

# ANALES OFTALMOLÓGICOS



- ▶ **Editorial**
- ▶ **EDICIÓN ESPECIAL  
Nº 1-2-3 año 2015**
- ▶ **Matucana esquina  
Huérfanos**



## Planta Farmacéutica SAVAL

- Tecnología de vanguardia
- Certificada según normas internacionales



invimö

# CONTENIDOS

## 4.- EDITORIAL

Prof. Dr. Miguel Kottow L.

## 5.- REQUISITOS PARA PUBLICAR

## 7.- ATENCIÓN EN POLICLÍNICO DE CHOQUE: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

Constanza Pérez S., Daniel García A., Alvaro Lara D., Tomas Rojas V., Cristian Cumsille U., Esteban Nauto B., Sofia Vasquez H., Sergio Ardiles C., Daniel Muñoz S.

## 16.- NOCIONES PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE ENDOFTALMITIS ENDOGENA

Sergio Ardiles C.

## 20.- ESTADO DEL ARTE EN INJERTOS CORNEALES

Sofía Vásquez H., Andrés Contreras O.

## 26.- LEUCOPLAQUIAS CONJUNTIVALES: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y MANEJO

Álvaro Lara D., Cristian Cumsille U., Ingrid Muñoz L.

## 31.- ESTADO DEL ARTE EN OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL DE RETINA PRIMERA PARTE: HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Alejandro Salinas Ch., Tomás Rojas V.

## 35.- LOS ANTI-VEGF Y SU APLICACIÓN EN PATOLOGÍAS OCULARES

Ricardo Agurto R.

## 47.- MATUCANA ESQUINA HUERFANOS: LA ESQUINA DEL CLINICO SOBRE HOMBROS DE GIGANTES...

Edgardo Sánchez F.

## 48.- OBITUARIO

Santiago Horacio Manuel Eugenio Barrenechea Muñoz

### DIRECTOR

Dr. Santiago Barrenechea Muñoz

### EDITOR

Dr. Javier Corvalán Rinsche

### COMITÉ EDITORIAL

Dr. Miguel Kottow Lang

Dr. Edgardo Sánchez Fuentes

Dr. Cristian Cumsille Ubago

Dr. Raúl Terán Arias

Dr. Rolf Raimann Saelzer

### DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Laboratorios SAVAL



# EDITORIAL

## BRECHAS

El ejercicio de la oftalmología se jaspea cada vez más con soluciones de continuidad, generando brechas entre sofisticación técnica y las limitaciones de acceso a instrumentos de alto costo. En países como el nuestro, de grandes desigualdades socio-económicas y centralización geopolítica, se producen severos hiatos entre recursos y resolutivez del sector público, por un lado, y la atención especializada en centros e instituciones privadas por el otro.

La oftalmología, encargada de la salud de un órgano pequeño pero de extraordinaria complejidad, ha sido pionera en el desarrollo de instrumentos diagnósticos, desde el oftalmoscopio hasta la tomografía de coherencia óptica, y terapéuticos –desde los injertos de córnea hasta la microcirugía y la inyección intravítrea de medicamentos. Acoge, por ende, la precisión diagnóstica, la finura de la microcirugía, la potencia de nuevos agentes farmacológicos, pero ha de considerar, también, la prudente y criteriosa actitud terapéutica frente a nuevas propuestas de intervención.

La instrumentación se interpone cada vez más entre paciente y terapeuta, amputando la reflexión diagnóstica, la sobriedad de tratamientos, la desatención a que el 40% del gasto médico en nuestro país proviene del bolsillo.

El láser femtosegundos, opción quirúrgica con beneficios marginales en cuanto a seguridad, reducción de complicaciones, delicadeza atraumática, es analizado en una reciente publicación que entrevista a tres destacados oftalmólogos estadounidenses: “¿Habrá suficiente reembolso para que valga la pena la compra? ¿Estarán los pacientes dispuestos al pago adicional por el uso de la tecnología? ¿Cuánta importancia le otorga el estatus económico de su paciente [para aconsejar e indicar el uso de este láser]? ¿Acaso es lo mismo formular estas preguntas en Valparaíso (Indiana, 30.000 valparaisians) que a los 250.000 porteños de nuestro Valparaíso?”

Las novedades tecnocientíficas provienen de investigación y desarrollo (I&D) realizadas por potentes empresas de bioingeniería y gigantes farmacéuticos, cuyo objetivo primordial es instalar sus productos en el mercado médico. La industria editorial y publicitaria nos seduce a adquirir y aplicar estas ofertas, “estar al día”, practicar la “oftalmología de avanzada”, obviando las brechas que plantean dos preguntas: ¿cuál es la accesibilidad económica que instituciones y pacientes tienen de participar en medicina de punta, considerando que instrumentación y medicación son de alto costo? ¿Y cuál es la relación beneficio/costo al perfeccionar métodos quirúrgicos que ya son casi perfectos, de afinar diagnósticos limítrofes que solo nos acercan marginalmente a la decisión de tratar, prevenir controlar o descartar?

Líneas editoriales escritas para una publicación que encuentra un nicho de justificación en pensar y practicar la oftalmología desde el contexto de nuestra propia realidad, asistiendo en elaborar nuestros propios criterios médicos, ser observadores y eventualmente partícipes, pero no vasallos, de la galopante cabalgata innovadora.

**Prof. Dr. Miguel Kottow**

# REQUISITOS PARA PUBLICACIÓN

- En los ANALES OFTALMOLÓGICOS se publicarán, en lo posible, artículos originales inéditos que se envíen y sean aceptados por el Comité Editorial.
- El objetivo de los Anales es servir de tribuna para los trabajos científicos, experiencias personales, revisiones bibliográficas, casos interesantes, mesas redondas y puestas al día para oftalmólogos generales. También para artículos de otras especialidades que tengan relación con el campo ocular.
- Los Anales Oftalmológicos serán además tribuna para publicaciones culturales, obituarios, homenajes o cualquiera otra materia que sea considerada de interés por el Comité Editorial.
- Los artículos enviados para su publicación serán estudiados por los editores quienes resolverán si estos pueden:
  - Ser publicados.
  - Ser devueltos a sus autores para revisión.
  - Ser rechazados.
- Los trabajos deben estar escritos en Word o equivalente, en formato digital, más 2 copias escritas en papel, material que no será devuelto.
- El título del artículo que encabezará el trabajo debe ir en letras mayúsculas.
- El nombre y apellido de los autores deberá ir debajo del título.
- El lugar de trabajo de los autores y su función deberá ir al final de la primera página a la izquierda (al pie).
- Al final del artículo debe ir el nombre y dirección del primer autor.
- Se deberán seguir las normas internacionales para publicar especialmente en lo que dice relación con el manejo de la bibliografía. Las citas bibliográficas son de exclusiva responsabilidad de los autores, no serán verificadas por los editores.
- Todo trabajo deberá ir acompañado de un resumen en español de no más de 20 líneas que permita a los lectores informarse del contenido del trabajo.

- Las fotografías, cuadros o tablas y su correspondiente leyenda deben ser remitidas digitalizadas en blanco y negro o color según corresponda. El número de la foto y su ubicación deberán ir explicitados en la fotografía y en el texto.
- En casos excepcionales, el Comité Editorial podrá admitir trabajos que no sigan con las normas internacionales para publicación, siempre que sean considerados de especial interés.

