el método de Van Herick se empleó como el procedimiento comparativo de estimación del ángulo. A todos los

pacientes con ángulo ocluble en la gonioscopia se les solicitó una biomicroscopia ultrasónica (UBM).

Análisis estadístico

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad positivo, cociente de probabilidad negativo, curva ROC (*receiver operating characteristic*) y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) comparando los resultados del nuevo método y el método de Van Herick con los obtenidos con la gonioscopia (*gold standard*).

Se calcularon los intervalos de confianza (IC 95%) y el nivel de significación establecido fue de $\alpha = 0.05$.

Las curvas ROC y el área bajo la curva (AUC) se calcularon para determinar la capacidad de discriminación entre ángulos oclubles y no oclubles.

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró una sensibilidad y especificidad estimadas del método Van Herick del 80% y del nuevo método del 95% con una confianza del 95% y una potencia del 90% ($\alpha = 0.05$; $\beta = 0.10$). Se calculó que eran necesarios 210 pacientes.

Los datos fueron analizados empleando los paquetes estadísticos: Medcalc 11.2, MedCalc Software (1993-2010) y Epidat, versión 3.1 OPS (2006).

Resultados

De los 240 pacientes, 158 fueron mujeres (65,83%) y 82 hombres (34,16%).

La edad media de los 240 pacientes fue de 59,84 años (rango 41/92).

En la submuestra A la edad media fue de 57,35 años (rango 41/86) y en la submuestra B, 62,55 años (rango 41/92).

En la submuestra A (-1.5 D a +1.5 D) la media del equivalente esférico de la refracción fue +0.25 dioptrías. En la submuestra B (+1.75 D a + 5.00 D) la media fue + 2.50 dioptrías.

Se identificaron mediante gonioscopia 100 ángulos oclubles en 100 pacientes (34 en la submuestra A y 66 en la submuestra B).

Tabla 1. Áreas bajo la curva (AUC) de las curvas ROC comparando los tres puntos de corte investigados con el nuevo método.

Puntos de corte	AUC	IC (95%)
1	0.7814	0.7322-0.8307
2	0.9736	0.9543-0.9931
3	0.7750	0.7336-0.8164

1. Profundidad de la cámara anterior periférica (PCAP) = \leq 25% del espesor corneal adyacente.
2. PCAP = \leq 50% del espesor corneal adyacente.
3. PCAP = \leq 75% del espesor corneal adyacente.

El punto de corte con mejor capacidad de discriminación fue el que estimó la existencia de ángulo ocluíble cuando la profundidad de la cámara anterior periférica es igual o inferior al 50% del espesor de la córnea adyacente (tabla 1 y fig. 1).

La luminancia de la luz aneritra empleada en el nuevo método vs. la luz blanca fue de 261,14 Ft-L (Foot-Lambert) vs 443,45 Ft-L (Adorama Digital Spot Meter, Japón).

La sensibilidad y la especificidad del nuevo método vs la gonioscopia con el punto de corte seleccionado fueron 99% (IC 95%: 0.945/1.000) y 95,7% (IC 95%: 0.855/0.986), respectivamente (tabla 2).

La sensibilidad y la especificidad del método de Van Herick vs la gonioscopia fueron 46,5% (IC 95%: 0.365/0.567) y 99,3% (IC 95%: 0.961/1.000) respectivamente (tabla 3).

El área bajo la curva (AUC) para el nuevo método fue 0.9736 (IC 95%: 0.9541/0.9931). El área bajo la curva (AUC) para el método de Van Herick fue 0.6144 (IC 95%: 0.5784/0.6504) (tabla 4 y fig. 2).

De los 100 ojos con ángulo ocluíble se dispusieron para el análisis 73 UBM.

En el 100% de los casos (100/100) la UBM confirmó el diagnóstico gonioscópico.

El nuevo método estimó la existencia de ángulo ocluíble en el 100% (14/14) de los ojos con iris plateau de la muestra (diagnosticados por gonioscopia y confirmados por UBM).

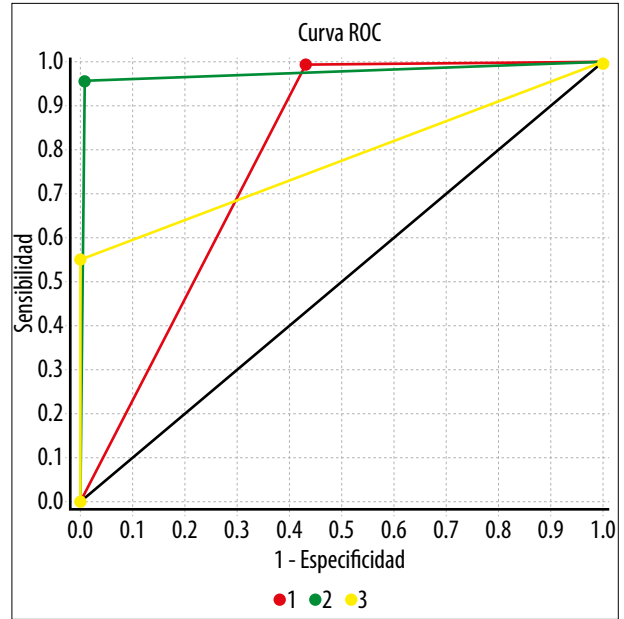


Figura 1. Comparación de los tres puntos de corte investigados en el nuevo método mediante las curvas ROC (receiver operating characteristic).

Tabla 2. Nuevo método vs gonioscopia (gold standard).

MÉTODO NUEVO	GONIOSCOPIA	
	Positivo	Negativo
Positivos	99	6
Negativos	1	134
	(IC 95%)	
Sensibilidad	99%	(94.5/100,0%)
Especificidad	95.7%	(85.5/98,6%)
Valor predictivo negativo	0.993	(0.959/1.000)
Valor predictivo positivo	0.943	(0.812/0.981)
Cociente de probabilidad positivo	23.100	(10.557/50.547)
Cociente de probabilidad negativo	0.010	(0.001/0.073)

Tabla 3. Método de Van Herick (grado 2 o menor) versus gonioscopia.

VAN HERICK	GONIOSCOPIA	
	Positivo	Negativo
Positivos	46	1
Negativos	53	140
		(IC 95%)
Sensibilidad	0.465	(0.365/0.567)
Especificidad	0.993	(0.961/1000)
Valor predictivo negativo	0.725	(0.656/0.786)
Valor predictivo positivo	0.979	(0.884/0.999)
Cociente de probabilidad positivo	65.515	(9.187 al infinito)
Cociente de probabilidad negativo	0.539	(0.449/0.648)

Tabla 4. Comparación del área bajo la curva (AUC) de las curvas ROC entre el nuevo método y el método de van Herick.

MÉTODO	AUC	IC (95%)
Nuevo	0.9736	0.9541/0.9931
Van Herick	0.6144	0.5784/0.6504

Curva 1 (rojo): Profundidad de la Cámara anterior periférica (PCAP) = $o < 25\%$ del espesor corneal adyacente.
 Curva 2 (verde): PCAP = $o < 50\%$ del espesor corneal adyacente.
 Curva 3 (amarillo): PCAP = $o < 75\%$ del espesor corneal adyacente.

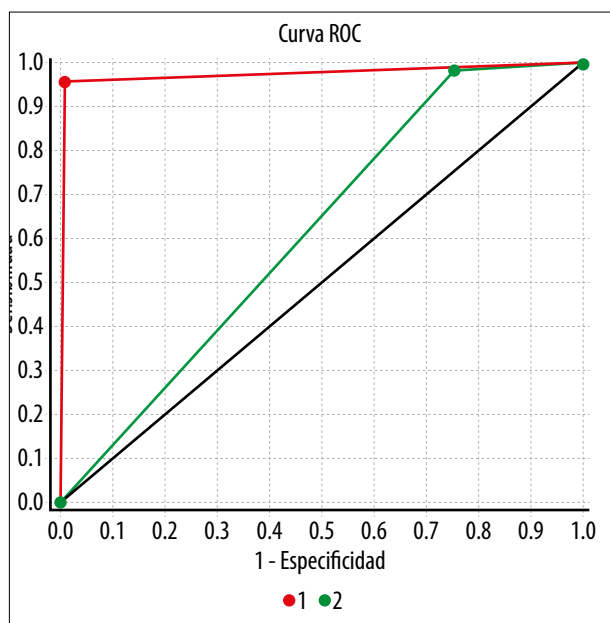


Figura 2: Comparación del nuevo método (curva roja) vs. el método de Van Herick (curva verde) mediante curvas ROC (*receiver operating characteristic*).

Discusión

Diversos factores demográficos y oftalmológicos se identificaron como factores de riesgo vinculados con el glaucoma primario de ángulo estrecho.

Los factores demográficos son: antecedentes familiares de ángulo estrecho, edad avanzada, sexo femenino, pacientes asiáticos y esquimales.

Los factores oculares de riesgo son: hipermetropía, cámara anterior periférica estrecha, cámara anterior central estrecha, curvatura corneal acentuada, cristalino de espesor aumentado y longitud axial reducida.

Alrededor del 22% de los ángulos ocluidos progresa hacia un glaucoma de ángulo cerrado⁸.

A pesar de representar alrededor del 26% de todos los glaucomas, el de ángulo estrecho genera aproximadamente el 40% de los casos de ceguera bilateral (5.3 millones de pacientes proyectados al año 2020). Los asiáticos representarán el 87% de estos casos de glaucoma de ángulo estrecho⁹.

En un estudio realizado en el norte de Italia (Egna-Neumarket Glaucoma Study), con un total de 4.297 participantes mayores de 40 años se encontró una prevalencia del 14.7% de casos con una profundidad de cámara anterior periférica menor del grado 2 del método de Van Herick¹⁰.

Se recuerda que el método de Van Herick estima la amplitud del ángulo camerular com-

parando en un corte biomicroscópico la profundidad de la cámara anterior periférica con el espesor corneal a ese nivel. El grado 1, que se corresponde con un ángulo marcadamente estrecho, se define cuando la profundidad de la cámara anterior periférica es inferior a un cuarto del espesor corneal biomicroscópico. El grado 2, que se corresponde con la posibilidad de un ángulo ocluable, ocurre cuando la profundidad de la cámara anterior periférica es igual a un cuarto del espesor corneal periférico. En el grado 3 la profundidad de la cámara anterior equivale a la mitad del espesor corneal (ángulo no ocluable) y el grado 4, cuando la profundidad de la cámara anterior periférica es igual o mayor a todo el espesor corneal periférico (ángulo claramente abierto).

El riesgo de precipitar un cuadro de glaucoma agudo por cierre angular al administrar gotas midriáticas es muy bajo. Pero como la posibilidad de ocasionar una situación potencialmente grave de origen iatrogénico existe, la oportunidad de evitarlo empleando una maniobra no invasiva es de gran importancia en la práctica diaria.

Una revisión sistemática de los trabajos publicados entre 1933 y 1999 demostró que el riesgo de glaucoma agudo con las combinaciones de drogas midriáticas habitualmente usadas es entre 1 en 3.380 y 1 en 20.000¹¹.

La elevada prevalencia de ángulos ocluales y de glaucoma primario de ángulo estrecho en pacientes con factores de riesgo determina que esta situación debe considerarse en todo paciente adulto que asiste a un examen oftalmológico.

La gonioscopia se considera el método clínico *gold standard* de evaluación de las características del ángulo de la cámara anterior. Sin embargo, es un procedimiento ejecutado en forma muy restringida en jornadas de consulta de alto volumen con escaso tiempo disponible para cada paciente.

Precisamente por estos motivos, tanto en las consultas de rutina como en los *screening* de población, la metodología de estimación del ángulo de la cámara anterior mediante la evaluación biomicroscópica de la profundidad de la cámara anterior periférica (PCAP) se ha suge-

rido como un método alternativo no invasivo respecto de la gonioscopia.

El método más difundido de estimación del ángulo de la cámara anterior (ACA) de acuerdo con la PCAP es el descrito por Van Herick y colaboradores. Cuando la PCAP equivale a un cuarto del espesor corneal adyacente, se clasifica como grado 2 y se estima que el ángulo es estrecho³.

En un estudio realizado por Thomas y colaboradores en una población asiática que comparó la técnica de Van Herick con la gonioscopia, se encontró una especificidad de 89,3% para la detección de ángulos estrechos (grado 2) con la clasificación de Van Herick, pero sólo una sensibilidad de 61,9%¹².

Congdon y colaboradores encontraron una sensibilidad de 56% y una especificidad del 96% para un grado menor o igual a 2 en la clasificación de Van Herick¹³.

Esta baja sensibilidad del método de Van Herick impulsó a Foster *et al.* a revisar la metodología. Para ello propuso utilizar la técnica de Van Herick pero con un aumento de 1.6X. La clasificación sugerida se expresa en diferentes porcentajes que surgen al comparar la profundidad de la cámara anterior periférica respecto del espesor corneal adyacente: 0%, <10%, <20%, <30%, <50%, <100%, y = o > 100%. Se considera 0% cuando no se aprecia espacio en la cámara anterior en al menos uno de los cuadrantes. Utilizando esta clasificación encontraron que el grado equivalente al grado 1 o menor (15%) tenía una sensibilidad y especificidad de 84% y 86%, respectivamente⁴.

En el estudio realizado por Baskaran y colaboradores superaron estos resultados encontrando una sensibilidad del 84,9% y una especificidad del 89,6% para un grado del 25% (equivalente al grado 2 o menor de Van Herick). Para un grado menor o igual del 15% (grado 1 o menor de Van Herick) la sensibilidad fue baja: 60,4%, pero la especificidad fue del 100%¹⁴.

Seong y colaboradores encontraron una buena correlación entre la gonioscopia y la técnica de Van Herick en detectar ángulos estrechos con sensibilidades de 92% (ángulo temporal) y 96% (ángulo nasal) y especificidad de 90% (ángulo

temporal) y 100% (ángulo nasal). Pero en este estudio siguieron un criterio de discriminación distinto considerando ángulo estrecho cuando no se lograba ver la malla trabecular¹⁵.

Finalmente, en una publicación reciente, Bhartiya y Shaarawy llamaron la atención respecto al hecho de que 28 de 36 casos (77,78%) que fueron clasificados como ángulos abiertos mediante el método de Van Herick original, en realidad al ser evaluados mediante gonioscopia fueron reclasificados como ángulos ocluidos¹⁶.

Por lo tanto, los artículos son contradictorios respecto de la sensibilidad del método de Van Herick para detectar ángulos ocluidos.

En esta investigación se presenta un nuevo método de estimación del ángulo de la cámara anterior (ACA) basado en la evaluación de la profundidad de la cámara anterior periférica (PCAP) y su comparación con el espesor corneal adyacente (ECA) pero con un nuevo procedimiento técnico.

En el nuevo método, el corte biomicroscópico de la córnea y la cámara anterior se ubica a 500 μm del limbo esclero-corneal y a 2000 μm del espolón escleral (considerando que la distancia desde el espolón escleral hasta el limbo esclero-corneal es de 1500 μm).

Pavlin *et al.* definieron la distancia de apertura angular (DAA) como la distancia desde un punto ubicado a 500 μm por delante del espolón escleral (zona aproximada de la malla trabecular) hasta el iris. Fijaron como valor normal $347 \pm 181 \mu\text{m}$, y a partir de este parámetro hicieron una estimación del ángulo en grados (ángulo abierto = $30 \pm 11^\circ$)¹⁷.

La línea de Schwalbe se ubica a 750 μm del espolón escleral. Algunos autores proponen como nuevo punto de referencia a la línea de Schwalbe para medir el ángulo de la cámara anterior con la tomografía de coherencia óptica del segmento anterior (SL-OCT)¹⁸⁻¹⁹.

Cheung y colaboradores registraron que la línea de apertura angular desde la línea de Schwalbe (*Schwalbe's line-angle opening distance*, SL-AOD) tiene un rango de extensión de 94 μm a 172 μm en los ángulos ocluidos, en tanto que en los ángulos no ocluidos su extensión es entre 286 μm y 347 μm ²⁰.

Para Qin *et al.* el punto de corte diagnóstico de la SL-AOD para ángulos ocluidos es de 290 μm ²¹.

Un detalle técnico del nuevo método es el ángulo entre el brazo de iluminación y el brazo de observación de la lámpara de hendidura (desplazando lateralmente el primero a 30 grados). Esto determina que el área de los cortes biomicroscópicos tanto de la cámara anterior periférica como de la córnea adyacente sean para el observador más próximos a las dimensiones reales al ser la incidencia menos tangencial que con el método de Van Herick (este último utiliza una angulación de 60 grados) (figs. 3 y 4).

La córnea tiene un espesor promedio de 650 μm en el sitio del corte biomicroscópico del nuevo método, por lo tanto el punto de corte entre ángulo ocluido y no ocluido corresponde a una profundidad de cámara anterior periférica igual o menor a 325 μm (equivalente al 50% del espesor corneal adyacente).

Considerando que el corte biomicroscópico se produce a 1250 μm de la línea de Schwalbe, existe una relación lógica con el punto de corte detectado por Qin con SL-AOD (290 μm).

En el nuevo método se utiliza luz aneritra mediante el filtro disponible en toda lámpara de hendidura y con el reóstato se regula la luz aneritra a la menor intensidad visible que permita efectuar el corte biomicroscópico.

Con este punto de regulación del reóstato, la investigación demostró claramente la diferencia de luminancia entre la luz blanca (443,45 Ft-L) vs la luz aneritra (261,14 Ft-L).

Tanto la luz aneritra como un ambiente con iluminación atenuada son factores que permiten reducir la respuesta pupilar y por lo tanto, no influir en la profundidad de la cámara anterior periférica.

Leung y colaboradores reportaron que la AOD 500 (*angle opening distance*) y TISA 500 (*trabecular iris space area*) disminuyen linealmente con el aumento en el tamaño de la pupila. Por cada milímetro de cambio en el tamaño pupilar hay un cambio de 94 μm en AOD 500 y 0.035 mm^2 en TISA 500²².

Un aspecto muy importante del nuevo método es la especificación precisa de la longitud de la hendidura vertical de luz aneritra (4 mm) y la

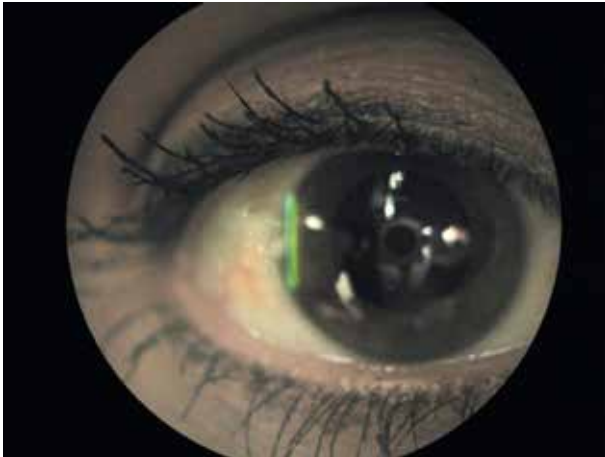


Figura 3. Método nuevo: corte biomicroscópico de la cámara anterior periférica y la córnea adyacente utilizando una hendidura de luz aneritra vertical de 4 mm de longitud cuyos extremos superior e inferior se localizan en el limbo esclero-corneal. Se minimizan la intensidad de la luz y el ancho de la hendidura. El ángulo entre el brazo de iluminación y el de observación de la lámpara de hendidura es de 30 grados. Se destaca el espacio oscuro, ópticamente vacío, entre la línea de luz corneal y la línea sobre el iris. Dicho espacio corresponde a la cámara anterior periférica y tiene una dimensión en sentido horizontal (profundidad) menor al 50% del espesor corneal adyacente. Corresponde a una paciente con ángulo ocluíble confirmado por gonioscopia y UBM.



Figura 4. Método de Van Herick. Utiliza un corte biomicroscópico con luz blanca y el ángulo entre el brazo de iluminación y el de observación de la lámpara de hendidura es de 60 grados. Corresponde a la misma paciente de la figura 3 pero aquí la profundidad de la cámara anterior periférica es mayor al 50% del espesor corneal. Según la clasificación tanto del método de Van Herick original como la modificación propuesta por Foster, se estimaría la existencia de un ángulo abierto (falso negativo). *Nota:* para que la comparación en estas imágenes sea precisa se utilizó en el método de Van Herick una hendidura de luz de la misma longitud emplazada en el mismo sitio que en la imagen superior y con la misma magnificación.

ubicación exacta de sus extremos en el limbo esclero-corneal. Esto permite que el corte biomicroscópico sea siempre en el mismo sitio.

Vargas y Drance demostraron la dificultad del método de Van Herick para detectar ángulos ocluíbles en casos de iris plateau²³.

El nuevo método estimó la existencia de ángulo ocluíble en el 100% (14/14) de los ojos con iris plateau de la muestra (diagnosticados por gonioscopia y confirmados por UBM) vs el 28,57% (4/14) con el método de Van Herick. Esta diferencia resultó significativa ($p = 0.0004$ CI 95%: 33,897%-91,612%).

Estos ojos con ángulos ocluíbles asociados a iris plateau representaron 14% de los ojos con ángulos ocluíbles de la muestra (14/100).

De los nuevos métodos de imágenes complementarios para evaluar el segmento anterior

se utilizó en esta investigación la UBM en los casos de ángulos ocluíbles por su capacidad para detectar la configuración de iris plateau.

La sensibilidad para detectar ángulos ocluíbles con el nuevo método en esta muestra fue del 99% (IC 95% = 94,5-100,0%) y la especificidad del 95,7% (IC del 95% = 85,5-98,6%). El área bajo la curva (AUC) fue 0,9736 (IC 95% = 0,9541-0,9931).

Esto significa que su capacidad de discriminación es superior al comunicado por diferentes autores empleando el método de Van Herick. Respecto de la modificación propuesta por Foster *et al.*, sus siete categorías le quitan practicidad para el observador al tener que diferenciar rangos estrechos en términos de porcentaje del espesor corneal.

Fortalezas del método propuesto: consideramos que los detalles técnicos del nuevo método

contribuyen a su excelente sensibilidad y especificidad. Desde el punto de vista práctico su punto de corte es muy simple de determinar para el observador (se estima ángulo ocluable cuando la profundidad de la cámara anterior periférica es igual o menor al 50% del espesor corneal adyacente).

Conclusión

Dejando en claro que no se pretende reemplazar a la gonioscopia (método *gold standard*), nuestro nuevo método diagnóstico es no invasivo, simple y de alta eficacia para detectar ángulos ocluales tanto en la consulta diaria de rutina del oftalmólogo general como en estudios de *screening*.

Referencias

1. Foster PJ. The epidemiology of primary angle closure and associated glaucomatous optic neuropathy. *Semin Ophthalmol* 2002; 17: 50-58.
2. Weinreb RN, Friedman DS (eds.). *Angle closure and angle closure glaucoma: reports and consensus statements of the 3rd Global AIGS Consensus Meeting on angle closure glaucoma*. The Hague: Kugler, 2006. (Consensus series; 3).
3. Van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A. Estimation of width of angle of anterior chamber: incidence and significance of the narrow angle. *Am J Ophthalmol* 1969; 68: 626-629.
4. Foster PJ, Devereux JG, Alsbirk PH *et al*. Detection of gonioscopically occludable angles and primary angle closure glaucoma by estimation of limbal chamber depth in Asians: modified grading scheme. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 186-192.
5. Foster PJ, He M, Liebman J. Epidemiology, classification and mechanism. En: Weinreb RN, Friedman DS (eds.). *Angle closure and angle closure glaucoma: reports and consensus statements of the 3rd Global AIGS Consensus Meeting on angle closure glaucoma*. The Hague: Kugler, 2006, p. 1-20.
6. Foster PJ, Bhurmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 238-242.
7. Foster PJ, Aung T, Nolan WP *et al*. Defining "occludable" angles in population surveys: drainage angle width, peripheral anterior synechiae and glaucomatous optic neuropathy in east Asian people. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 486-490.
8. Thomas R, Sekhar GC, Kumar RS. Glaucoma management in developing countries: medical, laser and surgical options for glaucoma management in countries with limited resources. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 127-131.
9. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-267.
10. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M *et al*. Epidemiology of angle-closure glaucoma: prevalence, clinical types, and association with peripheral anterior chamber depth in the Egna-Neumarket Glaucoma Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 998-1003.
11. Pandit RJ, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth: a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17: 693-699.
12. Thomas R, George T, Braganza A, Muliylil J. The flashlight test and van Herick's test are poor predictors for occludable angles. *Aust N Z J Ophthalmol* 1996; 24: 251-256.
13. Congdon NG, Quigley HA, Hung PT *et al*. Screening techniques for angle-closure glaucoma in rural Taiwan. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 113-119.
14. Baskaran M, Oen FTS, Chan Y-H *et al*. Comparison of the scanning peripheral anterior chamber depth analyzer and the modified van Herick grading system in the assessment of the angle closure. *Ophthalmology* 2007; 114: 501-506.
15. Park SB, Sung KR, Kang SY *et al*. Assessment of narrow angles by gonioscopy, Van Herick method and anterior segment optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55: 343-350.
16. Bhartiya S, Shaarawy T. Evaluation of the Van Herick technique for screening for occludable angles in an African population. *J Curr Glaucoma Pract* 2013; 7: 88-90.

17. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 381-389.
18. Van Buskirk EM. The anatomy of the limbus. *Eye (Lond)* 1989; 3: 101-108.
19. Luo YR, Luo WB. [A study of the surgical anatomy of the corneo-scleral limbus]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1993; 29: 362-365.
20. Cheung CY, Zheng C, Ho C-L *et al.* Novel anterior-chamber angle measurements by high-definition optical coherence tomography using the Schwalbe line as the landmark. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 955-959.
21. Qin B, Francis BA, Li Y *et al.* Anterior chamber angle measurements using Schwalbe's line with high-resolution fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2013; 22: 684-688.
22. Leung M, Kang SOK, Turuwhenua J, Jacobs R. Effects of illumination and observation angle on the van Herick procedure. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 72-77.
23. Vargas E, Drance SM. Anterior chamber depth in angle-closure glaucoma: clinical methods of depth determination in people with and without the disease. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 438-439.

Expresión clínica del COVID-19 mediante parálisis oculomotoras

Martina Faretta^a, Laura Cardozo^a, Claudia Lauglé^b, José Raquiar^c, Andrea Valeiras^a

^a Servicio de Oftalmología, Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

^b Servicio de Emergencias, Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

^c Servicio de Clínica Médica, Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

Recibido: 20 de abril de 2021.

Aprobado: 1º de julio de 2021.

Autor corresponsal

Dra. Martina Faretta

Servicio de Oftalmología, Hospital Interzonal General de

Agudos Profesor Dr. Rodolfo Rossi

Calle 37 nro. 183

(B1902 AVG) La Plata (prov. Buenos Aires)

martufaretta92@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2021; 14(3): 148-155.

Resumen

Propósito: Analizar la importancia de las parálisis oculomotoras (POM) como criterio diagnóstico aislado y pesquisa de la infección por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos: Se estudiaron bajo protocolo los pacientes que concurren a la guardia general y oftalmológica del Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Rodolfo Rossi, de La Plata, por presentar signos y/o síntomas compatibles con POM asociados o no a otro criterio diagnóstico para COVID-19 durante un período de dos meses. Incluyó anamnesis, examen oftalmológico, motilidad ocular extrínseca (MOE), reflejos pupilares y visión cromática, laboratorio, hisopado nasofaríngeo para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y serología para IgG si la PCR era negativa. Se realizaron neuroimágenes de encéfalo y órbita.

Resultados: Concurrieron a la guardia 20 pacientes que presentaban un cuadro compatible con POM; se incluyeron 17 por cumplir los criterios de inclusión. Del total, 12 pacientes (70,6%) resultaron positivos para SARS-CoV-2, ya sea por PCR o IgG. El 66% de estos tuvo uno o más síntomas asociados; el 33% restante fue asintomático. Las neuroimágenes fueron normales en el 94% de la muestra. Ningún paciente requirió internación. Todos evolucionaron a la resolución completa del cuadro.

Conclusiones: Destacamos el hallazgo de un alto porcentaje de positividad para COVID-19 por PCR

o serología. Esta forma de presentación de parálisis oculomotora debería considerarse para solicitar la detección de una probable infección por SARS-CoV-2. El estudio continuo de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento es esencial para actualizar y adaptar estos enfoques a medida que evoluciona la pandemia.

Palabras clave: parálisis oculomotora, COVID-19, manifestaciones oculares, neurooftalmología, conjuntivitis.

Oculomotor paralysis as a clinical expression of COVID-19

Abstract

Purpose: To analyze the importance of oculomotor paralysis (OMP) as an isolated diagnostic criterion and screening for SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods: Based on the protocol, patients presenting to the clinical and ophthalmology emergency departments of “Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Rodolfo Rossi” of La Plata, were studied for two months because they had signs and/or symptoms consistent with OMP associated or not with another diagnostic criterion for COVID-19. Tests performed included anamnesis, ophthalmic examination, extrinsic ocular motility (EOM), pupillary reflexes and color vision, laboratory tests, polymerase chain reaction (PCR) from throat/nose swab sampling and serology for detection of IgG antibodies if PCR was negative. In addition, neuroimaging studies of the brain and orbit were carried out.

Results: A total of 20 patients with pictures consistent with OMP presented to the emergency department; 17 were included because they met the inclusion criteria. Of this total, 12 patients (70.6%) tested positive for SARS-CoV-2, either by PCR or IgG. Of these, 66% had one or more associated symptoms, while the remaining 33% were asymptomatic. Neuroimaging results were normal in 94% of the sample. No patient required hospitalization and all of them improved until complete resolution of the picture.

Conclusions: The finding of a high rate of positivity for COVID-19 by PCR or serology tests should be stressed. This form of presentation by oculomo-

tor paralysis should be considered to suspect the presence of a probable SARS-CoV-2 infection and thus order pertinent tests for its detection. Continuous study of diagnostic and treatment algorithms is essential to update and adjust these approaches as the pandemic progresses.

Key words: oculomotor paralysis, COVID-19, ocular manifestations, neuro-ophthalmology, conjunctivitis.

Expressão clínica de COVID-19 por meio de paralisia oculomotora

Resumo

Propósito: Analisar a importância da paralisia oculomotora (POM) como critério diagnóstico isolado e para investigação da infecção por SARS-CoV-2.

Materiais e métodos: Os pacientes atendidos no pronto atendimento geral e oftalmológico do Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Rodolfo Rossi, em La Plata, foram estudados sob protocolo por apresentarem sinais e/ou sintomas compatíveis com POM associados ou não a outros critérios diagnósticos para COVID-19 por um período de dois meses. Incluiu anamnese, exame oftalmológico, motilidade ocular extrínseca (MOE), reflexos pupilares e visão cromática, laboratório, swab nasofaríngeo para reação em cadeia da polimerase (PCR) e sorologia para IgG se a PCR for negativa. Foi realizada neuroimagem do cérebro e da órbita.

Resultados: Vinte pacientes que apresentavam imagem compatível com POM compareceram ao pronto atendimento; 17 foram incluídos porque atenderam aos critérios de inclusão. Do total, 12 pacientes (70,6%) foram positivos para SARS-CoV-2, seja por PCR ou IgG. 66% destes tinham um ou mais sintomas associados; o restante 33% era assintomático. A neuroimagem foi normal em 94% da amostra. Nenhum paciente requereu de hospitalização. Todos eles evoluíram para resolução completa do quadro.

Conclusões: Destacamos o achado de um alto percentual de positividade para COVID-19 por PCR ou sorologia. Esta apresentação de paralisia oculomotora deve ser considerada para solicitar a detecção de uma provável infecção por SARS-CoV-2.

O estudo contínuo de algoritmos de diagnóstico e tratamento é essencial para atualizar e adaptar essas abordagens à medida que a pandemia evolui.

Palavras chave: paralisia oculomotora, COVID-19, manifestações oculares, neuro-oftalmologia, conjuntivite.

Introducción

En diciembre de 2019 se identificaron los primeros pacientes diagnosticados con la enfermedad denominada COVID-19¹, que es causada por un nuevo virus respiratorio: el coronavirus SARS-CoV-2. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a esta enfermedad como pandémica dados los múltiples contagios a nivel mundial¹⁻³.

La COVID-19 presenta como forma de contagio a la vía respiratoria; también puede ser transmitida por fómites mediante el contacto humano a través de las manos y distintas superficies, aunque esta última no es una forma común de transmisión^{1,4}.

En base a las primeras evidencias de los hospitales locales de Wuhan los síntomas más comunes de COVID-19 son la fiebre (83%-99%) y la tos seca (59,4%-82%) en el inicio de la enfermedad, seguidos por astenia y disnea². También se sabe que los coronavirus —en especial el SARS-CoV y el SARS-CoV-2— no siempre están confinados al tracto respiratorio, sino que pueden afectar otros órganos como por ejemplo el sistema nervioso central y el aparato digestivo⁵.

En cuanto al cuadro clínico de la enfermedad, la principal manifestación es la neumonía¹. También se han registrado cuadros de gastroenteritis⁶, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDR)⁴, coagulación intravascular diseminada (CID)⁷, hepatitis, insuficiencia renal y distintos cuadros neurológicos como anosmia, ageusia, polineuropatía, miopatía, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda y encefalomiелitis¹.

En paralelo al aumento del número de casos de COVID-19 a nivel mundial, la investigación y análisis sobre esta enfermedad han crecido exponencialmente permitiendo tanto la difusión del conocimiento como la colaboración entre expertos sobre la temática. Hasta la fecha, la literatura

ha consistido predominantemente en informes de casos clínicos, series de casos y protocolos sistemáticos para tratar esta anomalía mortal de una plétora de especialidades con estudios observacionales y aleatorios más amplios que recién ahora comienzan a surgir³.

En abril de 2020 se llevó a cabo uno de los primeros análisis sistematizados sobre las implicancias oftalmológicas de la COVID-19 en el que se identificaron 21 publicaciones, la mayoría de ellas estudios originales, donde se describió principalmente a la hiperemia, quemosis y queratoconjuntivitis como parte del cuadro clínico⁸.

En junio de 2020, de 21.364 artículos analizados, 215 (1%) estaban enfocados a las manifestaciones oculares de la enfermedad; la mayoría de ellas hacían referencia al compromiso de la superficie y sólo uno estaba relacionado con las POM⁹.

Una de las últimas revisiones sistematizadas de este año describe principalmente a las alteraciones que involucran a la superficie ocular, como ya se mencionó anteriormente⁵.

Sin embargo, las implicancias oftalmológicas de este síndrome aún no han sido bien descritas. Tanto los ojos como las lágrimas como puerta de entrada y fuentes de contagio han sido objeto de debate por parte de algunos autores¹⁰⁻¹².

La conjuntivitis es la única manifestación oftalmológica del SARS-Cov-2 confirmada hasta el momento¹. No obstante, se han reportado series de casos de POM y retinopatías¹. A pesar de que los mecanismos patogénicos aún se discuten, la retinopatía podría deberse a algún tipo de vasculopatía o por el estado de hipercoagulabilidad de estos pacientes, mientras que, en el caso de las POM, éste se podría deber a un mecanismo neuropático directo o bien por una reacción inmune aberrante. La evidencia de lesión neurológica se describió en pacientes con SARS-CoV-2 potencialmente derivadas de la diseminación hematogena y/o diseminación retrógrada neuronal¹³.