La correspondencia debe ser dirigida a:

**Anales Oftalmológicos Casilla 75-D**

o al mail: [analesoftalmologicos@saval.cl](mailto:analesoftalmologicos@saval.cl)

Santiago – Chile

*Reservados todos los derechos. Se prohíbe la reproducción total o parcial en forma alguna de los artículos contenidos en este número, sin autorización por escrito del titular del Copyright. (Laboratorios SAVAL S.A.) ISSN 0716-7288.*

# ATENCIÓN EN POLICLÍNICO DE CHOQUE: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

Constanza Pérez S.<sup>1</sup>, Daniel García A.<sup>3</sup>, Alvaro Lara D.<sup>2</sup>, Tomas Rojas V.<sup>4</sup>,  
Cristian Cumsille U.<sup>4</sup>, Esteban Nauto B.<sup>3</sup>, Sofia Vasquez H.<sup>2</sup>,  
Sergio Ardiles C.<sup>1</sup>, Daniel Muñoz S.<sup>5</sup>

## RESUMEN

**Objetivos:** caracterizar las consultas de policlínico de choque del Hospital San Juan de Dios, entre el 26 de Octubre y el 30 de Noviembre del año 2015.

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo prospectivo, realizado durante cinco semanas, entre el 26 de Octubre y el 30 de Noviembre del año 2015. Los datos fueron analizados con los programas computacionales Excel® y STATA®. Análisis bivariado con prueba de Fisher y Wilcoxon, tomando como significativo un valor p menor a 0,05.

**Resultados:** n de 178 pacientes, un 42,7% hombres y 57% mujeres, edad promedio fue de 48.4 años, en un rango de 0 a 89 años. 91,23% pertenecían a FONASA.

Consultaban de forma espontánea 32,76%. El tiempo de evolución promedio fue de 53.41 días y el 65% de las consultas derivadas fueron evaluadas en menos de 48 hrs. El 61.54 % de las consultas fue catalogada como atingente, y al comparar la atingencia v/s la derivación, destacó que las consultas de pacientes derivados fueron más atingentes con una diferencia estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** Esta herramienta permitió evaluar de una manera subjetiva (determinada por criterio clínico) la atingencia de las atenciones, dando como resultado que la mayoría sí corresponderían a un servicio de urgencia oftalmológica, sin embargo destaca que un 38% de las consultas no lo fueron.

## INTRODUCCIÓN

La Región Metropolitana se compone de cinco servicios de salud, cada cual con diversos hospitales asignados para la atención sectorizada de pacientes. El Hospital San Juan de Dios se encuentra ubicado en la comuna de Santiago, es parte del Servicio de Salud Metropolitano Occidente, se considera un hospital de nivel terciario con un CDT asociado, a cargo de la atención de pacientes provenientes de las comunas urbanas de Lo Prado, Quinta Normal, Renca, Cerro Navia y Pudahuel. Y de las comunas rurales de Melipilla, Alhúe, Curacaví, María Pinto, San Pedro, Isla de Maipo, El Monte, Padre Hurtado, Peñaflo y Talagante. Entrega atención de urgencia y de especialidades a una población aproximada de 1.200.000 habitantes.<sup>1</sup>

El Servicio de Oftalmología del Hospital San Juan de Dios, además de las atenciones de especialidad,

procedimientos y cirugías, ha conformado un policlínico de choque, [definido por el Ministerio de Salud en un manual dirigido al Servicio de Salud de Pelarco, como la consulta espontánea, que requiere una atención médica oportuna, inmediata o prioritaria]<sup>2</sup>. Este atiende a pacientes derivados de otros establecimientos o que soliciten atención de forma espontánea, por alguna patología aguda que requiera atención oftalmológica a la brevedad. Los pacientes deben inscribirse, con un total de 8 cupos por día, los cuales se amplían según criterio médico, presión intraocular del paciente, diagnóstico de derivación que requiera atención en menos de 24 hrs, entre otros.

Este policlínico especial de atención fue implementado ya que un gran número de atenciones que acuden a servicios de urgencia primarios, son debido a causa oftalmológica, y estos pacientes, de no

1- Residente primer año de Oftalmología, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios. | 2- Residente segundo año de Oftalmología, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios. | 3- Residente tercer año de Oftalmología, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios. | 4- Médico Oftalmólogo del Hospital San Juan de Dios. | 5- Residente primer año de Otorrinolaringología, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios.

existir este policlínico, debiesen esperar meses e incluso años por la atención, habiendo patologías oftalmológicas, tales como el desprendimiento de retina o una úlcera corneal, por nombrar algunas, que requieren de atención a la brevedad por un médico oftalmólogo. No existen muchos datos, ni nacionales ni internacionales que caractericen esta atención de urgencia. Se ha reportado en Estados Unidos que dentro de los Servicios de Urgencia, las consultas oftalmológicas representan un 3% de las atenciones<sup>3</sup>. Los datos en Chile son los aportados por la Unidad de Trauma Ocular, centro de referencia nacional de trauma ocular, quienes realizaron un trabajo prospectivo de 10 meses de duración, en el año 2001, en las atenciones de trauma ocular<sup>4</sup>. En cuanto a atención oftalmológica de urgencia no traumática en nuestro país, destaca un trabajo realizado en el Hospital José Joaquín Aguirre, donde se realizó un análisis retrospectivo de las atenciones durante Mayo/Junio del año 2008, contando con 60 pacientes, de los cuales 48% eran hombres y 52% mujeres, de edades entre 0 y 86 años<sup>5</sup>. Dada la falta de información y de evaluación sobre el funcionamiento de un policlínico de choque en un hospital público chileno, se decidió realizar la evaluación de nuestro policlínico, su funcionamiento y eficiencia, caracterización de los pacientes y evaluación de atingencia.

## OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio fue realizar un registro de los pacientes atendidos para así poder caracterizar las consultas de policlínico de choque del Hospital San Juan de Dios, entre el 26 de Octubre y el 30 de Noviembre del año 2015.

Los objetivos específicos fueron tres. El primero fue generar herramientas para evaluar el funcionamiento de la red asistencial en las atenciones de urgencia. En segundo lugar evaluar la atingencia de las consultas al policlínico de choque y en tercer lugar analizar el tiempo entre la derivación y la atención oftalmológica (tiempo de respuesta de nuestra unidad).

## MATERIALES Y MÉTODO

Este estudio fue diseñado y realizado de forma descriptiva prospectiva.

El paso inicial fue cambiar la forma de registro de los pacientes atendidos. Para esto se cambió la forma de registro de la evaluación médica (Figura 1), por una hoja de registro con una evaluación estandarizada, con los datos completos del paciente, anamnesis, examen físico, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y atingencia de la consulta (determinada por el médico que realizó la atención) (Figura 2).

Se realizó el seguimiento durante cinco semanas, entre el 26 de Octubre y el 30 de Noviembre del año 2015.

Los datos fueron ingresado y analizados con los programas computacionales Excel® y STATA®. Las variables analizadas fueron cuantitativas con distribución normal, utilizando promedio y desviación estándar. Luego se realizó un análisis bivariado según las variables, con prueba de Fisher y Wilcoxon, tomando como significativo un valor p menor a 0,05.

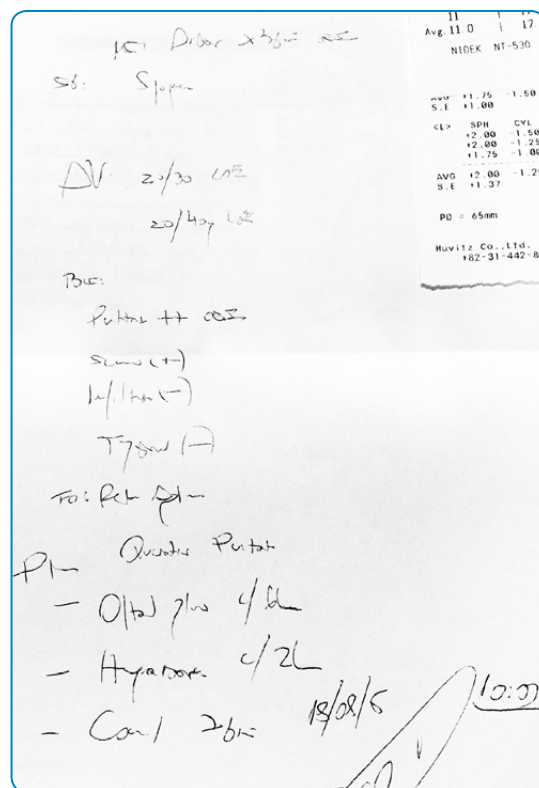



Figura 1: Hoja de atención policlínico de choque, previo a realización del estudio.





Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2015

**CUESTIONARIO POLICLÍNICO DE CHOQUE  
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA- HSJD**

---

**1.- DATOS DEL PACIENTE**

a. Nombre \_\_\_\_\_ RUT \_\_\_\_\_ - Edad \_\_\_\_\_

b. Género  **Masc.**  **Fem.**  Otro \_\_\_\_\_

c. Previsión \_\_\_\_\_ Tiempo desde derivación hasta hoy \_\_\_\_\_

d. Comorbilidades:

- HTA + / - \_\_\_\_\_
- DM2 + / - IR/ NIR \_\_\_\_\_
- Oftalmológicas: \_\_\_\_\_
- Otras: \_\_\_\_\_

**2.- CONSULTA**

Derivado desde APS/Urgencia  Derivado Oftalmólogo  Consulta Espontánea

Tiempo de evolución \_\_\_\_\_

**Principal motivo de consulta:**

Disminución AV  Otros síntomas (especifique cual): \_\_\_\_\_

Prurito \_\_\_\_\_

Sensación de Cuerpo extraño \_\_\_\_\_

Traumatismo \_\_\_\_\_

Ojo rojo \_\_\_\_\_

Dolor Ocular \_\_\_\_\_

**3.- EXAMEN FÍSICO**

a. Agudeza Visual  
OD: \_\_\_\_\_  
OI: \_\_\_\_\_

b. RFM + / - \_\_\_\_\_

c. DPAR + / - \_\_\_\_\_

d. **Dicromatidad:** \_\_\_\_\_

e. **Cover Test:** \_\_\_\_\_

---

f. BMC: \_\_\_\_\_

g. FO: \_\_\_\_\_

**4.- DIAGNÓSTICOS:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**5.- TRATAMIENTO:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**6.- SEGUIMIENTO:**

Hospitalización  Control dentro del mes

Cirugía  Alta a APS con control SOS

Control al día siguiente  Otro: \_\_\_\_\_

Control dentro de la semana \_\_\_\_\_

**7.- ¿CONSIDERA ATINGENTE LA CONSULTA A UN SERVICIO DE URGENCIA OFTALMOLÓGICO?:**

SI

NO

Figura 2: Atención en policlínico de choque durante la realización del estudio hasta la fecha actual.

## RESULTADOS

### 1.- Caracterización de la población

Durante las cinco semanas de seguimiento, se atendió un total de 185 pacientes. De estos, hubo 8 registros que se eliminaron del análisis debido a pérdida o registro incompleto. El n final logrado de pacientes fue de 178.

De los pacientes atendidos, un 42,7% (n=76) fueron hombres y 57% (n=102) fueron mujeres (Gráfico 1). Al hacer el análisis por edad se encontró que el promedio fue de 48.4 años, con una desviación estándar de 21.3 años, en un rango de 0 a 89 años (Gráfico 2).

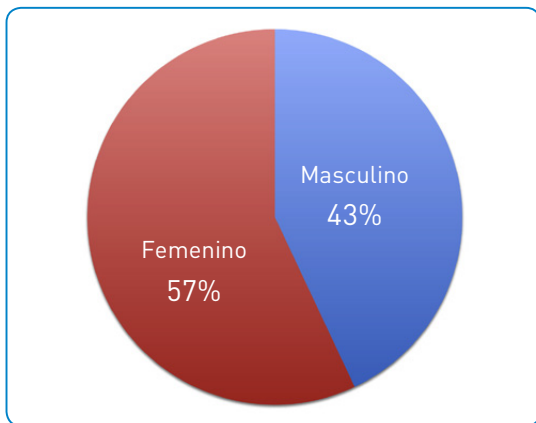


Gráfico 1: Distribución por sexo.

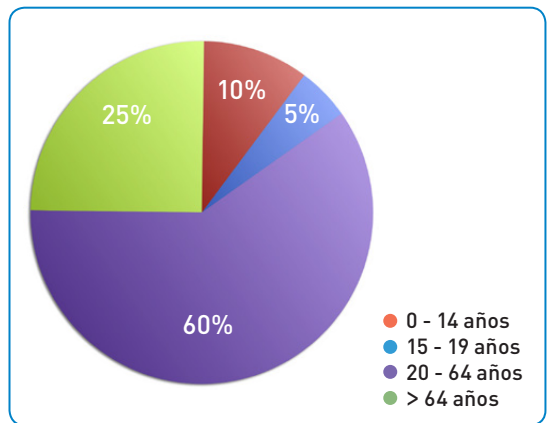


Gráfico 2: Distribución por edad.

Al analizar la previsión de salud de los pacientes atendidos, se vio que un 91,23% pertenecían a FONASA, siendo de estos el grupo B el más frecuente (Tabla 1).

Previsión	Frecuencia	Porcentaje
Fonasa A	46	26.9
Fonasa B	72	42.11
Fonasa C	15	8.77
Fonasa D	23	13.45
Isapre	1	0.58
PRAIS	1	0.58
Particular	13	7.60

Tabla 1: Distribución por previsión de salud.

## 2.- Lugar de derivación

Del total de pacientes evaluados, destacó que la mayoría (38,51%) fueron derivados desde APS, a estos le seguían los pacientes con consulta espontánea (32,76%), luego los derivados por oftalmólogo particular o UAPO atendida por médico (14,37%), siendo los menos frecuentes los pacientes derivados desde los servicios de urgencia hospitalarios (9,2%) o de otras especialidades (5,17%) (Gráfico 3).

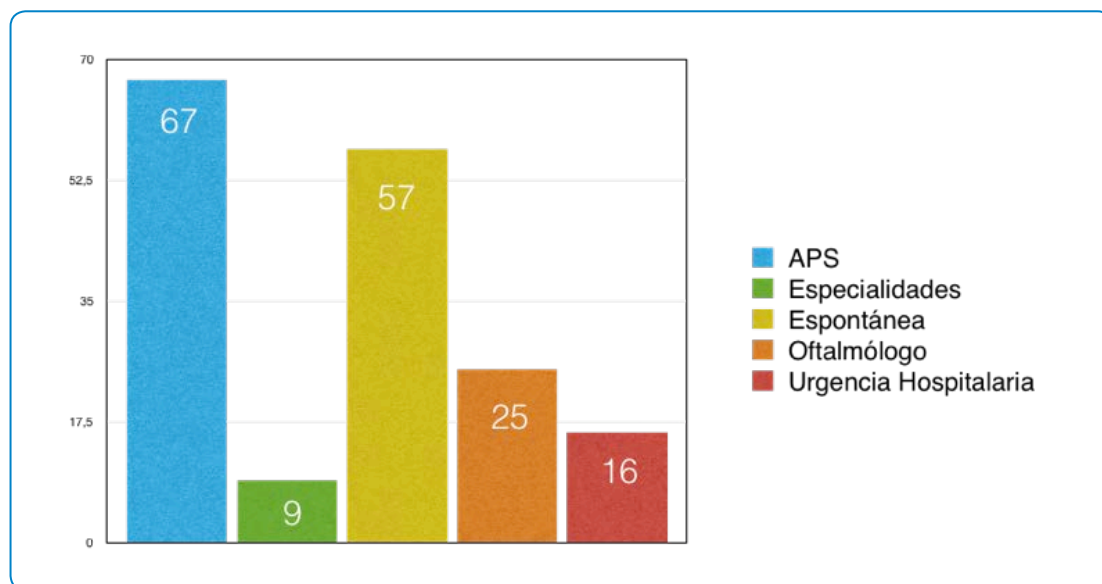


Gráfico 3: Análisis del lugar desde el cual fueron derivados los pacientes.

## 3.- Tiempos de respuesta

El tiempo de evolución de los pacientes (determinado por el tiempo de evolución de los síntomas referidos por los mismos) tuvo un promedio de 53.41 días, con una desviación estándar de 209.75 días, en un rango de 0 a 1.460 días (Gráfico 3). Cabe destacar que de los 178 pacientes, la mayoría relataban tiempos de evolución de días a semanas, algunos de meses, siendo solo 7 los que superaron los 6 meses y entre estos 5 los que relataban síntomas de años de duración.

Al analizar los tiempos de respuesta desde la derivación, de aquellos pacientes que contaban con una (o sea 67,24%, n= 121 del total de 178), destacó que tras la evaluación por un médico general, oftalmólogo u otra especialidad que realizara la derivación, el tiempo de respuesta fue menor a 48 horas en un 65% de los casos, excediendo la semana en sólo un 10% de los casos (Gráfico 4).

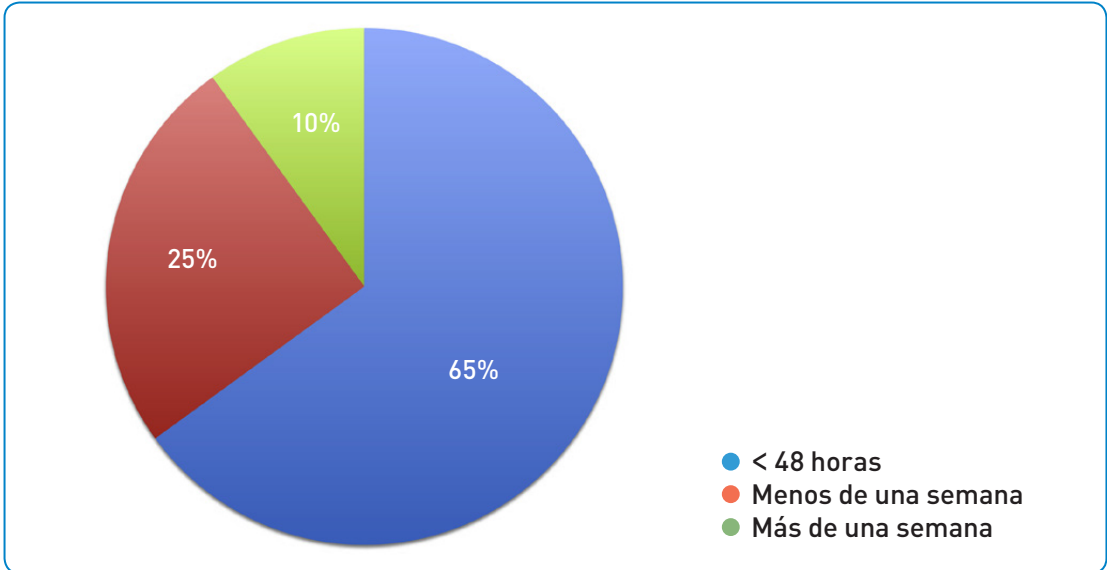


Gráfico 4: Evaluación de los tiempos de respuesta desde la derivación.

#### 4.- Atingencia (pertinencia)

La atingencia de la consulta fue determinada según el criterio clínico del médico que realizó la atención, en base a si esta correspondía realmente a una situación que requería una evaluación médica urgente (dada por gravedad del cuadro, síntomas y/o necesidad de tratamiento a la brevedad). Del total de consultas, el 61.54 % (n=104) fue catalogado como atingente o pertinente a un policlínico de urgencia oftalmológica. Mientras el restante 38.46% (n=65) fue catalogado como no pertinente (Gráfico 5).

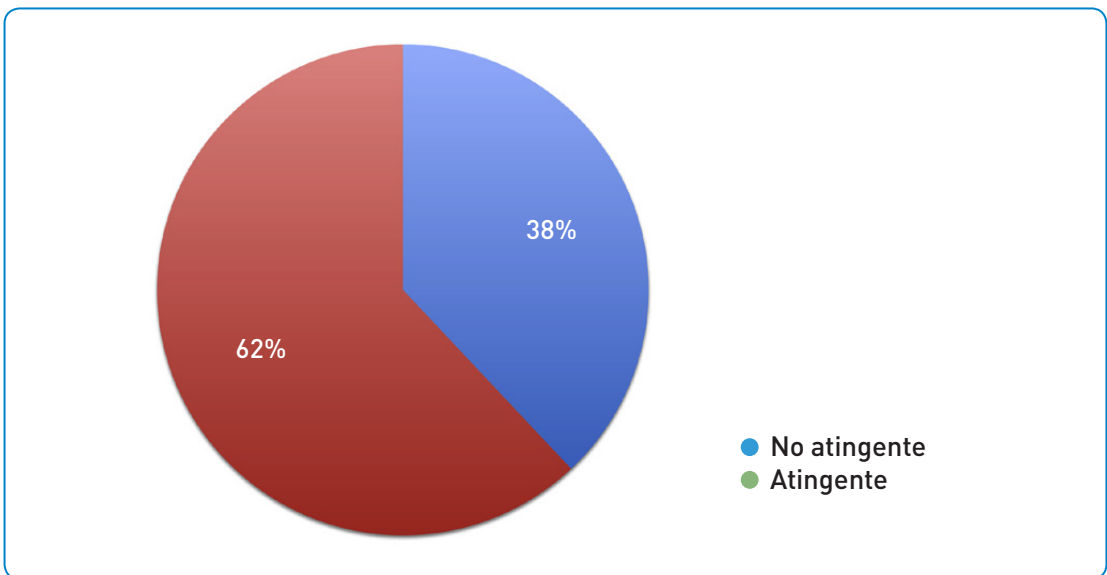


Gráfico 5: Porcentaje de consultas atingentes v/s no atingentes.

Al asociar el tiempo de derivación con la atinencia de la consulta vemos que existe una tendencia a que aquellos diagnósticos que efectivamente correspondieron a una urgencia oftalmológica fue menor que los que no. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (prueba de Wilcoxon:  $z=2.036$ ;  $p=0.0418$ .) (Gráfico 6).

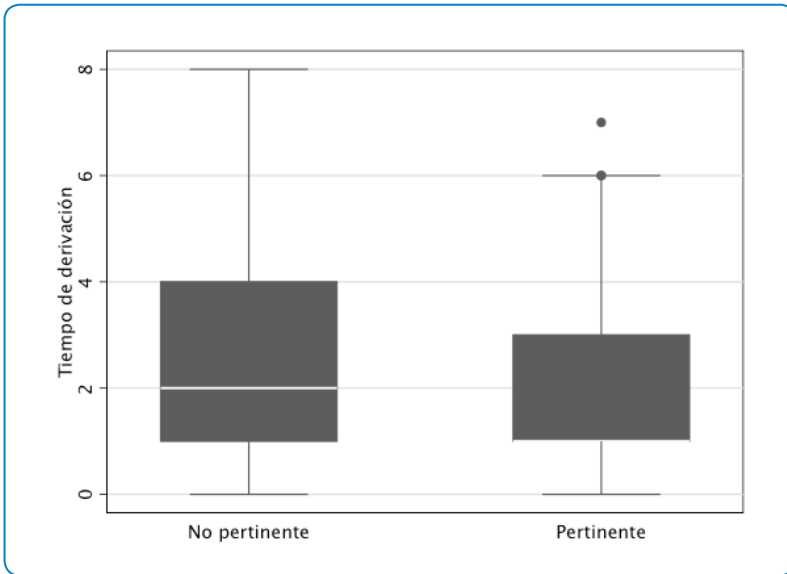


Gráfico 6: Análisis de la asociación entre atinencia y tiempo de derivación.