En la guardia del Servicio de Oftalmología del HIGA Rossi se observó un aumento notable de consultas por POM coincidiendo con los meses de incremento exponencial de contagios, desde el mes de agosto de 2020 donde en la Argentina se registraron 9.000 casos diarios, hasta el mes de

octubre cuando ese número aumentó a 17.000. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es analizar la importancia de las parálisis oculomotoras (POM) como criterio diagnóstico aislado y pesquisa de la infección por SARS-CoV-2, ofreciendo un referente teórico para los oftalmólogos y médicos en general acerca de cómo el virus afecta al sistema ocular, siendo ésta una manifestación atípica de la enfermedad.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo de una serie de casos en pacientes que concurrieron a la guardia general y oftalmológica del HIGA Rodolfo Rossi, entre el 15 de septiembre al 15 de noviembre del 2020, por presentar signos y/o síntomas compatibles con POM de uno o más pares craneales (PC) asociados o no a otro criterio diagnóstico para COVID-19.

Se confeccionó un protocolo de estudio que fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del hospital. Los pacientes firmaron un consentimiento informado de participación según las normas de la institución.

Se incluyeron a todos los pacientes que consultaron por: diplopía, lagofthalmos, ptosis, desviación ocular aguda uni o bilateral, de reciente aparición, asociado o no a otra sintomatología y que pudieron completar el protocolo. Se excluyeron aquellos pacientes con POM que no asistieron a los controles.

La recolección de datos comprendió la realización de anamnesis completa, examen oftalmológico, evaluación de la MOE, reflejos pupilares y visión cromática.

Complementariamente se indicó análisis de laboratorio: hemograma completo, glucemia, eritrosedimentación y proteína C reactiva, así como también hisopado nasofaríngeo para realizar el test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de SARS-CoV-2. A los pacientes con resultado negativo para dicha técnica se les solicitó serología para IgG 21 días después.

Se solicitaron neuroimágenes de encéfalo y órbita por resonancia magnética (RMN) con enfoque en nervio óptico o tomografía com-

putada de encéfalo y órbita, ambas con y sin contraste.

De los datos obtenidos se emplearon como variables de estudio: edad, sexo, motivo de consulta, síntomas asociados, comorbilidades, tiempo de evolución desde la presentación del cuadro clínico hasta la consulta, ojo afectado, par craneal involucrado de acuerdo con la evaluación de la MOE y reflejos pupilares, PCR y serología para SARS-CoV-2. Se analizaron también la presencia o ausencia de signos imagenológicos asociados.

El seguimiento de los pacientes se realizó cada 15 días (respetando el período inicial de aislamiento obligatorio) durante 2 meses y realizando reevaluación oftalmológica completa en cada consulta con especial hincapié en la MOE.

Los datos se recolectaron en una hoja de cálculos (Excel) y se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables previamente descritas.

Resultados

Durante el período de estudio concurrieron a la guardia del HIGA Rodolfo Rossi 20 pacientes que presentaban un cuadro clínico compatible con parálisis oculomotora. Del total, 3 pacientes fueron excluidos por no cumplir con alguno de los criterios del protocolo. De los 17 pacientes incorporados al estudio, 11 (64,7%) fueron de sexo masculino y 6 (35,3%) de sexo femenino. El rango de edad fue entre 21 y 62 años, con un promedio de 47 años.

El motivo de consulta más frecuente fue la diplopía en 11 de los 17 pacientes (65%), seguida de dificultad en la oclusión en 6 de ellos (35%). El tiempo desde la presentación de los síntomas hasta la consulta fue en promedio 48 horas (2 horas a 7 días).

Se observó que el ojo más comprometido fue el derecho, con una prevalencia del 58,82% (10 pacientes) y en la tabla 1 se describen los casos en relación con la afectación de los pares craneales, donde se observa que el 47% sufrió la afectación del VI par.

De los 17 pacientes, el análisis del hisopado nasofaríngeo por PCR reveló 9 casos positivos

y la serología para IgG de los 8 pacientes restantes resultó positiva en 3 de ellos, representando estos 12 casos el 70,6% del total. De estos 12 pacientes positivos para SARS-CoV-2, el 66% presentó síntomas asociados al momento de la consulta, entre ellos cefalea, fatiga, odinofagia y mialgias (estos últimos fueron los menos frecuentes). Ninguno presentó fiebre. El 33% restante no tuvo ningún síntoma asociado a los de la POM (tabla 2).

Respecto de la presencia de comorbilidades en los pacientes, solo 4 de ellos presentaban enfermedades crónicas asociadas. Éstas se encontraban bajo tratamiento médico al momento de la presentación de los signos y síntomas. Se realizó un control clínico y de laboratorio que confirmaron valores dentro la normalidad en el transcurso de la presentación de la POM.

Del total de la muestra, las neuroimágenes fueron normales en 16 pacientes (94%), mientras que tan sólo en 1 (6%) se hallaron signos imagenológicos en una RMN de encéfalo y órbita compatibles con el síndrome de Miller Fisher, variante oftalmológica del Guillain Barré¹⁴⁻¹⁵. Cabe destacar que este paciente resultó ser negativo para ambas pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2.

Ningún caso requirió internación, ni al momento del ingreso ni durante la evolución de la enfermedad y todos (100% de ellos) evolucionaron a la resolución completa de la POM entre las 4 a 6 semanas desde la primera consulta.

Discusión

La expansión del SARS-CoV-2 a nivel mundial ha llevado al personal de salud del mundo entero a dedicarse de manera casi exclusiva a la detección y el tratamiento de la COVID-19 desde su declaración como enfermedad pandémica por parte de la OMS³.

Hasta el momento el diagnóstico clínico de la COVID-19 se basa en la historia epidemiológica, las manifestaciones clínicas, neurológicas y en la confirmación de la exposición al SARS-CoV-2. Podrían incorporarse en un futuro no muy lejano otros criterios diagnósticos dada la gran variedad de presentaciones de este nuevo coronavirus.

Tabla 1. Distribución de casos respecto de la afectación de pares craneales.

Par craneal	Pacientes	Porcentaje (%)
VI	8	47
VII	6	
VIII	6	35
III	2	12
III/IV	1	6

Tabla 2. Síntomas asociados en pacientes con resultado positivo para SARS-CoV-2

Síntomas	Pacientes + (12)
Cefalea	8
Astenia/fatiga	2
Odinofagia	1
Mialgias	1
Fiebre	0
Ninguno	4
VII	6

La técnica de PCR en tiempo real y las técnicas de secuenciación genómica son las dos pruebas más empleadas para confirmar el diagnóstico de SARS-CoV-2 en la nasofaringe y las secreciones respiratorias¹⁶. Sin embargo, la detección de este coronavirus debe mejorarse ya que se han descrito casos de falsos negativos.

En el contexto actual debe plantearse el diagnóstico de COVID-19 en toda persona que presente fiebre, tos seca, fatiga y disnea¹⁶, pero no se descarta que puedan incorporarse nuevos síntomas como típicos de la enfermedad.

Hasta el momento la única complicación oftalmológica confirmada por el SARS-CoV-2 ha sido la conjuntivitis¹⁶, aunque se describieron series de casos de POM y posible retinopatía¹ en pacientes que transitan o transitaron la enfermedad.

A lo largo del tiempo se han relacionado algunos de los coronavirus conocidos con diferentes entidades neurológicas. Se ha sugerido que el virus MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio) puede causar daño neurológico a través de mecanismos inmunome-

diados, probablemente debido a una respuesta inflamatoria o a una infección vírica¹⁷. Algunos estudios sugieren que el inicio de los síntomas neurológicos, habitualmente posterior al de los respiratorios, apoyaría la hipótesis de la implicancia de los procesos inmunológicos.

En la misma línea, el primer caso de infección por SARS-CoV con complicaciones neurológicas se describió en 2003¹⁷⁻¹⁸. A partir de allí diferentes estudios han demostrado la capacidad de invasión del sistema nervioso del SARS-CoV^{17,19}. El parecido entre las estructuras de éste y el SARS-CoV-2 hace sospechar que su patogenicidad y mecanismo de invasión del sistema nervioso pueden ser similares.

Las descripciones iniciales de personas que padecen COVID-19 y que presentan síntomas neurológicos y oftalmológicos plantean importantes cuestiones. En primer lugar, cuáles son los mecanismos patogénicos que subyacen tras el daño neurológico, si guardan relación con factores específicos individuales del huésped o si se deben a factores asociados con neurovirulencia y neurotropismo del SARS-CoV-2²⁰. Algunos síntomas como la cefalea son manifestaciones inespecíficas de la infección viral de este coronavirus, pero en ciertos casos podrían orientar a patologías más graves como meningitis o encefalitis¹⁶.

El mismo inconveniente se plantea al momento de la evaluación de los pacientes con parálisis oculomotoras como única manifestación¹⁴.

El patrón más repetido es el de una limitación de la abducción (parálisis del VI PC), seguido de la afectación incompleta del III PC¹. Al igual que en este trabajo, los estudios referenciados muestran una prevalencia de afección sobre el sexo masculino, coincidiendo el rango de edad de los mismos y el tipo de POM predominante (VI PC).

En los casos descriptos hasta el momento en la literatura^{1,13-15}, algunos de los pacientes desarrollaron la POM presentando también ataxia e hiporreflexia¹, por lo que fueron diagnosticados de síndrome de Miller-Fisher. Este hecho difiere de nuestro estudio donde solo un paciente desarrolló este cuadro.

Hasta el momento se cuestiona el mecanismo patogénico por el que el SARS-CoV-2 induce oftalmoplejía (neuopático directo vs. reacción

inmune aberrante)¹. El estado protrombótico que genera la infección puede ser un mecanismo causal a través de microembolias en los nervios oculomotores¹. El grado real del tropismo por la superficie ocular y por el sistema nervioso central y periférico del SARS-CoV-2 todavía debe dilucidarse.

En nuestro estudio observamos que respecto del mismo período de tiempo elegido (15 de septiembre al 15 de noviembre) pero del año 2019, hubo un incremento de tres veces en la cantidad de consultas por POM por guardia, lo que motivó la investigación de una probable relación con la enfermedad COVID-19. Dicho aumento en la prevalencia de las POM coincidió con los meses de la mayor cantidad de casos registrados en nuestro país en el 2020 donde, acorde con los datos del Ministerio de Salud, en el mes de agosto de ese año los casos diarios totales en la Argentina eran cerca de 9.000 y ascendieron hasta el mes de octubre a una cifra de aproximadamente 17.000.

El motivo de consulta más frecuente fue la diplopía seguido del lagofthalmos, ya que 6 de nuestros pacientes presentaron afectación del VII PC.

El síntoma considerado criterio diagnóstico mayor en la definición de caso sospechoso asociado a las POM fue la cefalea, junto con odinofagia y mialgias, en comparación con la mayoría de los trabajos publicados donde la sintomatología respiratoria fue la predominante.

La mayoría de los pacientes estudiados (16 de los 17) presentaron compromiso de un solo para craneal, donde prevaleció el motor ocular externo.

En el único paciente que tuvo compromiso de más de un PC (III y IV) y que fue negativo tanto para PCR como para IgG, se hallaron signos imagenológicos en la RMN de encéfalo y órbita compatibles con síndrome de Miller Fisher²¹.

En ningún caso se requirió internación pudiendo ser las POM una de las manifestaciones de las formas leves a moderadas de la enfermedad.

La limitación principal de la mayoría de los estudios referenciados, al igual que el presente, está en relación a que sus diseños son series de casos y por tanto tienen una baja evidencia cientí-

fica. Es difícil establecer la causalidad del virus en todas las manifestaciones oftalmológicas mencionadas. Además, la variedad de la epidemiología clínica ha podido generar falsas asociaciones. La situación tan excepcional que hemos vivido ha propiciado la publicación de trabajos sin doble revisión (revisión por pares o *peer review*) para generar información rápidamente¹.

Los aspectos relacionados con el grado de respuesta inmune, el diagnóstico y el tratamiento de la COVID-19 necesitan evaluarse en profundidad en investigaciones futuras.

Como publicó Wang y colaboradores a fines de 2020²², existen diversos síntomas neurológicos potencialmente asociados al COVID-19, resaltando como en el presente trabajo, la importancia de considerar y explorar neuro-invasión y autoinmunidad en el contexto de la asociación entre neuropatías craneales y COVID-19¹³. Con el fin de garantizar un manejo óptimo del paciente neurológico, el estudio continuo de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento será esencial para actualizar y adaptar estos enfoques a medida que evoluciona la pandemia. Las declaraciones de consenso y las pautas de la sociedad probablemente requerirán un refinamiento continuo basado en datos específicos emergentes de la COVID-19.

Finalmente, los patrones de práctica óptimos probablemente variarán ampliamente con configuraciones matizadas basadas en la prevalencia regional y en los recursos de atención médica disponibles³.

Conclusión

Es importante destacar en nuestro estudio el hallazgo de la positividad para SARSCoV-2 ya sea por PCR como por serología. Esto nos lleva a concluir que la presentación de parálisis oculomotora acompañada o no de otros criterios diagnósticos de la enfermedad debe considerarse para solicitar la pesquisa de una probable infección por SARS-CoV-2 y así indicar el aislamiento del paciente hasta tanto se descarte la misma.

Debido a la ausencia de fiebre y síntomas respiratorios estos pacientes pueden desconocer su enfermedad, ser portadores asintomáticos conta-

giosos durante el período de incubación y representar una importante fuente oculta de propagación del virus. Por tanto, el personal de salud debe indagar sobre el historial médico de cada paciente con más detalle y no encuadrar a la enfermedad sólo dentro del espectro de manifestaciones hasta el momento conocidas y realizar una anamnesis por demás exhaustiva, sobretudo en pacientes con presentaciones atípicas de la enfermedad como se considera que podrían ser las POM.

Referencias

1. Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2: revisión de la literatura. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2021; 96: 32-40.
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92: 552-555.
3. Wilson MP, Jack AS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: a scoping review of the early literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 193: 105866.
4. Jin Y, Yang H, Ji W *et al*. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12: 372.
5. Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A *et al*. Ocular manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res* 2021; 16: 103-112.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720.
7. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033-2040.
8. Siedlecki J, Brantl V, Schworm B *et al*. COVID-19: ophthalmological aspects of the SARS CoV 2 global pandemic. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237: 675-680.
9. Pascual-Prieto J, Narváez-Palazón C, Porta-Etessam J, Gómez-de-Liaño R. COVID-19 epidemic: should ophthalmologists be aware of oculomotor paresis? *Arch Soc Esp Oftalmol* 2020; 95: 361-362.

10. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ *et al.* Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology* 2020; 127: 977-979.
11. Arora R, Goel R, Kumar S *et al.* Evaluation of SARS-CoV-2 in tears of patients with moderate to severe COVID-19. *Ophthalmology* 2021; 128: 494-503.
12. Sawant OB, Singh S, Wright 3rd RE *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 in human post-mortem ocular tissues. *Ocul Surf* 2021; 19: 322-329.
13. Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19: neurotropism and autoimmunity. *Neurology* 2020; 95: 195-196.
14. Ostia Garza PJ, Fuentes Cuevas MC. Síndrome de Guillain-Barré variedad Miller-Fisher: reporte de un caso. *Arch Invest Mater Infant* 2011; 3: 30-35. Disponible: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/imi/imi-2011/imi111f.pdf>
15. Lantos J, Strauss SB, Lin E. COVID-19: associated Miller Fisher syndrome : MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 1184-1186.
16. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311-322.
17. Casas E, Barbosa A, Rubio-García E *et al.* Parálisis facial periférica aislada en un paciente con COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 71: 40-41.
18. Hung ECW, Chim SSC, Chan PKS *et al.* Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 2003; 49: 2108-2109.
19. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kaleris AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 386.
20. Pascual-Goñi E, Fortea J, Martínez-Domeño A *et al.* COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020; 7: e823.
21. Dinkin M, Gao V, Kahan J *et al.* COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020; 95: 221-223.
22. Wang Z, Yang Y, Liang X *et al.* COVID-19 associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: incidence, potential pathological mechanism, and management. *Front Neurol* 2020; 11: 571996.

Myopia progression in children during COVID-19 home confinement in Argentina

Carolina Picotti^{a,b}, Victoria Sanchez^{c-d}, Leonardo Fernández Irigaray^e, Ian G. Morgan^{f-g}, Rafael Iribarren^h

^a Centro Médico Lisandro de la Torre, Villa María, Córdoba province, Argentina.

^b Hospital Regional Pasteur, Villa María, Córdoba province, Argentina.

^c Clínica de Ojos Reyes Giobellina, Córdoba city, Argentina.

^d Instituto Oulton, Córdoba city, Argentina.

^e Clínica de Ojos Dr. Nano, Olivos, Buenos Aires province, Argentina.

^f Research School of Biology, Australian National University, Canberra, Australia.

^g Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China.

^h Consultorios Oftalmológicos Drs. Iribarren, Buenos Aires city, Argentina.

Received: May 11th, 2021.

Approved: June 2nd, 2021.

Corresponding author

Dr. Rafael Iribarren
Arenales 981
(1061) Buenos Aires, Argentina.
+54-911-5147-9312
rafairbarren@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2021; 14(3): 156-161.

Conflict of interest

None of the authors have any proprietary interests or conflicts of interest related to this submission.

Financial support

None.

Acknowledgments

Group of Ophthalmologists in Pandemia (by order of enrolment): Carolina Picotti, Victoria Sanchez, Leonardo Fernandez Irigaray, Rafael Iribarren, Maria Alejandra Seebacher, Marcela Gonorazky, Maria Florencia Cortínez, Inés de la Fuente, Rodolfo Aguirre, Maria Marta Galan, Andrea Tell, Maria Vanesa Sors, Susana Zabalo, Abel Jose Szeps, María Fernanda Corsi, Jimena Victorina Espejo Sosa, Mariela Elias, Natalia Paola Oggero.

Author contributions

Carolina Picotti: conceptualization, methodology, research, project administration, formal analysis, writing-original draft, writing-review & editing. Victoria Sanchez: conceptualization, methodology, research, project administration, writing-review & editing. Leonardo Fernandez Irigaray: conceptualization, methodology, research, writing-review & editing. Rafael Iribarren: conceptualization, methodology, formal analysis, research, project administration, writing-original draft, writing-review & editing. Ian G. Morgan: methodology, formal analysis, research, writing-original draft, writing-review & editing.

Abstract

Purpose: To determine whether the progression of myopia in children was faster during school closures and home confinement during the COVID-19 pandemic.

Methods: This was a case series study collecting retrospective data on refractive error for 2018 and 2019 in consecutive myopic patients attending regular checkups for their spectacle prescription from September to December 2020. Inclusion criteria were age from 5 to 18 years, and spherical equivalent between -0.50 and -6.00 diopters for the three examinations. Patients receiving any treatment for arresting myopia progression were excluded. Cycloplegic spherical equivalent in both eyes was recorded for 2018, 2019 and 2020. Annualized mean progressions over the two periods 2018-2019 and 2019-2020 were calculated.

Results: At the 2020 visit after confinement, mean age of the 115 enrolled patients was 11.89 ± 3.68 years and 60% were girls. The mean annualized progression for the right eyes in 2018-2019 was -0.43 ± 0.52 D and -0.58 ± 0.53 D in 2019-2020 during the period that included home confinement ($p=0.012$, Wilcoxon text), an increase of 32%. The median values of progression for these two periods were -0.27 D and -0.53 D.

Conclusion: Annual progression rates over the period that included strict pandemic home confinement were higher than in the previous year, in contrast to the general slowing of progression as children get older.

Key words: myopia progression, COVID-19, pandemic, confinement, school children.

Progresión de la miopía en la infancia durante el confinamiento del COVID-19 en la Argentina

Resumen

Objetivo: Determinar si la progresión de la miopía en niños es más rápida durante el cierre de escuelas y el confinamiento en el hogar durante el período de pandemia por COVID-19.

Métodos: Se trata de un estudio de serie de casos que recoge datos retrospectivos sobre el error refractivo en 2018 y 2019 de pacientes miopes conse-

cutivos que acudieron a controles regulares para su prescripción de gafas desde septiembre a diciembre de 2020. Los criterios de inclusión para los tres exámenes fueron edad de 5 a 18 años y equivalente esférico entre -0,50 y -6,00 dioptrías. Se excluyeron los pacientes que recibieron algún tratamiento para detener la progresión de la miopía. Se registró el equivalente esférico corroborado con ciclopléjico en ambos ojos para 2018, 2019 y 2020. Se calcularon las progresiones medias anualizadas durante los dos períodos 2018-2019 y 2019-2020.

Resultados: En la visita de 2020 después del confinamiento, la edad media de los 115 pacientes registrados fue de $11,89 \pm 3,68$ años y el 60% era niñas. La progresión anualizada media para el ojo derecho en 2018-2019 fue $-0,44 \pm 0,52$ D y $-0,58 \pm 0,53$ D en 2019-2020 durante el período que incluyó el confinamiento domiciliario ($p=0.012$, texto de Wilcoxon), y un aumento de 32%. Los valores medianos de progresión para estos dos períodos fueron $-0,27$ D y $-0,53$ D.

Conclusión: Las tasas de progresión anual durante el período que incluyó el confinamiento domiciliario estricto por la pandemia fueron más altas que en el año anterior, en contraste con la desaceleración general de la progresión a medida que los niños crecen.

Palabras clave: progresión de la miopía, COVID-19, pandemia, confinamiento, niños.

Progressão da miopia na infância durante o confinamento de COVID-19 na Argentina

Resumo

Objetivo: Determinar se a progressão da miopia em crianças é mais rápida durante o fechamento de escolas e o confinamento em casa durante o período de pandemia por COVID-19.

Métodos: Trata-se de um estudo de série de casos que coleta dados retrospectivos sobre o erro refrativo em 2018 e 2019 de pacientes míopes consecutivos que compareceram a controles regulares para prescrição de óculos de setembro a dezembro de 2020. Os critérios de inclusão para os três exames foram: idade entre 5 e 18 anos e um equivalente esférico entre -0,50 e -6,00 dioptrias. Pacientes que receberam qualquer tratamento para interromper

a progressão da miopia foram excluídos. O equivalente esférico corroborado com ciclopérgico foi registrado em ambos os olhos para 2018, 2019 e 2020. As progressões médias anualizadas foram calculadas durante os dois períodos 2018-2019 e 2019-2020.

Resultados: Na visita de 2020 após o confinamento, a idade média dos 115 pacientes registrados era de $11,89 \pm 3,68$ anos e 60% eram meninas. A progressão média anualizada para o olho direito em 2018-2019 foi $-0,44 \pm 0,52$ D e $-0,58 \pm 0,53$ D em 2019-2020 durante o período que incluiu confinamento domiciliar ($p = 0,012$, texto de Wilcoxon) e um aumento de 32 %. Os valores medianos de progressão para esses dois períodos foram $-0,27$ D e $-0,53$ D.

Conclusão: As taxas de progressão anual durante o período que incluiu confinamento domiciliar estrito para a pandemia foram maiores do que no ano anterior, em contraste com a desaceleração geral da progressão conforme as crianças crescem.

Palavras chave: progressão da miopia, COVID-19, pandemia, confinamento, crianças.

Introduction

Myopia is a major cause of vision loss in adults internationally, due to widespread lack of correction and uncorrectable pathological high myopia¹. It has been predicted that nearly half of the world's population will be myopic by 2050², a fact that needs urgent international action³. Since the onset of myopia, and perhaps also myopia progression, are associated with less outdoor exposure and more intense nearwork⁴⁻⁵, this study aimed to investigate whether the school closures and home confinement due to the COVID-19 pandemic in Argentina in 2020 were associated with an increased progression of myopia, potentially increasing the burden of myopia.

In 2020, children in Argentina went to school for only two weeks; schools were closed and children were confined to their homes⁶. During the 6 months from 21 March to 21 September (Autumn and Winter) children were not allowed to play outside. Children could not visit their grandparents who constituted an at risk population, and

could not visit cousins or friends. Birthday parties and other familial meetings were discouraged. Children had to stay at home and study or play with siblings or parents. Children did not return to face-to-face classes for the rest of the academic year. After these 6 months, home confinement was progressively relaxed, allowing children to go outdoors for up to one hour per day. This is very different to what normally happens. In Argentina, in most cases school lasts for only 4 hours a day on weekdays, and children play outside for 4 or more hours a day as the climate is warm, with only 4 weeks per year of cold weather, with low annual rainfall rates⁷. The present study collected retrospective data on refractive change in consecutive myopic patients attending regular patient-initiated checkups for their spectacle prescription, to investigate possible changes in progression rate.

Material and methods

This was a retrospective study of a series of consecutive myopic cases. The data were obtained by 16 ophthalmologists in public or private practice settings, who completed a simple online Google Form questionnaire. All consecutive myopic patients (-0.50 to -6.00 diopters) between 5 and 18 years of age who requested consultations from September to December 2020 were included. The following data had to be recorded: age, gender, date of examination and cycloplegic spherical equivalent refraction of the prescription of both eyes in the years 2018, 2019 and 2020. There had to be at least 8 months or more between each of the three different examinations. The input spherical equivalent of each eye for each year was the subjective refraction, confirmed by cycloplegic refraction to exclude myopic spasm.

Refractive data for 2018 and 2019 were extracted from medical records at the time of examination in 2020. The study enrolment was scheduled during the 4 months at the end of the year 2020, in which, as patients came consecutively for new prescriptions, a subjective refraction was performed, with cycloplegic autorefractometry

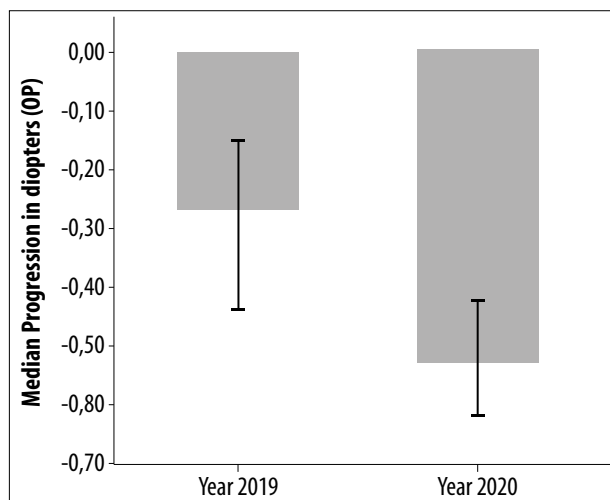


Figure 1. Significant difference in median rates of annualized progression in diopters for right eyes in 2019 and 2020 ($p = 0.012$, Wilcoxon test).

confirmation. Patients and their families gave verbal informed consent in which “they accepted that their prescription data would be used for statistical purposes because of the pandemic, keeping their identity confidential”, following the precepts of the Helsinki Declaration. The Ethics Committee of the Argentinian Council of Ophthalmology gave approval for this study.

Patients who did not have the 3 subjective refractions confirmed by cycloplegia were excluded as well as those undergoing treatment for myopia control with diluted atropine drops or with especial lenses. Also those with astigmatism greater than 3.00 diopters, patients with a single eye, with diabetes, Down, Marfan or Stickler syndromes, or any associated eye disease (e.g.: keratoconus, cataract, retinal disease or glaucoma) were excluded. The statistical analysis was carried out with the total number of valid cases collected over the 4 months of recruitment.

Progression was calculated as the change in spherical equivalent between observations in 2018-2019, and 2019-2020. The progression was annualized taking into account the exact dates of refractive exams, dividing it by the number of days between both examinations and multiplying by 365. Mean annual progressions were calculated and compared. The annual progressions

Table 1. Mean annualized progression in right and left eyes by year in diopters (median; SD).

Progression 2019-2018	-0.43 D (-0.27 D; 0.52 D)	-0.40 D (-0.25 D; 0.57 D)
Progression 2020-2019	-0.58 D (-0.53 D; 0.53 D)	-0.57 D (-0.38 D; 0.59 D)
Percentage increase in progression	34.8%	42.5%

during 2019 and 2020 are presented as means \pm standard deviations and also as median values (due to asymmetric distributions). Student *t*- and Wilcoxon tests were performed, with a value of $p < 0.05$ taken as the cut-off for statistical significance. Figures were made with SPSS version 25 (IBM, USA).

Results

From September to December 2020, 115 consecutive patients (60% girls) fitting the inclusion criteria were included in the database. At the 2020 visit, mean age was 11.89 ± 3.68 years. The mean spherical equivalent of right and left eyes in the 2020 visit was similar (-3.62 ± 1.74 D versus -3.48 ± 1.98 D, $p = 0.478$). The mean follow up was 56.02 weeks in 2018-2019 and 61.95 weeks in 2019-2020, statistically significantly different (Student *t* test, $p < 0.001$). After adjustment for the different follow-up periods, mean annualized progression for 2018-2019 (the year before the COVID restrictions) was significantly lower than that in 2020. Figure 1 shows the difference in median annual progressions (-0.27 diopters vs. -0.53 diopters for the right eyes) ($p = 0.012$ Wilcoxon test, table 1).

Discussion

The progression of myopia was significantly increased from 2018-2019 to 2019-2020, a period that included the COVID-19 control measures. Since it is known that more time spent outside limits axial elongation and myopic shifts in refraction, at least in pre-myopes⁸⁻⁹, reductions in time outdoors may have contributed to this effect on progression during the pandemic. In addition, confinement to the family home and online learning may have increased levels of nearwork, perhaps including increased use of electronic devices¹⁰. Changes of this kind could lead to increased axial elongation and seem to have increased progression of myopia in this clinical sample.

In Argentina, the strict COVID control restrictions lasted for 8 months, with schools closed, home-schooling by video conference, suspension of extracurricular activities and outdoor or indoor sports, closing of gyms and recreational spaces, and home confinement. It is important to note that the prevalence of myopia in Argentina is very low by international standards. Our estimates are that at the end of primary school, the prevalence of myopia is only about 4% in Argentina, probably due to the short school day, low academic pressure and the large amount of time that children spend outdoors¹¹. The change in behavior induced by the closure of schools and home confinement is thus likely to have been large. The impact of lockdown measures in countries with high academic pressures and limited time outdoors under normal circumstances may be less dramatic.

These results give substance to the concerns that have been raised about the deleterious effects of COVID-19 control measures on the development of myopia in children. In our sample recruited from myopic patients, we cannot address the question of whether there are effects on incident myopia. A recent school-based paper from China has reported increases in overall myopic shifts in refraction and myopia prevalence¹². Our results cannot be directly compared to theirs, because we have examined refractive change in myopes, or myopia progression, rather than myopic shifts

in refraction in the general population. Wang *et al.* reported that the impact of lockdown declined with age, and suggested that this might be due to a greater sensitivity to environmental change in younger children¹². We suggest that the relative change in behavior associated with COVID-19 lockdown may decline as children's behavior is increasingly constrained by educational pressures, particularly in East Asian education systems that have produced an epidemic of myopia, also needs to be considered. Another recent paper has been published about lockdown increasing not only myopia progression but also incidence of new cases in a large population sample of Chinese children¹³. More research in this area is expected.

Taken together, these results suggest that both myopic shifts in refraction in non-myopes and myopia progression in myopes can be accelerated during COVID-19 lockdown, but that the magnitude of the change may depend on how restricted children's behavioral patterns are during normal schooling. The recruitment method we have used should be generalizable to clinical or hospital records in other countries to determine to what extent myopia progression has changed in different locations.

In conclusion, we have found significantly increased myopia progression during the pandemic confinement in 2020 in Argentinian children. We stress the need to develop modifications to measures that impose school closures and home confinement to minimize effects on refractive development.

References

1. Bourne RR, Stevens GA, White RA *et al.* Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e339-e349.
2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA *et al.* Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016; 123: 1036-1042.
3. Modjtahedi BS, Abbott RL, Fong DS *et al.* Reducing the global burden of myopia by delaying the onset of myopia and reducing myopic

progression in children: the Academy's Task Force on Myopia. *Ophthalmology* 2021; 128: 816-826.

4. Morgan IG, French AN, Ashby RS *et al.* The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res* 2018; 62: 134-149.

5. Morgan IG WP, Ostrin LA *et al.* IMI Report on risk factors for myopia: from associations to causal mechanisms and preventive interventions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; *in press*.

6. Argentina. Decreto Nro. 714/20. En: *Boletín Oficial de la República Argentina*. Buenos Aires, nro. 34.463 (31 ago. 2021), primera sección, p. 3-21.

7. Fernández Irigaray L, Armesto A, Magnetto I, Szeps A, Iribarren LR, Iribarren R, Grzybowski A. Outdoor exposure in children from Buenos Aires Province, Argentina. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2021; *in press*.

8. He M, Xiang F, Zeng Y *et al.* Effect of time spent outdoors at school on the development of

myopia among children in China: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 1142-1148.

9. Rose KA, Morgan IG, Ip J *et al.* Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology* 2008; 115: 1279-1285.

10. Dirani M, Crowston JG, Wong TY. From reading books to increased smart device screen time. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 1-2.

11. Magnetto I, Magnetto A, Torres RM, Iribarren R. Refractive error in a rural population with a very low prevalence of myopia, Marcos Juárez, Argentina; *in preparation* 2021.

12. Wang J, Li Y, Musch DC *et al.* Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139: 293-300.

13. Xu L, Ma Y, Yuan J, *et al.* COVID-19 quarantine reveals that behavioral changes have an effect on myopia progression. *Ophthalmology* 2021; *in press*: doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.001.

Prevalence of high astigmatism in Salta province, Argentina

Luis Zeman^a, Ruben D. Danza^b, Laura Fejerman^c, Rafael Iribarren^d

^a *Departamento de Oftalmología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.*

^b *Segunda Cátedra de Oftalmología, Hospital de Agudos Carlos G. Durand, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*

^c *Department of Public Health, School of Medicine, University of California Davis, Davis, California.*

^d *Drs. Iribarren Eye Consultants, Buenos Aires, Argentina.*

Received: June 4th, 2021.

Accepted: July 28th, 2021.

Corresponding author

Dr. Luis Zeman

Pacheco de Melo 1859, 2G

Buenos Aires, Argentina

+54 911 6802-9989

luiszemanbardeci@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2021; 14(3): 162-170.

This submission has not been published anywhere previously and it is not simultaneously being considered for any other publication.

Conflict of interest: None of the authors have any proprietary interests or conflicts of interest related to this submission.

Financial Support: None.

Acknowledgments

Authors want to thank Prof. Mehdi Khabazkhoob and Prof. Akbar Fotouhi (Iran) for their help with the tables of refractive error in different countries, Prof. Andrea Molinari (Ecuador) for his help providing the data of Ecuadorian children, and Prof. Jason Yam (Hong Kong) for his help with the data from Hong Kong, and Prof. Siofra Christine Harrington (Ireland) for her help with the data from Irish children.

Abstract

Purpose: Refractive errors are the first cause of visual impairment across the world. Prevalence data are crucial for planning visual health strategies, since early detection and treatment of refractive errors in children has a key role on normal vision development. This is the largest report in Argentina that has studied refractive errors under cycloplegic refraction in school-aged children.

Methods: Cross-sectional population based study, which involved school children aged 4-15 year-old examined from March to November 2014. Automated cycloplegic refractive error measurement and subjective refraction were performed. Myopia was considered as the spherical equivalent refractive error < -0.50 diopters, hyperopia as $> +2.00$ D. For the purpose of this study, astigmatism was considered as that equal or greater than -2.00 diopters. **Results:** The sample consisted of 1852 children aged 8.03 ± 2.57 years, range 4 to 15 years of whom 967 (52.2%) were females. 116 subjects (6.26%) had a spherical equivalent lower or equal than -0.50 diopters and there were 111 (5.99%) subjects with refractive cylinder ≤ -2.00 diopters (limit -7.50 diopters). In the Seclantas zone (mountainside) the sample comprised 157 children, of whom 20 (12.75%) had astigmatic values in the right eyes \leq than -2.00 diopters.