Al analizar aquellas consultas que resultaron pertinentes, podemos ver que aquellas que fueron derivadas por algún médico (oftalmólogo, aps, urgencias hospitalarias) tuvieron un mayor porcentaje de consultas pertinentes. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher,  $p=0.039$ ) (Gráfico 7).

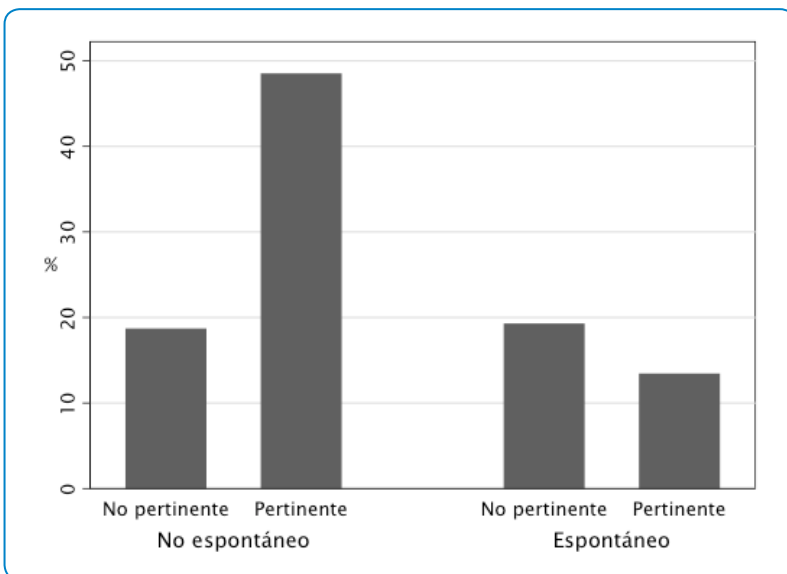


Gráfico 7: Análisis de la pertinencia en pacientes derivados y en consultas espontáneas.

Lo mismo ocurre al desglosar por lugar de derivación, vemos nuevamente que aquellos pacientes que consultaron espontáneamente fueron menos pertinentes que aquellos que fueron derivados por algún profesional. Sin embargo, entre estos últimos no hay diferencias significativas entre pertinencia/no pertinencia (test exacto de Fisher,  $p=0.198$ ) (Gráfico 8).

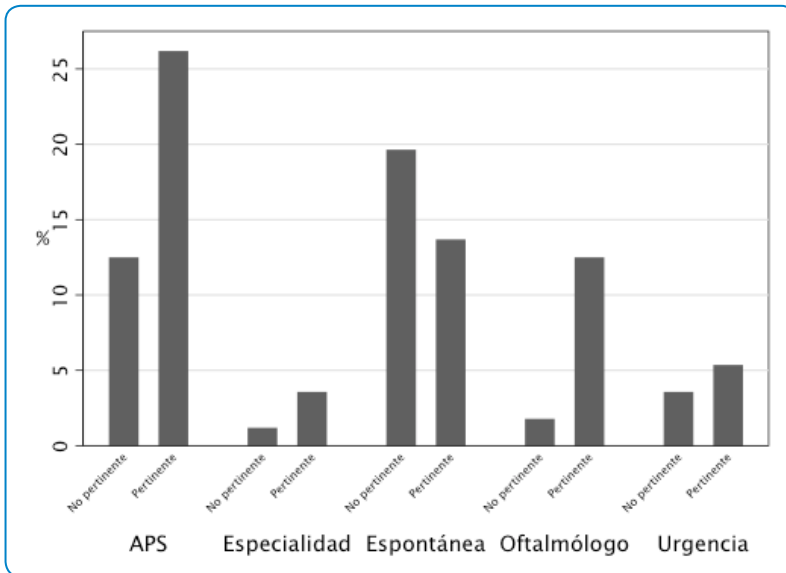


Gráfico 8: Análisis de la pertinencia según lugar de derivación.

## CONCLUSIONES

En primer lugar destacar la exitosa implementación de un registro formal, con un adecuado funcionamiento, bien aceptado por los médicos que realizaron las atenciones, pero claramente aún perfectible, eventualmente pasando a un elemento de registro electrónico que permita el análisis de muchas más variables y el seguimiento de los pacientes, incluso pudiendo ser utilizado en un futuro como un sistema de contra referencia hacia el médico derivador.

Esta herramienta permitió evaluar de una manera subjetiva (determinada por criterio clínico) la atingencia de las atenciones, dando como resultado que la mayoría sí corresponderían a un servicio de urgencia oftalmológica, sin embargo destaca que un 38% de las consultas no lo fueron (dentro de estas la gran mayoría se concentraron en pacientes que consultaron de forma espontánea).

Finalmente destacar que, a pesar de no ser un servicio de urgencia, contar con pocas horas de atención médica y por ende, pocos cupos para el tamaño de la población asignada al hospital, el tiempo de respuesta fue aceptable, teniendo un 65% de las consultas dentro de las 48 hrs desde la derivación.

## DISCUSIÓN

Con este trabajo, pudimos evaluar todas las cosas que aún nos quedan por mejorar como servicio y como país, tales como el acceso eficiente a la atención para las patologías oftalmológicas de urgencia y el sistema de registro.

En cuanto al trabajo, sería útil el análisis de la atingencia en base a elementos objetivos, para luego evaluar los diagnósticos de derivación y su pertinencia para una derivación de urgencia (ya no sólo desde el punto de vista de la atención en el policlínico sino evaluar si la sospecha diagnóstica del médico en APS concuerda con un diagnóstico que requiere descarte urgente por especialista). También sería útil la evaluación de cuantos pacientes quedan sin atención, que han acudido a otros centros y que nuestro policlínico de choque no fue capaz de cubrir o que han sido atendidos en la Unidad de Trauma Ocular y se encuentran inscritos en el Servicio de Salud Metropolitano Occidente.

Al realizar una comparación con los datos obtenidos en el Hospital José Joaquín Aguirre<sup>5</sup>, destaca que la caracterización inicial de los pacientes es bastante similar, sin embargo el resto del análisis y de la



evaluación es distinto y no permite comparación. Finalmente recalcar que aún nos queda mucho trabajo en este ámbito, se debe fortalecer la red de atención, dando énfasis a la atención primaria y para esto, dando importancia a los sistemas de Educación Continua de los Médicos de nuestra Red. Según los resultados encontrados es indispensable

proponer una última pregunta, ¿Debemos recibir consultas de urgencia espontáneas? ¿Se pierden pacientes derivados con patologías que requieren atención a la brevedad por la atención de consultas espontáneas que son menos atingentes estadísticamente? ¿O por el contrario, debemos implementar un sistema de Triage previo a la inscripción en el policlínico?

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Departamento de estadística Ministerio de Salud de Chile [http://deis.minsal.cl/deis/pob2010/Region\\_XIII.htm](http://deis.minsal.cl/deis/pob2010/Region_XIII.htm)
2. Manual de organización del servicio de urgencia CESFAM Pelarco
3. Matthew R. Babineau, MD, Leon D. Sanchez. Ophthalmologic procedures in the Emergency Department. Emerg Med Clin NAm 2008;17-34
4. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Trauma Ocular Grave. Santiago: Minsal, 2007.
5. Vania Ivankovic L., Tamara Minaeff T. Caracterización de las urgencias oftalmológicas en el Hospital José Joaquín Aguirre, Rev Hosp Clín Univ Chile 2009; 20: 97 – 102.

# Oftafilm®

HIALURONATO DE SODIO 0,4%

*Lágrimas viscosas*

## Lubricante ocular con hialuronato

in*v*imä

♦ **OFTAFILM®** está formulado con una **osmolaridad ajustada a la lágrima<sup>1</sup>**

**OFTAFILM®****HIALURONATO DE SODIO 0,4%**

Presentación: envase sellado con 10ml y sistema Drop Control, que evita la pérdida de gotas y asegura una dosis uniforme



1.- Data on file SAVAL

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl) y/o a través de su representante médico. Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.

# NOCIONES PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE ENDOFTALMITIS ENDOGENA

Sergio Ardiles C.<sup>1</sup>

## RESUMEN

*Introducción: la endoftalmitis endógena (EE) resulta de la diseminación hematológica de un microorganismo que atraviesa la barrera hemato-ocular desde un foco primario extraocular. Etiología: es causada con mayor frecuencia por hongos. Los organismos responsables de la EE bacteriana difieren dependiendo de la ubicación geográfica. A nivel mundial, las infecciones Gram negativas son más frecuentes que la EE por Gram positivas. Factores de Riesgo: dentro de los principales factores de riesgo se incluyen la hospitalización reciente, diabetes mellitus, infección del tracto urinario, inmunosupresión, uso de drogas intravenosas y catéteres permanentes. El diagnóstico de la EE puede ser difícil debido a la variabilidad en los signos y síntomas clínicos. Debido a la progresiva inflamación, los pacientes pueden experimentar disminución de la agudeza visual, que es la razón más común de consulta. Para confirmar la presencia de un agente etiológico específico se utiliza la aspiración vítrea y la vitrectomía diagnóstica, seguida de cultivo y examen histológico. El tratamiento de la EE debe incluir tanto un abordaje ocular como sistémico. El uso de antibióticos intravítreo reduce la tasa de evisceración o enucleación pero no mejora significativamente el pronóstico visual. La vitrectomía temprana se recomienda especialmente ante la sospecha de Klebsiella o mala respuesta a tratamiento antibiótico intravítreo. La importancia del diagnóstico y manejo oportuno permitiría un mejor pronóstico anatómico y visual.*

## INTRODUCCIÓN

La endoftalmitis endógena (EE) resulta de la diseminación hematológica de un microorganismo que atraviesa la barrera hemato-ocular desde un foco primario extraocular, siendo los orígenes más frecuentes los abscesos gastrointestinales o hepáticos, infecciones del tracto urinario, endocarditis, meningitis, neumonía e infección de piel y tejidos blandos. La EE representa aproximadamente el 2-8 % de todos los casos de endoftalmitis, presentando una incidencia anual promedio de aproximadamente 5 de cada 100.000 pacientes hospitalizados. Puede ocurrir a cualquier edad, desde 1 semana hasta 85 años. La afectación bilateral se ve en 14 al 25% de los pacientes y los informes han demostrado una mayor incidencia de implicación de ojo derecho frente al ojo izquierdo en pacientes con enfermedad unilateral.<sup>1</sup>

## ETIOLOGÍA

A diferencia de las otras formas de endoftalmitis, la EE es causada con mayor frecuencia por hongos que por bacterias, siendo *Candida* spp. el agente aislado en aproximadamente 35% de todos los casos. Dentro de las especies bacterianas destacan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp, *Neisseria meningitidis*, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, que está emergiendo entre los pacientes más graves. En pacientes inmunodeprimidos o usuarios de drogas endovenosas, se aíslan *Candida* spp, *Aspergillus* spp con elevada mortalidad y otros hongos filamentosos, *Listeria monocytogenes* o *Bacillus cereus*.<sup>2</sup> Los organismos responsables de la EE bacteriana difieren dependiendo de la ubicación geográfica. A nivel mundial, las infecciones Gram negativas (55%) fueron más frecuentes que Gram positivas (45%).<sup>3</sup>

1.-Residente de Oftalmología Hospital San Juan de Dios.

En el mundo desarrollado predominan los microorganismos gram positivos (Estreptococos y Estafilococos), mientras que organismos Gram negativos son más comunes en población asiática, donde también se ha reportado la causa micótica como causantes de sólo aproximadamente el 11,1 a 17,54% del total de casos de EE.<sup>4</sup>

En Hong-kong las bacterias gram negativas representan el 50% de todos los organismos causales. (Klebsiella pneumoniae el 36,3% de estos). Hongos el 27,6% (Candida spp 83,3% de estos) y las bacterias Gram positivas sólo el 22,7%.

Ha existido una tendencia al alza de los organismos Gram negativos que causan EE, especialmente en el sudeste de Asia. La causa exacta de la mayor proporción de casos con EE Gram negativos es desconocida, pero puede ser debido a la mayor prevalencia de infecciones hepatobiliares en los países asiáticos.<sup>5</sup>

### FACTORES DE RIESGO

La EE se asocia frecuentemente con enfermedad sistémica subyacente y ciertos factores predisponentes. Dentro de los principales factores de riesgo se incluyen la hospitalización reciente, diabetes mellitus, infección del tracto urinario, inmunosupresión (especialmente asociado con neoplasia subyacente, neutropenia y VIH) uso de drogas intravenosas y catéteres permanentes. Las condiciones predisponentes están presentes en el 60% de las EE bacterianas, dentro de las más comunes, la diabetes, el consumo de drogas por vía intravenosa y los tumores malignos.<sup>3</sup>

Se ha observado la relación de abscesos hepáticos con EE, especialmente las causadas por bacilos gram negativos tales como Klebsiella pneumoniae. La EE es en general poco frecuente, pero es la más frecuente y seria complicación séptica de un absceso hepático y el resultado por lo general es pésimo.

Los pacientes con absceso hepático presentan una prevalencia de EE de 1,92 %, siendo tanto la Diabetes Mellitus como la infección por Klebsiella pneumoniae factores de riesgo independientes para ello.<sup>6</sup>

La EE causada por Klebsiella sp. se asocia con un peor pronóstico. Zenith H. et. al. describen que el 50% de los ojos que requirieron enucleación o evisceración tenían como agente etiológico Klebsiella sp.<sup>5</sup>

En un estudio prospectivo de 64 pacientes en The Royal Victorian Eye and Ear Hospital observaron que el 78,1% de las EE presentaban factores de riesgo identificables: uso de drogas endovenosas (38,0%), infecciones genitourinarias (12,0%), diabetes mellitus (12,0%), en catéteres (12,0%), u otra fuente de identificación diverso sistémica (26,0%).<sup>7</sup>

Endocarditis infecciosa es otro factor de riesgo importante comúnmente asociada a la EE en los

países occidentales. Varias causas de bacteriemia transitoria, como la colonoscopia también puede conducir a EE.

Los pacientes con EE fúngicas tienen más probabilidades de estar asociado con el uso de la quimioterapia, así como el trasplante de órganos especialmente los trasplantes cardíacos y hepáticos, resultados similares se han reportado con pacientes con trasplante de células madres hematopoyéticas (HSCT) o para cualquier enfermedad maligna hematológica.<sup>4</sup>

### FISIOPATOLOGÍA

La EE resulta generalmente de la propagación vía bacteremia o fungemia al ojo, a través de la irrigación del segmento posterior. El daño tisular generado por las toxinas de dichos microorganismos altera la barrera hematorretinal, permitiendo la difusión de estos por las vías de irrigación del polo posterior, facilitando la proliferación microbiana y provocando reacciones inflamatorias locales. La infección se extiende desde la retina y la coroides a la cavidad vítrea y posteriormente a la cámara anterior.<sup>4</sup>

El ojo derecho es más comúnmente afectado debido probablemente a la ruta más directa de la arteria carótida derecha.