Conclusion: An elevated prevalence of high astigmatism and a very low prevalence of myopia were

found in this population. Future studies including diverse populations with high prevalence of high astigmatism could contribute to a better understanding of the relevant factors in the etiology of this trait.

Keywords: myopia, astigmatism, school children, epidemiology.

Prevalencia de astigmatismo alto en la provincia de Salta, Argentina

Resumen

Objetivo: Los defectos refractivos son la primera causa de discapacidad visual. Los datos de prevalencia son cruciales para la planificación de estrategias de salud visual, ya que la detección y el tratamiento precoz de los errores de refracción en niños tienen un papel fundamental en el desarrollo normal de la visión.

Métodos: Estudio transversal poblacional en el que participaron escolares de 4 a 15 años examinados desde marzo a noviembre de 2014. Se realizó la autorrefractometría bajo cicloplejía y la refracción subjetiva. Se consideró la miopía como el error de refracción para un equivalente esférico $<-0,50$ dioptrías, y la hipermetropía como aquel $>+2,00$ D. A efectos de este estudio, se consideró el astigmatismo igual o superior a $-2,00$ dioptrías.

Resultados: La muestra estaba formada por 1.852 niños de $8,03 \pm 2,57$ años, con un rango de 4 a 15 años, de los cuales 967 (52,2%) eran mujeres. De ellos, 116 sujetos (6,26%) tenían un equivalente esférico inferior o igual a $-0,50$ dioptrías y había 111 (5,99%) sujetos con cilindro refractivo $\leq -2,00$ dioptrías (límite $-7,50$ dioptrías). En la zona de Seclantas (alta montaña) la muestra comprendía 157 niños, de los cuales 20 (12,75%) tenían valores astigmáticos en los ojos derechos $\leq -2,00$ dioptrías.

Conclusiones: Se encontró una elevada prevalencia de astigmatismo alto y una muy baja prevalencia de miopía en esta población. Futuros estudios que incluyan diversas poblaciones con alta prevalencia de astigmatismo elevado podrían contribuir a una mejor comprensión de los factores relevantes en la etiología de este rasgo.

Palabras clave: miopía, astigmatismo fuerte, prevalencia, Salta, Argentina.

Prevalência de alto astigmatismo na província de Salta, Argentina

Resumo

Objetivo: Erros de refração são a principal causa de deficiência visual. Os dados de prevalência são fundamentais para o planejamento de estratégias de saúde visual, uma vez que a detecção e o tratamento precoces dos erros refrativos em crianças têm um papel fundamental no desenvolvimento normal da visão.

Métodos: Estudo transversal de base populacional, no qual participaram escolares de 4 a 15 anos, atendidos de março a novembro de 2014. Realizou-se autorefratometria sob cicloplegia e refração subjetiva. A miopia foi considerada como o erro refrativo para um equivalente esférico $<-0,50$ dioptrias e hipermetropia como $>+2,00$ D. Para os fins deste estudo, o astigmatismo foi considerado igual ou superior a $-2,00$ dioptrias.

Resultados: A amostra foi composta por 1.852 crianças com $8,03 \pm 2,57$ anos, com variação de 4 a 15 anos, sendo 967 (52,2%) mulheres. Destes, 116 indivíduos (6,26%) tinham um equivalente esférico menor ou igual a $-0,50$ dioptrias e havia 111 (5,99%) indivíduos com um cilindro refrativo $\leq -2,00$ dioptrias (limite $-7,50$ dioptrias). Na região de Seclantas (altas montanhas) a amostra foi composta por 157 crianças, das quais 20 (12,75%) apresentaram valores de astigmatismo no olho direito $\leq -2,00$ dioptrias.

Conclusões: Uma alta prevalência de astigmatismo alto e uma prevalência muito baixa de miopia foram encontradas nesta população. Estudos futuros que incluam diversas populações com alta prevalência de astigmatismo elevado podem contribuir para um melhor entendimento dos fatores relevantes na etiologia desta característica.

Palavras chave: miopia, forte astigmatismo, prevalência, Salta, Argentina.

Introduction

Refractive errors are the first cause of visual impairment across the world¹. Prevalence data are crucial for planning public health strategies, par-

ticularly in visual health, since early detection and treatment of refractive errors in children has a key role on normal vision development and learning. The principal objectives of health planning are to prevent the development of high myopia and refractive amblyopia, causes of avoidably visual acuity loss²⁻³.

Many studies have described the epidemiology of refractive errors worldwide. The distribution of its related vision impairment has shown interesting variations in different regions and countries⁴. Notwithstanding, there is scarce information about prevalence of refractive errors in children in Latin America⁵⁻⁷. This could be due to the fact that Latin American countries seldom allocate resources for these studies. Given that this region represents 10% of the world population, studies in Latin America can strongly contribute to the knowledge and understanding of the epidemiology of refractive errors. The purpose of this study was to evaluate the prevalence, type and severity of refractive errors in school-aged children in the province of Salta, located in the North West Region of Argentina.

Materials and methods

Study design, ethics and participants

This was a cross-sectional population based study, which involved school-children aged 4-15-year-old residents in Salta province, Argentina. Children were examined from March to November, 2014. The exams were part of a preventive campaign (20/20 Program), developed by the government of Salta province. This campaign schedules and provides visits by a trained ophthalmologist who travels by bus and stays for few days in suburban and rural locations for the examinations at local schools. The campaign provides ophthalmological attention and spectacle provision for those who meet the need.

This screening was approved by the local authorities of Salta. The study project was also submitted to the Ethics Committee of the Argentinian Council of Ophthalmology which stated that no approval was needed for this study.

Two weeks before the ocular exam took place in each school an informed consent was sent as homework for the parents to allow and sign for the examination. All data were treated confidentially in accordance to the Declaration of Helsinki and Argentine laws. According to the 2010 population census Salta province has 311.090 primary and secondary students in 1096 schools⁸.

Settings and procedures

The ocular exam took place at the school buildings and consisted of several days of work at each of the 9 zones involved in this study, with mobile assessment tools. The children were examined by one ophthalmologist (RDD) who first tested visual acuity projecting a Snellen letters optotype chart (Rusner, Argentina) at 3 meters distance. The threshold for normal visual acuity was established at 7/10 and when a child did not reach this visual acuity in either eye, the child was further assessed with a cycloplegic exam. The cycloplegia was obtained with two drops of cyclopentolate 1% instilled five minutes apart after a drop of proparacaine 0,2% for topical anesthesia. After one hour, pupil dilation and absence of pupillary reflex were confirmed and objective refraction was obtained with an automatic refractometer (UNICOS, Korea). With this cycloplegic refractive error measurement, the day after pupil dilation, a subjective refraction was refined with a hand held bar retinoscope and neutralization with known trial lenses (WelchAllyn, USA) performed by the same trained ophthalmologist. After this the spectacles were prescribed and provided with adequate frames by technical personnel.

Main outcomes and statistical evaluation

The spherical equivalent refraction (SER) was calculated as the sphere + ½ the cylinder value. For the purpose of reporting prevalence of refractive error, the present study followed the protocol of Refractive Error Studies in Children and the recommendations of the International Myopia Institute⁹⁻¹⁰; myopia was considered as the spherical equivalent refractive error <-0,50 diopters (D), hyperopia as >+2.00 D, and the rest among

Table 1. Number of children in each studied location.

Number of subjects in each zone		
Zone	n=	%
1	83	4.5%
2	27	1.5%
3	240	13.0%
4	134	7.2%
5	679	36.7%
6	213	11.5%
7	290	15.7%
8	29	1.6%
9	157	8.5%
Total	1852	100%

-0.50 and +2.00 D were considered emmetropes. For the purpose of this study astigmatism was considered as that equal or greater than -2.00 diopters. Parametric values were expressed as mean, standard deviations and range. The data were recorded in an Excel spreadsheet and converted to SPSS database (SPSS version 15, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

The sample consisted of 1852 children aged 8.03 ± 2.57 years, range 4 to 15 years of whom 967 (52.2%) were females. The number of children in each studied location is given in Table 1. All locations except Zone 9 (Seclantas) were located in the neighborhoods of Salta city, in the valley of the river Rosario, at 1,152 meters altitude over sea level. Seclantas was located in the mountainside at an altitude of 3,000 meters over the sea level.

The unaided visual acuity in decimal notation had a mean value of 0.91 ± 1.81 for the right eyes and left eyes, with no difference between them. The relative percentages of each visual acuity level are presented in Table 2. There were 288 (15.5%) children in the sample who did not reach the 7/10 cut off for unaided visual acuity and were studied with cycloplegia. The mean cycloplegic refrac-

Table 2. Relative percentages of visual acuity in decimals.

Visual acuity	n=	%
Count fingers	5	0.3%
1-0	12	0.6%
0-2	20	1.1%
0-3	25	1.3%
0-4	19	1.0%
0-5	47	2.5%
0-6	63	3.4%
0-7	83	4.4%
0-8	32	1.7%
0-9	224	12.1%
10-0	1322	71.4%

tive error was similar for both eyes ($r = 0.86$, $p < 0.001$) so only right eyes are reported here. The mean refractive error was virtually emmetropic for the right eyes, for example (spherical equivalent = 0.00 ± 2.15 diopters).

There were 116 subjects (6.26% of the whole sample) with myopic spherical equivalent lower or equal than -0.50 diopters (limit -9.81 diopters), and 102 (5.51% of the whole sample) with spherical equivalent greater than +0.50 diopters (limit +9.87 diopters). There were 111 (5.99%) subjects with refractive cylinder ≤ -2.00 diopters (limit -7.50 diopters). There was a high correlation between the refractive cylinder of the right and left eyes ($r = 0.80$, $p < 0.001$). The correlation between visual acuity and refractive astigmatism in Figure 1 ($r = 0.86$, $p < 0.001$) shows that a cut point of -2.00 diopters of astigmatism represents an uncorrected visual acuity of 0.6 points, the usual limit for detecting relevant refractive error¹¹.

As there was an important prevalence of high simple myopic astigmatism, some subjects looked like biased myopes with not true negative spherical equivalent (for example a -2.00 diopters simple myopic astigmatism classifies as a -1.00 diopters spherical equivalent myopic subject). Excluding these simple myopic astigmatic subjects, out of the mentioned 116 subjects with myopic spherical equivalent, only 49 had some spherical component \leq than -1.00 diopter. This leads to an esti-

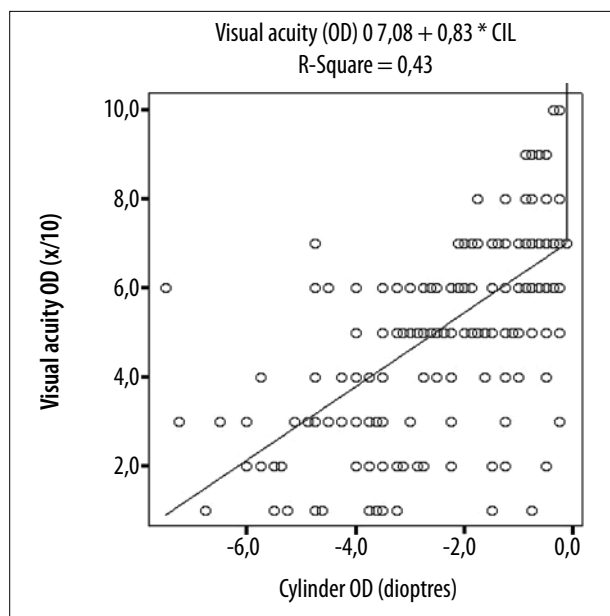


Figure 1. Correlation between visual acuity and astigmatism of the right eyes.

ated prevalence of true myopic spherical equivalent in the whole sample of 3.61%.

Out of the 111 subjects with cylinder \leq than -2.00 diopters, there were 44 (2.37% of the sample) with spherical equivalent \leq than -0.50 diopters (simple myopic astigmatism), and 41 (2.21%) with spherical equivalent \geq than +0.50 diopters (simple hyperopic astigmatism). The rest were mixed astigmatisms.

There were 64 subjects with an anisometropia of 1 diopter or more in the whole sample (3.45%) and 70 with a difference of 1 diopter or more between the astigmatic value of both eyes (anisoastigmatism 3.78%).

In the Seclantas zone the sample comprised 157 children, of whom 20 (12.75%) had astigmatic values in the right eyes \leq than -2.00 diopters. There were 46 (29.3%) children with myopic spherical equivalent \leq than -0.50 diopters, but as most were simple astigmats, only 14 (8.9%) had a myopic sphere \leq than -1.00 D.

Discussion

This school-based study evaluated the prevalence, severity, and type of refractive errors

of children in the province of Salta, Argentina in 2014. This is the largest report in Argentina that has studied refractive errors under cycloplegic refraction in school-aged children. Our study found that the overall prevalence rate of high astigmatism \leq -2.00 diopters was 5.99%. Regarding the type of astigmatism, with-the-rule astigmatism was the most prevalent type, in concordance with the majority of reports of astigmatism in school-aged children¹².

The prevalence of astigmatism has been studied in different parts of the world and estimates of astigmatic prevalence seem to vary depending on the ancestral continental origin of examined populations⁴. Overall, studies including children of East Asian and Indigenous American ancestry report a relatively high prevalence of high astigmatism compared with studies that were conducted in individuals of mostly European, African and West Asian ancestry (Iran, Turkey, India) (Tables 3 and 4).

For example, in 1977 a seminal study by Mohindra & Nagaraj compared the prevalence of high astigmatism of -3.00 or more diopters in groups of more than 300 first level schoolchildren of Native Canadian (Northern Saskatchewan), Zuni and Navajo ancestry vs. European Canadians, finding that the prevalence of these high levels of astigmatism reached 27.0% in members of the Zuni tribe, 12.8% in Navajo people, 7.0% in Native Canadians (Northern Saskatchewan) and only 1.6% in European Canadians¹³. Additionally, a study conducted in a random sample of children from the city of Santiago de Chile has also described elevated high astigmatism prevalence in South America⁷.

The North West Argentina region, where Salta is located, has been described as the region with the largest average proportion of Indigenous American ancestry in the country, ranging from 65% to 72% according to different studies¹⁴⁻¹⁵.

The current results are, therefore, consistent with previous reports of higher prevalence of high astigmatism in studies that include individuals of Indigenous American origin (Tables 3-4). Noteworthy, there is conflicting evidence regarding this issue, since environmental factors have also been proposed as possible determinants or

Table 3. Prevalence of astigmatism ≤ -2.00 in different studies.

Country	n=	Location	Age (years)	%
USA Arizona (Aboriginals) ²²	1235	Tohono O'Odham	6-8	21.47%
Chile ²³	5303	La Florida	5-15	10.42%
Korea (* $<-2,00$) ²⁴	7486	National Health Survey	5-19	9.30%
Ecuador ²⁵	1564	Quito (Andean)	5-6	7.89%
Singapore ²⁶	1028	Singapore	7-9	6.64%
China ²⁷	1496	Hong Kong	6-8	6.30%
Argentina (present study)	1852	Salta	5-15	5.99%
China ²⁸	4364	Guangzhou	5-15	5.90%
Taiwan ²⁹	11175	Taiwan	7-18	5.10%
Alaskan Eskimos (* $<-2,00$) ³⁰	1848	Norton Sound	-	3.50%
Malaysia ³¹	4634	Gombak	7-15	3.40%
Iran ³²	1033	Tehran	5-15	3.38%
Ireland ³³	1623	Dublin	6-13	3.32%
Brazil ³⁴	2825	São Paulo	8-14	2.05%
India ³⁵	6447	New delhi	5-15	1.20%
South Africa ³⁶	4890	Durban	5-15	1.10%
Turkey ³⁷	21062	Diyarbakir	6-14	0.90%
Nepal ³⁸	5067	Mechi zone	5-15	0.88%
Pakistan ³⁹	45122	Rawalpindi	5-16	0.06%

Table 4. Prevalence of astigmatism ≤ -1.50 diopters in different studies.

Study	n=	Ethnicity	Age (years)	Prevalence
Mohindra ⁴⁰	-	Zuni Aboriginals (Inbred)	6-8	27.00%
China (YiWu) ⁴¹	4801	East Asians	4-12	14.20%
Ecuador ²⁵	1564	Quito (Andean)	5-6	13.20%
Mohindra ⁴⁰	-	Navajo Aboriginals	6-8	12.80%
STARS (Singapore) ⁴²	530	South Asians	5-6	11.30%
Argentina (Salta)	1852	Andean (present study)	5-15	7.29%
Mohindra ⁴⁰	-	Canadian Aboriginals	6-8	7.00%
Australia (Sydney) ⁴³	129	South Asians	12	6.30%
China (Anyang) ⁴⁴	1783	South Asians	12	5.90%
Australia (Sydney) ⁴³	352	East Asians	12	4.90%
Iran ³²	4354	Middle Eastern	≥ 5	4.30%
Australia (Sydney) ⁴³	166	Middle Eastern	12	3.70%
Australia (Sydney) ⁴³	1407	Caucasians	12	1.70%
Mohindra ⁴⁰	-	Canadian Caucasians	6-8	1.60%

triggers for the development of astigmatism¹⁶⁻¹⁷. It is important to highlight that studies on the influence of genetic and environmental factors in astigmatism have been conducted in individuals of mostly European origin, and do not differentiate high or low degrees of astigmatism¹⁸⁻¹⁹. We believe that, as in the case of high myopia, high astigmatism could be segregated from low astigmatism. High amounts of astigmatism are more important because they are the ones related to the development of amblyopia²⁰⁻²¹. And also low amounts of astigmatism (-0.75 or -1.00 diopters) are present in a high proportion of most populations of children, while the figures drop down essentially when a cut point of -2.00 diopters is used. There has not been a consensus of what cut point may be adequate for considering high astigmatism. For our study we propose -2.00 diopters based on the drop down of the prevalence found at this particular cut point.

Based on the results of this study as well as on previous reports of prevalence in East Asian and Indigenous American populations, we hypothesize that high astigmatism might be partly triggered by a genetic variant or variants associated with ancestral East Asian and Indigenous American population components. Consistent with this hypothesis, among 157 children from our study who were from the Seclantas zone, 20 (12.75%) had astigmatic values in the right eyes \leq -2.00 diopters, almost doubling the mean value of the overall study sample. Seclantas is located far from the capital city, in the mountainside, at an altitude of 3000 meters over the sea level, and its relative isolation has contributed to lower levels of European admixture in the population, similarly to the Zuni people. The possible genetic contribution to high astigmatism in these populations has yet to be demonstrated in future studies.

Strengths of the study include the large sample size compared to other studies in the region, the fact that it was population based (school-based) and that it was performed with cycloplegic refractions. A possible limitation is that no other information, such as ethnicity, time spent at school and outdoors, or use of spectacles was gathered. Future studies in the zone will include myopia risk factors.

We also want to address the issue of the low prevalence of myopia in this sample of schoolchildren. There are some studies under way in Latin America (Magnetto *et al.* and Zeman *et al.*, both in preparation) showing that the prevalence of myopia in schoolchildren is relatively low. It would be interesting to gather information about the academic achievement and outdoor exposure of children in these countries to understand why the increasing prevalence of myopia that has been reported in most parts of the world has not yet been observed in Latin America. The data for the current study were gathered in 2014 as part of refractive errors screening efforts led by our group. Similar data could be available as the screening for refractive errors in schools is a common ophthalmological practice all over the country. Our group hopes that the records of these abundant screenings may be systematically collected and shared, contributing to epidemiologic research in refractive error.

References

1. WHO. Magnitude and causes of visual impairment. *Fact Sheet* 282, 2004.
2. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 614-618.
3. Wolffsohn JS, Flitcroft DI, Gifford KL *et al.* IMI: myopia control reports overview and introduction. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 2019; 60: M1-M19.
4. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A *et al.* Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol* 2017; 30: 3-22.
5. Lira RPC, Espirito Santo IF do, Astur GLV *et al.* Refractive error in school children in Campinas, Brazil. *Arq Bras Oftalmol* 2014; 77: 203-204.
6. Thorn F, Cruz AAV, Machado AJ, Carvalho RAC. Refractive status of indigenous people in the northwestern Amazon region of Brazil. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 267-272.
7. Maul E, Barroso S, Munoz SR *et al.* Refractive error study in children: results from La Florida, Chile. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 445-454.

8. Argentina. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). *Censo nacional 2010 [National census 2010]*. Available: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-41-135>
9. Flitcroft DI, He M, Jonas JB *et al.* IMI: defining and classifying myopia: a proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: M20-M30.
10. Negrel AD, Maul E, Pokharel GP *et al.* Refractive Error Study in Children: sampling and measurement methods for a multi-country survey. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 421-426.
11. Leone JF, Mitchell P, Morgan IG *et al.* Use of visual acuity to screen for significant refractive errors in adolescents: is it reliable? *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 894-899.
12. Read SA, Collins MJ, Carney LG. A review of astigmatism and its possible genesis. *Clin Exp Optom* 2007; 90: 5-19.
13. Mohindra I, Nagaraj S. Astigmatism in Zuni and Navajo indians. *Am J Optom Physiol Opt* 1977; 54: 121-124.
14. Avena S, Via M, Ziv E *et al.* Heterogeneity in genetic admixture across different regions of Argentina. *PLoS One* 2012; 7: e34695.
15. Wang S, Ray N, Rojas W *et al.* Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000037.
16. Read SA, Vincent SJ, Collins MJ. The visual and functional impacts of astigmatism and its clinical management. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014; 34: 267-294.
17. Read SA, Collins MJ, Carney LG. A review of astigmatism and its possible genesis. *Clin Exp Optom* 2007; 90: 5-19.
18. Valluri S, Minkovitz JB, Budak K *et al.* Comparative corneal topography and refractive variables in monozygotic and dizygotic twins. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 158-163.
19. Lee KE, Klein BE, Klein R, Fine JP. Aggregation of refractive error and 5-year changes in refractive error among families in the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1679-1685.
20. Dobson V, Miller JM, Harvey EM, Mohan KM. Amblyopia in astigmatic preschool children. *Vision Res* 2003; 43: 1081-1090.
21. Brown SA, Weih LM, Fu CL *et al.* Prevalence of amblyopia and associated refractive errors in an adult population in Victoria, Australia. *Ophthalmic Epidemiol* 2000; 7: 249-258.
22. Twelker JD, Miller JM, Sherrill DL, Harvey EM. Astigmatism and myopia in Tohono O'odham Native American children. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 1267-1273.
23. Maul E, Barroso S, Munoz SR *et al.* Refractive error study in children: results from La Florida, Chile. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 445-454.
24. Rim TH, Kim SH, Lim KH *et al.* Refractive errors in Koreans: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30: 214-224.
25. Virgili G, Angi M, Heede S *et al.* PowerRefractor versus Canon R-50 autorefractometer to assess refractive error in children: a community-based study in Ecuador. *Optom Vis Sci* 2007; 84: 144-148.
26. Tong L, Saw SM, Carkeet A *et al.* Prevalence rates and epidemiological risk factors for astigmatism in Singapore school children. *Optom Vis Sci* 2002; 79: 606-613.
27. Yam JC, Tang SM, Kam KW *et al.* High prevalence of myopia in children and their parents in Hong Kong Chinese population: the Hong Kong Children Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2020. doi:10.1111/aos.14350
28. He M, Zeng J, Liu Y *et al.* Refractive error and visual impairment in urban children in southern china. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 793-799.
29. Shih YF, Hsiao CK, Tung YL *et al.* The prevalence of astigmatism in Taiwan schoolchildren. *Optom Vis Sci* 2004; 81: 94-98.
30. van Rens GH. *Batholomeus. Ophthalmologic findings among Alaskan Eskimos of the Norton Sound and Bering Straits region* [thesis]. Nijmegen (Netherlands), 1988. Katholieke Universiteit te Nijmegen.
31. Goh PP, Abqariyah Y, Pokharel GP, Ellwein LB. Refractive error and visual impairment in school-age children in Gombak District, Malaysia. *Ophthalmology* 2005; 112: 678-685.
32. Hashemi H, Fotouhi A, Mohammad K. The age- and gender-specific prevalences of refractive errors in Tehran: the Tehran Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2004; 11: 213-225.

33. Harrington SC, Stack J, Saunders K, O'Dwyer V. Refractive error and visual impairment in Ireland schoolchildren. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 1112-1118.
34. Salomão SR, Cinoto RW, Berezovsky A *et al.* Prevalence and causes of visual impairment in low-middle income school children in Sao Paulo, Brazil. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4308-4313.
35. Murthy GVS, Gupta SK, Ellwein LB *et al.* Refractive error in children in an urban population in New Delhi. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 623-631.
36. Naidoo KS, Raghunandan A, Mashige KP *et al.* Refractive error and visual impairment in African children in South Africa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3764-3770.
37. Caca I, Cingu AK, Sahin A *et al.* Amblyopia and refractive errors among school-aged children with low socioeconomic status in southeastern Turkey. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013; 50: 37-43.
38. Pokharel GP, Negrel AD, Munoz SR, Ellwein LB. Refractive Error Study in Children: results from Mechi Zone, Nepal. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 436-444.
39. Gull A, Raza A. Visual screening and refractive errors among school aged children. *J Rawalpindi Med College* 2014; 18: 97-100.
40. Mohindra I, Nagaraj S. Astigmatism in Zuni and Navajo indians. *Am J Optom Physiol Opt* 1977; 54: 121-124.
41. Wang J, Cheng QE, Fu X *et al.* Astigmatism in school students of eastern China: prevalence, type, severity and associated risk factors. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 155.
42. Dirani M, Chan YH, Gazzard G *et al.* Prevalence of refractive error in Singaporean Chinese children: the strabismus, amblyopia, and refractive error in young Singaporean Children (STARS) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 1348-1355.
43. Huynh SC, Kifley A, Rose KA *et al.* Astigmatism in 12-year-old Australian children: comparisons with a 6-year-old population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 73-82.
44. Li H, Li SM, Liu LR *et al.* Astigmatism and its components in 12-year-old Chinese children: the Anyang Childhood Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 768-774.

Evaluación del efecto terapéutico de una nueva formulación hipotensora en un modelo de glaucoma en conejos

Mariana Andrea Guaycochea^{a*}, Carolina del Valle Bessone^{b*}, Lucía Bacigalupo^a, David Cremonuzzi^c, Daniel Allemandi^b, Vilma Campana^a, Luis Ignacio Tártara^{a-b}

^a Cátedra de Física Biomédica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

^b Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET), Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

^c 1º Cátedra de Patología, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Recibido: 10 de junio de 2021.

Aprobado: 3 de julio de 2021.

Autor corresponsal

Dr. Luis Ignacio Tártara
Santa Rosa 1085
(5000) Córdoba, Argentina.
i.tartara@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2021; 14(3): 171-180.

Resumen

Objetivo: Evaluar y comparar la eficacia y toxicidad de una formulación hipotensora ocular compuesta por cristales líquidos liotrópicos nanométricos (cubosomas) (CLL) y latanoprost 0,005% (LT) en un modelo de glaucoma en conejos.

Materiales y métodos: Se utilizaron 24 conejos hembra divididos en cuatro grupos: 1) normotensos oculares (NTO) tratados con CLL-LT; 2) NTO tratados con LT comercial (Louten® solución); 3) hipertensos oculares (HTO) tratados con CLL-LT, y 4) HTO tratados con LT comercial.

La inducción del modelo de glaucoma se realizó con una inyección de 0,1 ml de α -quimiotripsina (3 mg/ml) en cámara posterior del ojo derecho. La forma de administración del tratamiento fue con una única inyección subconjuntival (50 μ l) de las formulaciones en estudio. Se evaluaron midiendo la PIO una vez al día durante una semana al igual que la valoración clínica. Los datos se analizaron utilizando test *t* para muestras independientes, considerando $p < 0,05$ para diferencias significativas.

Resultados: Los CLL-LT disminuyeron la PIO en conejos HTO ~20% y en NTO ~25%. En comparación con la solución comercial, CLL-LT generó un mayor descenso ($p < 0,05$). La irritación inicial pos-inyección cedió en 24 horas.

* Ambos autores han contribuido por igual en este trabajo de investigación.

Conclusión: El CLL-LT resultó ser más efectivo para reducir la PIO que la solución comercial en conejos NTO y con HTO, sin presentar daños permanentes en la superficie ocular.

Palabras clave: glaucoma experimental, farmacoterapia ocular, cubosomas, latanoprost, hipertensión ocular.

Evaluation of therapeutic effect of a new hypotensive formulation in a glaucoma model in rabbits

Abstract

Purpose: To evaluate and compare the efficacy and toxicity of an ocular hypotensive formulation composed of nanometric lyotropic liquid crystals (cubosomes) (CLL) and latanoprost 0.005% (LT) in a glaucoma model in rabbits.

Materials and methods: 24 female rabbits were used, divided into 4 groups: 1. Ocular normotensive (NTO) treated with CLL-LT; 2. NTO treated with commercial LT (Louten® solution); 3. With ocular hypertensive (HTO) treated with CLL-LT and 4. With HTO treated with commercial LT. The induction of the glaucoma model was performed with an injection of 0.1 ml of α -chymotrypsin (3 mg/ml) in the posterior chamber of the right eye. The treatment administration method was with a single subconjunctival injection (50 μ l) of the study formulations. They were evaluated by measuring the IOP once a day for a week as well as the clinical assessment. The data were analyzed using the *t* test for independent samples, considering $p < 0.05$ for significant differences.

Results: The CLL-LT decreased IOP in rabbits HTO ~ 20%, and in NTO ~ 25%. Compared with the commercial solution, CLL-LT generated a greater decrease ($p < 0.05$). The initial post-injection irritation subsided within 24 hours.

Conclusion: CLL-LT turned out to be more effective in reducing IOP than the commercial solution in NTO and OHT rabbits, without presenting permanent damage to the ocular surface.

Key words: experimental glaucoma; ocular drug therapy; cubosomes; latanoprost; ocular hypertension.

Avaliação do efeito terapêutico de uma nova formulação hipotensora em um modelo de glaucoma em coelhos

Resumo

Objetivo: Avaliar e comparar a eficácia e a toxicidade de uma formulação hipotensora ocular composta por cristais líquidos liotrópicos nanométricos (cubossomos) (CLL) e latanoprost 0,005% (LT) em um modelo de glaucoma em coelhos.

Materiais e métodos: Foram utilizadas 24 coelhas divididas em quatro grupos: 1) normotensos oculares (NTO) tratado com CLL-LT; 2) NTO tratado com LT comercial (Louten® solução); 3) hipertensos oculares (HTO) tratados com CLL-LT, e 4) HTO tratados com LT comercial. A indução do modelo de glaucoma foi realizada com injeção de 0,1 ml de α -quimiotripsina (3 mg/ml) na câmara posterior do olho direito. O método de administração do tratamento foi com uma única injeção subconjuntival (50 μ l) das formulações em estudo. Eles foram avaliados medindo a PIO uma vez por dia durante uma semana, bem como a avaliação clínica. Os dados foram analisados por meio do teste *t* para amostras independentes, considerando $p < 0,05$ para diferenças significativas.

Resultados: Os CLL-LT diminuíram a PIO em coelhos HTO ~ 20% e em NTO ~ 25%. Comparado com a solução comercial, o CLL-LT gerou uma redução maior ($p < 0,05$). A irritação inicial pós-injeção diminuiu em 24 horas.

Conclusão: O CLL-LT mostrou-se mais eficaz na redução da PIO do que a solução comercial em coelhos NTO e HTO, sem apresentar dano permanente à superfície ocular.

Palavras chave: glaucoma experimental, farmacoterapia ocular, cubossomos, latanoprost, hipertensão ocular.

Introducción

El glaucoma describe un grupo de trastornos oculares de etiología multifactorial cuyo factor común es la neuropatía óptica progresiva con pérdida creciente del campo visual y posterior

ceguera¹. Se estima que existen 70 millones de personas que padecen esta enfermedad en el mundo². La presión intraocular (PIO) es uno de los factores de riesgo que está fuertemente asociado con la aparición y la progresión de la enfermedad³. Por esto, los tratamientos que disminuyen la PIO y estabilizan el flujo ocular son imprescindibles para los pacientes que padecen glaucoma⁴. Para la comprensión de la causa y progresión de una enfermedad, como así también para la evaluación de la eficacia de nuevos tratamientos, la utilización de modelos biológicos para la investigación experimental representa una herramienta valiosa. La pertinencia, utilidad y validez de cualquier modelo debe ser, en parte, basado en la similitud con la enfermedad humana⁵. El uso de animales, especialmente conejos, en patologías oculares son muy atractivos por su potencialidad experimental: manipulación, corta vida útil, bajo costo y estructura ocular anatómica y fisiológica relativamente comparable al humano⁶. En trabajos previos, nuestro grupo de investigación describió cambios evolutivos en el modelo de glaucoma similares a los hallazgos clínicos, tales como aumento de la PIO, modificación en la estructura corneal, atrofia del iris, excavación de la papila óptica y disminución del reflejo pupilar⁷. Actualmente en el mercado existen diferentes alternativas de tratamientos hipotensores, la mayoría en forma de colirios. El descenso de la PIO permite ralentizar o, en el mejor de los casos, detener los cambios patológicos característicos de la enfermedad⁸. La finalidad de los tratamientos farmacológicos se basa en la modificación de dos mecanismos fisiológicos: disminuir la producción del humor acuoso, o aumentar el flujo de salida como lo hacen los análogos de las prostaglandinas⁹. Estos últimos son los fármacos de elección para el inicio del tratamiento del glaucoma ya que tienen marcada efectividad en la reducción y estabilización de las fluctuaciones diarias de la PIO. Sin embargo, estas drogas presentan gran cantidad de reacciones adversas locales evidentes, tales como hiperemia conjuntival, pigmentación del iris, hipertriosis y ojo seco, entre otros¹⁰. Además, el uso diario intensifica los efectos secundarios, disminuyendo la tolerancia y adherencia del paciente a la terapia.

El diseño de nuevas estrategias para la mejora de la farmacoterapia en oftalmología está orientado a sostener el tiempo de contacto del fármaco con la córnea u otro tejido idóneo para la absorción (conjuntiva o esclera), reducir la tasa de eliminación del principio activo y aumentar la permeabilidad del fármaco (*enhancers*). En este propósito trabaja un grupo de investigadores de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba: el diseño de nuevos sistemas portadores de fármacos destinados a la terapia de patologías oculares como el glaucoma¹¹⁻¹³. Para abordar este problema y asegurar una mejora en la eficacia terapéutica con respecto de la vía de administración, se propuso el desarrollo de cristales líquidos liotrópicos (CLL) nanométricos (cubosomas) como un nuevo sistema portador de fármacos para latanoprost (LT). Los cubosomas se obtuvieron a partir del lípido polar fitantriol y cargados con latanoprost en una concentración de 0,005%. Según testeos *in vitro*, la liberación de latanoprost fue muy lenta, evidenciando un perfil de liberación sostenida¹⁴.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la efectividad y toxicidad de CLL-LT en un modelo experimental en conejos y compararlas con la solución comercial (Louten® solución, Poen, Buenos Aires, Argentina).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio experimental en el cual se utilizaron 24 conejos hembra albinos, tipo New Zealand de 2.00-3.00 kg, de 6 meses de edad. Los animales dispusieron de alimento balanceado y agua *ad libitum* y se mantuvieron en condiciones de temperatura controlada $21 \pm 5^\circ\text{C}$, expuestos a ciclos de 12 horas de luz/oscuridad; ubicados en jaulas individuales con enriquecimiento ambiental, en el bioterio de la Escuela Práctica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Se tomaron las medidas pertinentes para minimizar el malestar y el dolor en los animales. Los experimentos se llevaron a cabo siguiendo las pautas establecidas por el CICUAL (FCM-UNC), coincidentes con las guías

para el cuidado y uso de animales de laboratorio publicadas por el *National Institute of Health (NIH)*. El presente proyecto ha sido aprobado por *CICUAL-FCM-UNC (N° 44/2017)*.