La difusión directa de sitios adyacentes puede ocurrir en casos de infección del SNC, a través del nervio óptico.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diagnóstico de la EE puede ser difícil debido a la variabilidad en los signos y síntomas clínicos. Debido a la progresiva inflamación, los pacientes pueden experimentar disminución de la agudeza visual, que es la razón más común de consulta. Las otras características incluyen inyección conjuntival, dolor, fotofobia, y la presencia de entopsias, ausencia de rojo pupilar, edema corneal, inflamación de la cámara anterior con hipopion (más común en causas bacterianas), presencia de nódulos en el iris, sinequias iridocorneales, flare y Tyndall vítreo. La EE bilateral orienta Mycobacterium tuberculosis. Los hallazgos clínicos en EE pueden subdividirse en tres categorías para ayudar al oftalmólogo para descartar el diagnóstico; los signos positivos, posibles y probables (ver tabla 1).<sup>4</sup>

Positivos	Posibles	Probables
Absceso uveal	Hipopion < 1,5 mm	Inyección conjuntival/ equimosis
Hipopion > 1,5 mm	Opacidad del vítreo	Inflamación de la cámara anterior, sin hipopion
Exudado vítreo Émbolos sépticos arteriales visibles	Retinitis no necrotizante Neuritis óptica	Turbidez vítrea Edema palpebral
Retinitis necrotizante	Hemorragias intraretinales	Fiebre
Hemorragias perivasculares con infiltrado inflamatorio	Rojo pupilar negativo	
Panofalmitis	Escleritis	
Infiltrados o úlceras corneales		

Tabla 1. Signos oculares sugerentes de Endoftalmitis Endógena

## DIAGNÓSTICO

a) Cultivos, aspiración vítrea y vitrectomía diagnóstica  
Para confirmar la presencia de un agente etiológico específico se utiliza la aspiración vítrea y la vitrectomía diagnóstica, seguida de cultivo y examen histológico. La vitrectomía tiene un mayor rendimiento diagnóstico para el cultivo (92%) en comparación con una aspiración vítrea (44%). La necesidad de una vitrectomía diagnóstica depende del criterio médico.

b) PCR

La reacción de polimerasa en cadena (PCR) se perfila como la herramienta de diagnóstico de elección para la identificación de los agentes etiológicos en la EE, ya sea bacteriana o fúngica.<sup>7</sup> Esta herramienta promete ser útil en el manejo de los pacientes con endoftalmitis con cultivo negativo, sin embargo presenta la desventaja de no poder determinar sensibilidad antibiótica.<sup>4</sup>

c) Hemocultivos

Se solicitan para confirmar la presencia de una infección sistémica, son positivos en el 56% de los casos.<sup>3</sup>

d) ECO B y OCT

El apoyo con imágenes de los tejidos oculares es un medio importante para diagnosticar la infección intraocular. La ecografía B-scan del ojo puede detectar la presencia de exudados en la cavidad vítrea, así como abscesos coroideos.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) también se ha utilizado como una técnica de imagen en pacientes con EE donde ayuda en la localización de la patología.<sup>1</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la EE debe incluir tanto un abordaje ocular como sistémico.

a) Los antibióticos/antifúngicos deben ser administrados por vía intravenosa sistémica.

El uso de antibióticos intravítreos son esenciales en el tratamiento de EE bacteriana para alcanzar niveles terapéuticos en el vítreo. El uso de antibióticos intravítreo reduce la tasa de evisceración o enucleación pero no mejora significativamente el pronóstico visual.

b) Vitrectomía temprana, especialmente ante la sospecha de Klebsiella.<sup>4</sup> Los pacientes vitrectomizados presentan mejora en la AV y menor requerimiento de enucleación o evisceración. Presenta una tasa de éxito anatómico del 85% con 80% retenido una visión de FC o mejor después de la cirugía<sup>5</sup>. En la EE bacteriana la vitrectomía se realiza generalmente cuando no hay respuesta a antibióticos intravítreos dentro de las 48 horas o cuando la condición del ojo sigue deteriorándose.

c) Eucleación/Evisceración

La EE fúngica parece estar asociado con un mejor pronóstico en general, con mejor AV, independiente de la modalidad de tratamiento.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

La EE es una patología que presenta un aumento de la incidencia, dado la mayor esperanza de vida, la mayor prevalencia de Diabetes Mellitus y de enfermedades sistémicas. Requiere de un diagnóstico oportuno y manejo adecuado para lograr un mejor pronóstico anatómico y visual. El conocimiento de los factores de riesgo permitiría orientarnos al diagnóstico, y la disponibilidad de cultivos y PCR facilitarían el diagnóstico etiológico precoz. La posibilidad de vitrectomía precoz en aquellos pacientes que no respondan a terapia antibiótica inicial permitiría un manejo idóneo de estos, sin embargo esta alternativa terapéutica sigue quedando a criterio médico.



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Relhan N, Albini T, Flynn H. Treating Endogenous Endophthalmitis: This uncommon but potentially devastating eye infection needs to be diagnosed and managed promptly. Review of Ophthalmology Online, 10/06/2014.
2. Asencio M, Huertas M, Carranza R, Celis J, González F, Tenías JM et al. Endofthalmitis endógenas: revisión de una serie de casos y revaloración de una entidad ocular grave. Rev Chilena Infectol 2013; 30 (5): 516-521.
3. Jackson TL, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis. SurvOphthalmol. 2014 Nov-Dec; 59(6):627-35.
4. Sadiq M, Hassan M, Agarwal A, Sarwar S, Toufeeq S, Soliman M, Hanout M, Sepah Y, Do D, Nguyen Q. Endogenous endophthalmitis: diagnosis, management, and prognosis. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection (2015) 5:32.
5. Wu Z, Chan R, Luk F, . Liu D, Chan C, Lam D, Lai T..Review of Clinical Features, Microbiological Spectrum, and Treatment Outcomes of Endogenous Endophthalmitis over an 8-Year Period. J Ophthalmol. 2012; 2012: 265078.
6. Park IH, Jun CH , Wi JW , Park SY , Lee WS , Jung SI, et al. Prevalence of and risk factors for endogenous endophthalmitis in patients with pyogenic liver abscesses. Korean J Intern Med 2015;30:453-459
7. Connell P, O'Neill E, Fabinyi D, Islam F,Buttery R, McCombe M et al. Endogenous endophthalmitis: 10-year experience at a tertiary referral centre. Eye (Lond). 2011 Jan; 25(1): 66-72.

# ESTADO DEL ARTE EN INJERTOS CORNEALES

Sofía Vásquez H.<sup>1</sup>, Andrés Contreras O.<sup>2</sup>

## RESUMEN

Existen múltiples indicaciones para realizar un injerto corneal. En un comienzo, se realizaron únicamente queratoplastias penetrantes, es decir, injertos de espesor completo. El conocimiento más acabado de la ultraestructura y de la fisiopatología corneal ha conducido a desarrollar injertos lamelares según la capa corneal que se encuentre afectada. Éstas pueden ser queratoplastia anterior lamelar profunda o queratoplastia lamelar endotelial. El éxito de estas últimas técnicas radica en el respeto de las propiedades inmunológicas corneales, lo cual otorga una menor tasa de rechazo al injerto, y a la conservación de la curvatura fisiológica corneal, con obtención de mejores agudezas visuales (AV). Gracias a los avances en estas modalidades quirúrgicas actualmente se investigan propiedades proliferativas del endotelio corneal, incluso en córneas enfermas, debido a la observación de la endotelización de la córnea en desprendimientos de la Descemet o de injertos endoteliales. Las teorías de la repoblación van desde la migración de células endoteliales hasta la proliferación desde nichos celulares en el ángulo iridocorneal. Actualmente se investiga el rol de la vía rho-associatedkinasa en el ciclo celular de las células endoteliales, y de su inhibidor Y-27632, que ha demostrado resultados esperanzadores en el tratamiento de la distrofia endotelial de Fuchs sin necesidad de cirugía.