Procedimientos, anestesia y eutanasia

Para anestesia general se utilizó una mezcla de ketamina (3-5 mg/kg)/xilacina (0,5-1 mg/kg) y para anestesia local: proparacaína 0,5% en forma de colirio (Anestalcon®). Luego de los procedimientos invasivos, se les administró antibiotico-terapia (Tobramicina-Fotex®) y antiinflamatorios no esteroides en gotas (Nevanac®) a modo de profilaxis. Los animales se sacrificaron por inhalación de dióxido de carbono en campana de acrílico, previa anestesia general.

Todas las formulaciones fueron administradas a una dosis de 50 µl, en los ojos derechos de los animales en forma inyectable (subconjuntival), en la conjuntiva bulbar superior.

Modelo de glaucoma

La inducción del modelo de hipertensión ocular (HTO) se realizó mediante una inyección de 0,1 ml de α -quimiotripsina (C425-250 mg de laboratorio Sigma) en una concentración de 3 mg/ml según la técnica desarrollada y descrita en publicaciones previas de nuestro equipo⁷. El ojo izquierdo no fue intervenido con la intención de resguardar el bienestar del animal.

Tratamientos farmacológicos

- Análogos de prostaglandina comercial 0,005% (Louten® solución).
- Sistemas nanoparticulados-cubosomas con latanoprost 0,005% (CLL-LT)¹⁴. Latanoprost se adquirió de Sigma-Aldrich (St. Louis, Estados Unidos).

Diseño experimental

Se dividieron los conejos en cuatro grupos (n=24).

Grupo 1: normotensos oculares (NTO) tratados con CLL-LT.

Grupo 2: NTO tratados con latanoprost (Louten® solución).

Grupo 3: HTO tratados con CLL-LT.

Grupo 4: HTO tratados con latanoprost (Louten® solución).

Evaluación de los tratamientos

La PIO se midió con un tonómetro de rebote TonoVet (Tiolat, Helsinki, Finlandia), estableciendo como tiempo cero a la lectura basal tomada 30 minutos antes de la administración subconjuntival. Las determinaciones de la PIO se realizaron una vez al día a la misma hora para evitar las variaciones circadianas, durante 1 semana. El valor de PIO registrado es el promedio de 6 tomas consecutivas siempre y cuando el tonómetro no haya registrado desviación estándar o una desviación insignificante (menor o igual a 1 mmHg).

Las evaluaciones de irritación ocular se realizaron diariamente, antes y después de la administración de los tratamientos hasta la completa desaparición de los signos. La valoración clínica se llevó a cabo en párpados, conjuntiva, córnea e iris, mediante observaciones externas con iluminación adecuada, y se proporcionó información adicional mediante examen de biomicroscopía con lámpara de hendidura (Huvitz HIS 5000, Corea del Sur) con cámara fotográfica integrada en la lámpara (Canon réflex EOS rebel T6, Tokio, Japón). Adicionalmente y con el propósito de mejorar la imagen panorámica del globo ocular y sus anexos se usó un adaptador de imágenes oculares para Smart Phone Quik Vue® VPA-100 (Shanghai Visu Science Meditech, Shanghai, China) con un aumento de 10X y emisión de luz blanca o azul complementaria. Todas las imágenes se digitalizaron para realizar un análisis clínico comparativo más detallado con el fin de disminuir la subjetividad del estudio clínico.

Para poner de manifiesto lesiones corneales y conjuntivales se instiló una gota de fluoresceína sódica 0,25% en la superficie ocular de cada ojo a evaluar. Todas las observaciones y los análisis cualitativos fueron realizados por un oftalmólogo. La tabla 1 detalla una puntuación diseñada de acuerdo con el grado de toxicidad observado.

Tabla 1. Test de irritación ocular.

Test de irritación ocular	Puntaje
Enrojecimiento conjuntival	
Vasos sanguíneos normales	0
Algunos vasos sanguíneos hiperémicos (inyección conjuntival)	1
Enrojecimiento difuso, vasos sanguíneos no fácilmente discernibles	2
Ojo rojo	3
Quemosis	4
Opacidad corneal	
Sin opacidad ni queratitis	0
Opacidad o queratitis difusa, detalles del iris claramente visibles	1
Áreas translúcidas fácilmente discernibles, detalles del iris ligeramente oscurecidos	2
Áreas opalescentes, no hay detalles visibles del iris, tamaño de la pupila apenas discernible	3
Córnea opaca, iris no discernible a través de la opacidad	4
Área de la córnea involucrada	
Un cuarto (o menos) pero no cero	1
Mayor a un cuarto y menos que un medio	2
Mayor que un medio y menos que tres cuartos	3
Mayor que tres cuartos hasta toda el área	4
Iris	
Normal	0
Turbidez del humor acuoso	8
Profundización de las criptas y/o congestión y edema del iris con inyección periquerática	10
Hemorragia, destrucción del iris, pupila o pupila no reactiva a la luz	12
Puntaje Total	
0 a 2	no hay irritación
3 a 7	leve
8 a 12	moderado
13 o mayor	grave

El valor otorgado al tejido o compartimento ocular dañado está dado en relación con el grado de la secuela producida. De esta forma, además de los posibles efectos secundarios provocados por el fármaco, también se tuvo en cuenta el daño causado por la inyección¹⁵. El seguimiento se realizó hasta constatar la normalidad en los tejidos oculares.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados estadísticamente en el *software Infostat* versión actualizada 2020. Los resultados de toxicidad y PIO se analizaron con el test T de *student* para muestras independientes, considerando significativas las diferencias para $p < 0,05$.

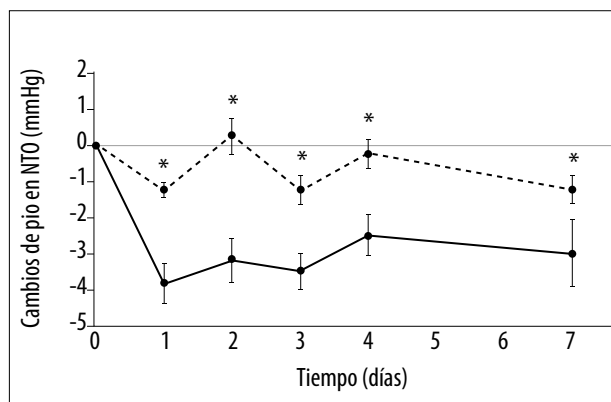


Figura 1. Cada punto representa el descenso de PIO \pm Error Estándar (EE) en el grupo de conejos NTO tratados con Louten® solución (línea discontinua) y CLL-LT (línea continua) en los diferentes días de tratamiento. El asterisco (*) representa diferencia significativa con el punto correspondiente al mismo tiempo entre los grupos ($p < 0,05$).

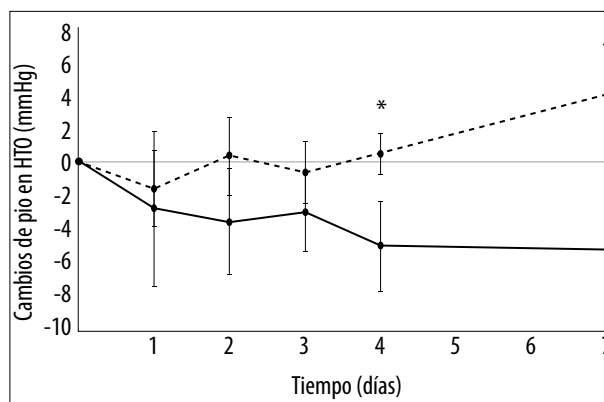


Figura 2. Cada punto representa descenso de PIO \pm EE en conejos HTO tratados con Louten® solución (línea discontinua) y CLL-LT (línea continua) en los diferentes días de tratamiento. El asterisco (*) representa diferencia significativa con el punto correspondiente al mismo tiempo entre los grupos ($p < 0,05$).

Tabla 2. Valores de PIO en mmHg \pm Error Estándar (EE) y porcentaje máximo de descenso.

Grupo	Valor medio de PIO tiempo 0 (mmHg) \pm EE	PIO max descenso (mmHg) \pm EE	Porcentaje max de descenso (%)
1) NTO CLL-LT	14,3 \pm 0,76	10,5 \pm 0,56	26,5
2) NTO Louten® sol.	12,8 \pm 0,20	11,5 \pm 0,24	10,1
3) HTO CLL-LT	27 \pm 4,89	21,7 \pm 4,86	19,7
4) HTO Louten® sol.	24,2 \pm 3,1	22,5 \pm 3,95	7,1

Resultados

Presión intraocular

Los resultados de la variación de PIO se presentan en las figuras 1 y 2, comparando los grupos NTO y HTO respectivamente, con cada uno de los tratamientos administrados. En la figura 1 se observa un descenso estadísticamente significativo con respecto de la solución comercial, de aproximadamente un 25% en el día 1 y se mantuvo estable durante los 7 días de observación. En la figura 2, conejos hipertensos, el descenso fue más lento observándose una diferencia significativa entre grupos recién en el día 4 y logrando un máximo de descenso de aproximadamente un 20%. En la tabla 2 se comparan los valores iniciales (tiempo 0) de PIO y el pico de descenso en cada grupo.

Toxicidad farmacológica

Al momento de la administración subconjuntival del medicamento, los conejos no manifestaron reacciones de incomodidad o dolor. En todos los grupos se observó una irritación inicial postinyección que ocasionó cambios leves, especialmente a nivel de la conjuntiva, próximo al lugar de inoculación de las formulaciones. Este efecto cedió rápidamente a las 24 horas posteriores al tratamiento. A los 5 días en todos los grupos no se observaba irritación ocular. En la figura 3 se observa el puntaje de irritación ocular alcanzada en cada grupo tratado al primer día de estudio. En todos los casos la irritación observada fue leve.

En las fotografías que se muestran en la figura 4 se puede observar que el componente irritativo de CLL-LT fue levemente superior que el de la

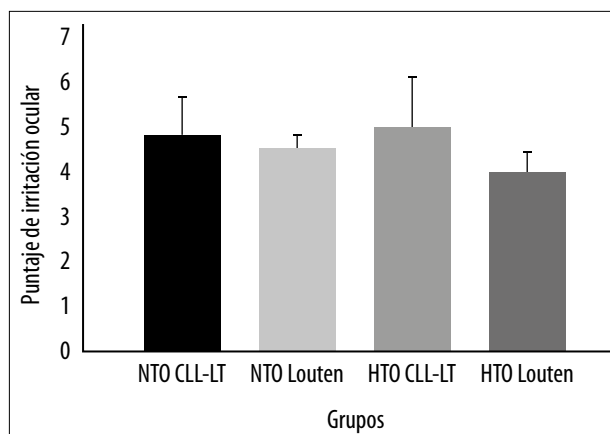


Figura 3. Cada barra representa el puntaje de irritación \pm el EE del día 1 de la observación oftalmológica. La comparación entre grupos no presentó diferencias estadísticas ($p > 0,05$).

formulación comercial, aunque no hay diferencias estadísticas y el tiempo de duración de la irritación no fue permanente. También se evidencia en las imágenes del lado derecho (fig. 4a-c) con respecto de las imágenes del lado izquierdo (fig. 4b-d) que el tiempo de permanencia en el espacio subconjuntival de la formulación CLL-LT es superior al de la muestra comercial.

Discusión

En el presente trabajo experimental se evaluó la eficacia y tolerancia de un nuevo compuesto nanoparticulado de liberación prolongada (CLL-cubosomas), inyectable en el espacio subconjuntival para la vehiculización de latanoprost 0,005% como principio activo para el tratamiento del glaucoma. Para determinar si CLL-LT tenía mayor actividad hipotensora que el análogo comercial (Louten® solución) y evaluar posibles cambios irritativos oculares, se llevaron a cabo estudios *in vivo* en conejos albinos. Basándonos en estudios previos⁷ se indujo hipertensión ocular a un grupo de animales con α -quimiotripsina con el fin de provocar un glaucoma. Con el objetivo de lograr suficiente información y generar un proceso comparativo, todos los ensayos se repitieron en conejos normotensos.



Figura 4. Fotografías de la superficie ocular realizadas posterior a la administración subconjuntival de CLL-LT y a la formulación comercial: a) CLL-LT día 1; b) CLL-LT día 4; c) Louten® solución día 1; d) Louten® solución día 4.

El desarrollo de nuevas plataformas de liberación prolongada de fármacos pretende mejorar la adherencia al tratamiento sin disminuir la eficacia del principio activo y espaciar sustancialmente su posología. La falta de adherencia se considera uno de los mayores problemas en el avance de las enfermedades crónicas como el glaucoma¹⁶ y los factores involucrados son olvidos, negación de la enfermedad y aumento de procesos irritativos locales y/o sistémicos, producto de la posología diaria continua¹⁷. Por lo tanto, el aumento de la adherencia terapéutica en patologías crónicas podría tener un gran impacto en salud, incluso igual o mayor que cualquier mejora de los avances de tratamientos específicos que se producen¹⁸.

El desarrollo de un sistema inyectable pretende restar cierta autonomía de tratamiento por parte del paciente, ofreciendo una potencial nueva alternativa para aquellos que deban realizar cambios importantes en sus rutinas por períodos cortos y no puedan seguir adecuadamente con su tratamiento habitual con colirios.

La efectividad del compuesto CLL-LT se estudió midiendo la PIO, mientras que la toxicidad se evaluó mediante la inspección de la superficie ocular con instrumental óptico oftalmológico.

Yadav y colaboradores reportaron un ensayo en ratones hipertensos tratados con un implante gelificante *in situ* termosensible, con liberación

sostenida de bimatoprost 0,003% mediante inyección subconjuntival, logrando un pico de descenso de PIO de aproximadamente el 20% que se mantuvo por 9 días¹⁹. Si bien el descenso coincide con nuestros resultados, se debe tener en cuenta que estos autores usaron un fármaco más potente²⁰, otra especie animal y la dosis inyectada fue 30 μ l de un compuesto termosensible que puede tener el inconveniente de la gelificación antes de su inyección. Por otro lado, Fahmy *et al.* desarrollaron portadores de fármacos liposomales para el suministro ocular de latanoprost y timoquinona e investigaron su eficacia en la disminución de la PIO²¹. En concordancia con nuestro trabajo, utilizaron la misma especie animal, la misma forma de administración, dosis y el mismo principio activo. Lograron un descenso del 30% a las 10 horas, normalizándose a los 4 días. Si bien generaron un mayor descenso porcentual, cabe destacar, que la inducción de glaucoma en conejos fue mediante inyección subconjuntival de dexametasona, y la toma de PIO se hizo con un tonómetro analógico (Schiotz), cuya fidelidad es menor al tonómetro digital (iCare®) utilizado en nuestra investigación.

Cheng *et al.* desarrollaron un hidrogel inyectable subconjuntival termosensible de quitosano/gelatina/fosfato de glicerol como un sistema de liberación sostenida de latanoprost para el tratamiento del glaucoma, logrando un descenso significativo de la PIO durante 8 días con la primera inyección²². Del mismo modo que Fahmy, Cheng también utilizó un modelo de glaucoma en conejos con la variante que la inyección fue de triamcinolona en forma intravítrea; importante diferencia con nuestro modelo inducido con la inyección de α -quimiotripsina. Ambos autores demostraron descensos —al igual que nuestros resultados— de la PIO no mayores a 10 días.

En otra publicación encabezada por Natarajan y colaboradores lograron disminuir la PIO aproximadamente un 35% por 90 días con una sola inyección de un sistema compuesto por liposomas egg-fosfatidilcolina cargados con latanoprost²³. Los resultados demuestran un efecto porcentual mayor y más prolongado que los obtenidos en la presente investigación.

Por otro lado, en el estudio clínico piloto realizado por Wong *et al.* participaron pacientes con hipertensión ocular y glaucoma, los autores evaluaron la seguridad y eficacia de una inyección subconjuntival única de latanoprost nanoliposomal y obtuvieron como resultado que la aplicación fue bien tolerada por los pacientes con una reducción significativa de la PIO $\geq 20\%$ ($p = 0.001$ a 0.049) hasta 3 meses después de la inyección²⁴. Este trabajo piloto demuestra que la inyección subconjuntival de un medicamento para tratamiento crónico es factible y bien tolerada. Si bien no es adecuado comparar animales con pacientes, en nuestros conejos de experimentación tampoco se observaron reacciones de defensa o dolor en el momento de la inyección y posterior al mismo.

Cuando comparamos CLL-LT con la solución comercial se observó mayor efecto hipotensor del primero sobre el segundo, tanto en conejos NTO como HTO, y logró mantenerse por debajo de la PIO basal durante 7 días, mientras que la solución comercial perdió efectividad rápidamente. Posiblemente la solución comercial de latanoprost no tenía la capacidad de mantenerse en el espacio subconjuntival por tiempo prolongado, produciéndose un rápido lavado por absorción sistémica del principio activo. Dato evidenciable en el control clínico oftalmológico que se realizaba diariamente en el que se pudo observar CLL-LT en el espacio subconjuntival durante al menos 4 días. Si bien la solución comercial de latanoprost no fue diseñada para ser inyectada en forma subconjuntival, ha sido de utilidad para el desarrollo de un modelo experimental comparativo que demuestra el trabajo de tecnología farmacéutica en el diseño de la nueva formulación. Por otro lado, cuando se comparan las fluctuaciones de la PIO entre conejos NTO e HTO, si bien se observa un descenso en ambos casos, en los conejos que tienen glaucoma el efecto es más tardío. Este efecto se puede justificar debido a los cambios anatómicos y funcionales que se provocaron en el animal para producir el modelo.

Para evaluar la posible irritación se modificó el test de Draize para valorar clínicamente con lámpara de hendidura y fotografía digitales las probables lesiones en la superficie ocular e intraocular²⁵. Antes del estudio, todos los animales mos-

traron una superficie ocular normal con córneas transparentes. Después de la administración subconjuntival de las formulaciones se observó una leve irritación menor del 13% que corresponde a una toxicidad leve en el primer día, con una intensidad decreciente a lo largo del tiempo y una normalización tisular casi completa al cuarto día de administración en todos los grupos. Las lesiones observadas en los ojos de los conejos en su mayoría fueron congestión conjuntival y edema palpebral asociado a la zona conjuntival de la inyección. El “depósito” que se formaba en el espacio subconjuntival —más notorio en las formulaciones con CLL-LT— disminuyó con el tiempo hasta desaparecer por completo al cuarto día de administración. Este comportamiento se correlacionó con la disminución gradual de la irritación observada. Por lo general, cuando se compara la administración tópica con una dosis subconjuntival, se observa una diferencia sustancial en la irritación. Sin embargo, se conoce que la administración tópica a largo plazo con prostaglandinas, debido a su carácter proinflamatorio, produce alteraciones de la superficie ocular tales como: cambios en la estabilidad de la película lagrimal, hiperemia conjuntival, ardor, prurito, sensación de cuerpo extraño y ojo seco. Estas causas se relacionan con el abandono del tratamiento²⁶⁻²⁷.

Conclusiones

El nuevo compuesto nanoparticulado con latanoprost 0.005% (CLL-LT) demostró ser más efectivo que la solución comercial (Louten solución®) para reducir la PIO en conejos durante una semana, sin presentar daños permanentes en la superficie ocular tras su administración inyectable subconjuntival.

Los resultados de este trabajo nos predisponen de forma optimista con respecto de la potencial utilidad de CLL-LT como una nueva alternativa para casos especiales en la vida del paciente, como por ejemplo: viajes, internaciones, cirugías, ya que sería posible reducir la frecuencia de aplicaciones tópicas y seguir manteniendo la adhesión al tratamiento.

Referencias

1. Casson RJ, Chidlow G, Wood JPM *et al.* Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40: 341-349.
2. Bourne RRA, Taylor HR, Flaxman SR *et al.* Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990-2010: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0162229.
3. De Moraes CGV, Juthani VJ, Liebmann JM *et al.* Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 562-568.
4. Bagnis A, Papadia M, Scotto R, Traverso CE. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011; 16: 293-307.
5. Chew J, Werner L, Stevens S *et al.* Evaluation of the effects of hydrodissection with antimiotics using a rabbit model of Soemmering's ring formation. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 449-456.
6. Del Amo EM, Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: clinical predictability and quality of the published data. *Exp Eye Res* 2015; 137: 111-124.
7. Tartara LI, Leavi S, Campana V *et al.* Comparación de dos modelos experimentales de glaucoma en conejos [Comparison of two experimental models of glaucoma in rabbits]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2018; 75: 25-31.
8. Jonas JB, Aung T, Bourne RR *et al.* Glaucoma. *Lancet* 2017; 390: 2183-2193.
9. Toris CB, Zhan GL, Zhao J *et al.* Potential mechanism for the additivity of pilocarpine and latanoprost. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 722-728.
10. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M *et al.* Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology* 2002; 109: 998-1008.
11. Aillegas NA, Tártara LI, Caballero G *et al.* Antioxidant status in rabbit aqueous humor after instillation of ascorby laurate-based nanos-

structures. *Pharmacol Rep* 2019; 71: 794-797.

12. Llabot JM, Luis de Redín I, Agüeros M *et al.* In vitro characterization of new stabilizing albumin nanoparticles as a potential topical drug delivery system in the treatment of corneal neovascularization (CNV). *J Drug Deliv Sci Technol* 2019; 52: 379-385.

13. Luis de Redín I, Boiero C, Recalde S *et al.* In vivo effect of bevacizumab-loaded albumin nanoparticles in the treatment of corneal neovascularization. *Exp Eye Res* 2019; 185: 107697.

14. Bessone CDV, Akhlaghi SP, Tártara LI *et al.* Latanoprost-loaded phytantriol cubosomes for the treatment of glaucoma. *Eur J Pharm Sci* 2021; 160: 105748.

15. Shi Z, Li SK, Charoenputtakun P *et al.* RNA nanoparticle distribution and clearance in the eye after subconjunctival injection with and without thermosensitive hydrogels. *J Control Release* 2018; 270: 14-22.

16. Broadway DC, Cate H. Pharmacotherapy and adherence issues in treating elderly patients with glaucoma. *Drugs Aging* 2015; 32: 569-581.

17. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T *et al.* The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. *Ophthalmology* 2015; 122: 1308-1316.

18. Meier-Gibbons F, Berlin MS, Töteberg-Harms M. Influence of new treatment modalities on adherence in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30: 104-109.

19. Yadav M, Guzman-Aranguéz A, Pérez de Lara MJ *et al.* Bimatoprost loaded nanovesicular long-acting sub-conjunctival in-situ gelling implant: in vitro and in vivo evaluation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2019; 103: 109730.

20. Tang W, Zhang F, Liu K, Duan X. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16597.

21. Fahmy HM, Saad EAES, Sabra NM *et al.* Treatment merits of latanoprost/thymoquinone: encapsulated liposome for glaucomatus rabbits. *Int J Pharm* 2018; 548: 597-608.

22. Cheng YH, Hung KH, Tsai TH *et al.* Sustained delivery of latanoprost by thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel for controlling ocular hypertension. *Acta Biomater* 2014; 10: 4360-4366.

23. Natarajan JV, Ang M, Darwitan A *et al.* Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 123-131.

24. Wong TT, Novack GD, Natarajan JV *et al.* Nanomedicine for glaucoma: sustained release latanoprost offers a new therapeutic option with substantial benefits over eyedrops. *Drug Deliv Transl Res* 2014; 4: 303-309.

25. Draize JH, Woodard G, Calvery HO. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 82: 377-390.

26. Wong ABC, Wang MTM, Liu K *et al.* Exploring topical anti-glaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye. *Ocul Surf* 2018; 16: 289-293.

27. Batra R, Tailor R, Mohamed S. Ocular surface disease exacerbated glaucoma: optimizing the ocular surface improves intraocular pressure control. *J Glaucoma* 2014; 23: 56-60.

Xantogranuloma juvenil palpebral

Jorge Sánchez-Monroy

Departamento de Oftalmología, Hospital de la Universidad Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido: 20 de junio de 2021.

Aprobado: 29 de julio de 2021.

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2021; 14(3): 181.

Autor correspondiente

Dr. Jorge Sánchez-Monroy
Departamento de Oftalmología
Hospital Universitario Miguel Servet
(50009) Zaragoza, España
jrgsanchez.cr@gmail.com

La fotografía muestra un xantogranuloma juvenil palpebral (XGJ) en un paciente de 10 años. El XGJ es una entidad muy poco frecuente, pero es la forma más habitual de las histiocitosis de células no Langerhans¹. Suele aparecer en las primeras etapas de la vida (75% en los primeros nueve meses) y se caracteriza por tener lesiones pápulo-nodulares autolimitadas, de superficie lisa y de coloración rojizo-anaranjadas². No son dolorosas. Este tipo de lesiones predominan en cara, tronco y extremidades proximales. Este paciente presentaba una única lesión palpebral, lo que algunos autores llaman xantogranuloma solitario, de baja frecuencia de aparición. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico². Es un proceso benigno y

que revierte espontáneamente con el tiempo por lo que se recomienda el tratamiento conservador.

Palabras clave: xantogranuloma juvenil, histiocitosis.

Referencias

1. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 579-593.
2. Hernández-San Martín MJ, Vargas-Mora P, Aranibar L. Xantogranuloma juvenil: una entidad con amplio espectro clínico. *Actas Dermosifiliogr* 2020; 111: 725-733.



EDICIONES CAO

Director: Dr. Javier Casiraghi



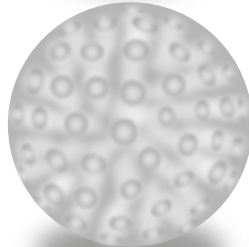
- Queratocono: pautas para su diagnóstico y tratamiento
- Oftalmología para médicos y estudiantes de medicina
- Normas de diagnóstico y terapéutica de enfermedades oculares
- Ecografía y biometría ocular
- Nociones de ciencias básicas en oftalmología
- Consentimientos informados oftalmológicos

ADQUIÉRALOS EN PAPEL Y FORMATO DIGITAL
Aranceles especiales para socios

www.ofthalmologos.org.ar/edicionesCAO



Acrimplant[®]



- *Implantes aprobados para cirugías de evisceración, enucleación y como implante secundario*
- *Material de polimetilmetacrilato*
- *Alternativas de diseño liso o multiperforado de exclusivo diseño que permite la fibrovascularización*
- *Envasado listo para ser esterilizado*
- *Tamaños disponibles: 14mm 16mm 18mm 20mm y 22mm*

Producto aprobado por ANMAT



Foucault

📍 Ayacucho 228, Capital Federal 📞 4950-0000 / 4953-4810 📠 +54911-6271-4357
www.foucault.com.ar

**Nuevo
lanzamiento!**

**POTENCIA ANTIBIÓTICA +
PENETRACIÓN TERAPÉUTICA =
PROTECCIÓN ASEGURADA**



Flomox[®]
Moxifloxacin 0,5%



**Flomox[®] es un producto
autoconservado y
con pH neutro**

Laboratorio Max Vision
Ruiz Huidobro 2764 C1429DNT - CABA - Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54 11) 4702 4716 / 5018 - Chat Max: (+54) 9 11 2507 3825
www.maxvision.com.ar

**max
VISION**

OPD-Scan III

Aberrometría - Topografía - Pupilometría
Autorrefracción - Queratometría

- Completo análisis corneal y pupilar
- Medición ángulos Kappa y Alfa
- Medición fotópica y mesópica
- Retroiluminación
- Asistente lentes tóricas
- Mapas comparativos precargados y configurables (Cataratas - LIO Tórica - Calidad Visual - Córnea- Pupila - y más)
- Refracción integral multipunto
- Aberraciones de alto orden
- Ideal para la toma de decisiones pre y post operatorio



CIRMÉDICA

tecnología japonesa de avanzada



🏠 Gallo 1527 Piso 7 (C1425EFG)
📍 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

✉️ ventas@cirmedica.com
🌐 www.cirmedica.com

☎️ Tel (011) 4826-1100

LANZAMIENTO

Johnson & Johnson VISION

DISTRIBUIDOR OFICIAL

BioMat Instrumental

La LIO **TECNIS Eyhance™** tiene la misma geometría de base que la LIO monofocal **TECNIS™** de una pieza y visualmente no se distingue de aquellas sin anillos o zonas. En comparación con la LIO monofocal **TECNIS™** de una pieza, la LIO **TECNIS Eyhance™** proporciona una visión intermedia mejorada y de lejos similar, gracias a un diseño de superficie esférica de orden superior, lo que consigue un aumento continuo de la potencia desde la periferia hasta el centro de la lente, al mismo tiempo que reduce la aberración esférica casi a cero.

TECNIS Eyhance™
Una LIO monofocal para hoy

- Rendimiento revolucionario que desafía a la monofocalidad para ofrecer una visión intermedia mejorada
- Los mejores resultados en condiciones de baja iluminación
- Ayude a que sus pacientes puedan realizar sus actividades diarias con confianza



TECNIS Eyhance™ IOL

Desafíe las convenciones con la nueva LIO monofocal revolucionaria.



Biomat Instrumental S.R.L. Concepción Arenal 3425 piso 2 of. 44 (C1427EKA) C.A.B.A. - Argentina
Tel. Rot. (54-11) 4555-1957 • info@biomat.com.ar • www.biomat.com.ar

Tratamiento **eficaz y confiable** con adecuada seguridad para su paciente.¹

Droga Original.²

Envase con tamaño adecuado.²

Area de presión, permite dispensación de una sola gota.²



Cosopt® reduce eficazmente la presión intraocular.^{3,4}

Presentación
Frasco Gotero x 5 ml

1. Fojic E. Curr Med Res Opin 2003;19:95-101. 2. Información para prescribir. 3. Chineschmidt CM et al. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. Ophthalmology. 1998 Oct;105(10):1952-9. 4. Boyle JE, et al. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Study Group. Ophthalmology. 1998 Oct;105(10):1945-51.

AR-COS-287-VI-062T

SEGUINOS EN Instagram

Enterate de todas las novedades de la oftalmología

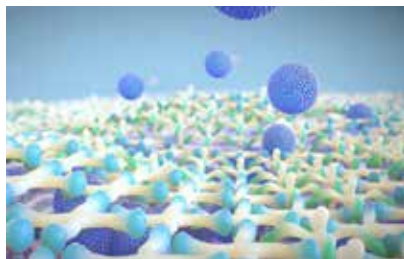
www.instagram.com/caoarg



Innovación en Nanotecnología

Alivia síntomas de sequedad ocular con una potente solución. Cada gota de SYSTANE[®] COMPLETE Gotas Oftálmicas contiene pequeñas nanogotas de lípidos que forman una matriz de protección y humedad reconfortante en toda la superficie ocular. Esta red mejorada de cobertura brinda hidratación prolongada y protección duradera para un óptimo alivio de la sequedad ocular.¹

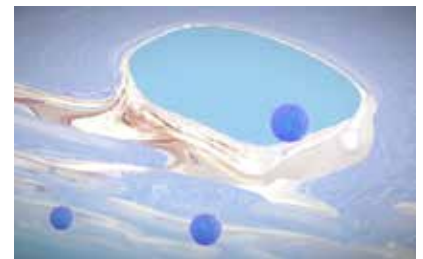
EL MECANISMO DE ACCIÓN DE SYSTANE[®] COMPLETE POSEE TECNOLOGÍA AVANZADA PARA OPTIMIZAR EL SUMINISTRO DE HUMEDAD Y LÍPIDOS¹



Concentración optimizada de HP-Guar: Mejora el entrecruzamiento y la persistencia de la matriz elástica protectora.²



Malla mejorada para la liberación lenta de fosfolípidos nanométricos y una mejor retención del demulcente propilenglicol: Capacidad sostenida para retener la humedad en el ojo brindando protección duradera.³



Las nanogotas de lípidos migran a la parte superior de la película lagrimal: Restauran y estabilizan toda la estructura de la película lagrimal.³

INNOVACIÓN EN NANOTECNOLOGÍA PARA UN GRAN ALIVIO²

HIDRATA Y PREVIENE LA EVAPORACIÓN DE LA PELÍCULA LAGRIMAL²

PARA TODO TIPO DE OJO SECO²



Referencias:

1. Steven Silverstein, Joseph Tauber, Elizabeth Yeu, Venkiteshwar Manoj. Improvement in Symptom Relief Following a Single Dose of Propylene Glycol/Hydroxypropyl-Guar Based Lubricant Eye Drops in Dry Eye Patients. ASCRS Virtual Meeting, May 15-19, 2020. 2. Alcon data on file, 2013. 3. Rangarajan R, Ketelson H, Do R, McCanna D, Suko A, Enstone D, Subbaraman L, Jones L, Meyer L. Characterization of a New Phospholipid Containing Nanoemulsion Lubricant Eye Drop for Dry Eye. Póster presentado en: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2019.



AcrySof® IQ Vivity™
EXTENDED VISION IOL

EL PRIMERO EN SU CLASE PARA LA **CORRECCIÓN DE LA PRESBICIA** CON LA SENCILLEZ DE UN¹⁻⁷ MONOFOCAL

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

*El LIO AcrySof® IQ Vivity® demostró clínicamente un perfil de disturbios visuales de un monofocal¹

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. ACRYSOF 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

Protección ocular con **Ocuvite®**

ADULT 50+

Formulado exclusivamente para **suplementar los nutrientes vitales** que los ojos pueden perder con la edad.



LUTEÍNA/ZEAXANTINA

Ayudan a combatir los efectos nocivos de la luz azul y rayos UV ⁽¹⁾.

OMEGA-3 Aporta estructura lipídica en la retina para su buen funcionamiento. Mantiene la calidad del film lagrimal ⁽²⁾.

ZINC Ayuda a la metabolización de la Vitamina A, clave para el desarrollo de la función visual ⁽³⁾.

VITAMINA C Desintegra los radicales libres que dañan las células ⁽⁴⁾.
VITAMINA E Potente antioxidante ⁽⁴⁾.



1 cápsula blanda

Cubre la ingesta diaria de vitaminas C&E, zinc y cobre.

BAUSCH + LOMB™
Ver mejor. Vivir mejor.

AR.MKT.PH.04.21-10

Lea atentamente las instrucciones de uso y ante la menor duda consulte a su médico. Mantener fuera del alcance de los niños.

Ocuvite® Adult 50+ es un suplemento dietario autorizado por el Ministerio de Salud Registro RNPA 052-00-013713. **Ocuvite®**

Adult 50+ es una marca registrada de **Bausch & Lomb**

Incorporated o sus afiliadas. Material exclusivo para uso del profesional de la salud visual. **REFERENCIAS:** (1). Ranganathan Arunkumar, Charles M. Calvo1, Christopher D. Conrady, Paul S. Bernstein. REVIEW ARTICLE What do we know about the macular pigment in AMD: the past, the present, and the future. *Eye* (2018) 32:992-1004. (2). Ali Hassan, Shafi Balal, Sajjad Ahmad. Meibomian gland dysfunction, dropout and distress: emerging therapies. *Eye* (2020) 34:1494-1496. (3). Harris Ripps, Richard L. Chappell. Review: Zinc's functional significance in the vertebrate retina. *Molecular Vision* 2014; 20:1067-1074 2014. (4). Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2008 Jun;22(6):751-60. doi: 10.1038/eye.2008.100. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18425071. (5). Arulseelan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, Kumar SS. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5276130. doi: 10.1155/2016/5276130. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27803762; PMCID: PMC5075620.