## EPIDEMIOLOGÍA

Estadísticas de EEUU del año 2012 indican que durante dicho año se realizaron 68.681 injertos corneales, de los cuales 36.716 fueron queratoplastias penetrantes (PKP), 24.277 queratoplastias endoteliales y 1855 queratoplastias lamelares anteriores (DALK). Además exportaron alrededor de 20.000 córneas.<sup>1</sup>

En Chile no existen estadísticas. En efecto, no se dispone de un banco de ojos ni de una lista de espera única de receptores, es decir, un mismo paciente puede estar en varias listas de espera de diversos centros a la vez.

A su vez, la obtención de córneas a través del procuramiento de órganos ha sido históricamente muy baja, lo que obedece a un contexto nacional de escasez de donantes de órganos, muchas veces por la negativa de la familia. Debido a este problema de salud pública, se incorporaron modificaciones

a la ley de trasplantes; una de la más comentada es la de donante universal, que propone que todos somos potenciales donantes a menos que hayamos expresado lo contrario en vida. Sin embargo, el efecto fue opuesto, con una mayor reducción en la tasa de donación. De los 123 procuramientos realizados el 2014 se extrajeron 33 injertos corneales. No se tiene conocimiento respecto al número de córneas obtenidas desde anatomía patológica ni de las importadas desde EEUU, no obstante, se estima que la cifra de injertos anuales a nivel nacional está bajo lo deseado.<sup>2</sup>

## TIPOS DE QUERATOPLASTIA

Las indicaciones de injerto corneal son múltiples. Muchas de ellas se deben a patologías que afectan la córnea en su espesor total o bien a un segmento de ella, como por ejemplo, la distrofia endotelial de

1.- Residente de Oftalmología, Universidad de Chile | 2.- Residente de Oftalmología, Fundación Oftalmológica Los Andes

Fuchs. Es por esto que existen diferentes tipos de injerto según el espesor comprometido:

- Queratoplastia penetrante (Penetrant Keratoplasty, PKP): injerto de espesor completo
- Queratoplastia lamelar: injertos de espesor parcial
  - Queratoplastia lamelar anterior profunda (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, DALK): injerto de aproximadamente 500 um desde epitelio hasta el estroma, excluye Descemet y endotelio
  - Queratoplastia lamelar endotelial:
    - Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK): Injerto desde porción más posterior del estroma hasta el endotelio con aposición al estroma del receptor
    - Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) injerto de endotelio y membrana de Descemet con aposición al estroma del receptor
    - Descemet Membrane Endothelial Transfer (DMET): Inyección del injerto sin aposición de él

La tendencia internacional apunta a un incremento de los injertos a nivel mundial, con un repunte de la queratoplastia endotelial, principalmente del DSAEK. La PKP sigue siendo la más frecuente.<sup>1</sup> En Chile no hay estadísticas respecto a la preferencia de una u otra técnica.

## QUERATOPLASTIA PENETRANTE

En 1905 se realizó la primera PKP a nivel mundial, siendo realizada la primera en Chile por el Dr. Carlos Camino en el hospital San Vicente de Paul en Valparaíso. Es la forma más común de injerto corneal a nivel mundial, con múltiples indicaciones. La trepanación del injerto debe realizarse entre 0,25 a 0,5 mm más grande en diámetro que el receptor. Puede realizarse el corte del injerto y del lecho tanto con trepanador como con el femtosegundo o láser excimer. No existen diferencias al largo plazo que demuestren beneficio de una técnica sobre la otra. Finalmente se sutura con 4 suturas cardinales intraestromales, pudiendo elegirse sutura continua, separada o combinada según la preferencia del cirujano.

Se han descrito múltiples complicaciones, entre ellas el rechazo del injerto. La PKP tiene un éxito del 90% a 5 años en un injerto primario y de 53% en reinjertos. La avascularidad corneal y el privilegio inmunológico explican esta estadística en comparación con otros órganos. Los factores de riesgo de fracaso son los reinjertos, injerto de gran tamaño, el glaucoma, las infecciones, las enfermedades de la superficie ocular y la vascularización corneal.<sup>3</sup>

## QUERATOPLASTIA LAMELAR ANTERIOR (DALK)

En 1950 el Dr. Barraquer realizó la primera DALK con disección manual. Obtuvo malos resultados, con leucomas en la interfase y superficies irregulares. Actualmente existen múltiples avances para mejorar

la disección del injerto, disminuyendo dichas complicaciones y convirtiéndola en la técnica de elección para pacientes jóvenes. La indicación más común es el queratocono y los leucomas corneales.<sup>1,4</sup>

Ofrece como ventaja una menor pérdida de células endoteliales (de un 50% cada 29 años versus 50% cada 10 años en la PKP) y un menor riesgo de rechazo (49 años versus 17,3 años en PKP en curvas predictivas). La AV obtenida varía según la técnica quirúrgica, siendo mejor con técnica de big bubble en comparación a la disección manual. La complicación más común es la perforación de la membrana de Descemet, lo que se soluciona con una conversión a PKP (2,5 a 9,6%).<sup>1</sup>

La técnica de big bubble consiste en la trepanación parcial de la córnea (60 a 80% del espesor) y posterior inyección de 3 ml de aire intraestromal con aguja 27 o 30 G. Se puede observar la formación de una burbuja central y redonda, que corresponde al efecto deseado (80 a 90% de los casos). Posteriormente se realiza una paracentesis con aspiración de humor acuoso, la remoción mecánica del espesor parcial de la córnea dejando una capa pre-burbuja y finalmente se realiza una incisión a la burbuja paralela a la superficie corneal. Luego de esto se instala el botón donante, una vez que ya se ha retirado de éste manualmente la membrana de Descemet y el endotelio.<sup>4</sup>

Tras la masificación de esta técnica quirúrgica, Dua et al observó que existían tres tipos de burbujas: la tipo 1, circunscrita, central, 7 a 8,5 mm de diámetro que comienza desde el centro de la córnea; la tipo 2, que parte desde la periferia hacia el centro con un máximo de 10,5 mm de diámetro; y las mixtas, similares a la tipo 1 con burbujas periféricas. En las tipo 1 era posible desprender la Descemet sin desinflar la burbuja, es decir, la pared posterior de la burbuja contenía una capa adicional a la membrana de Descemet. En las tipo 2 la burbuja se perdía con facilidad, es decir, no se observaba una capa adicional. A la capa observada en las de tipo 1 le llamó capa de Dua, la que actualmente denominan capa estromal pre Descemet. Esta zona tendría diferente resistencia al paso del aire, no obstante, no estaría presente en todas las córneas. Se postula que quizá se debe sólo a la distancia entre los queratocitos más posteriores del estroma respecto a la membrana de Descemet la cual varía entre distintos pacientes.<sup>5</sup>

## DESCEMET STRIPPING AUTOMATED ENDOTHELIAL KERATOPLASTY (DSAEK)

Un tercio de los injertos corneales en Europa y en EEUU son por causa endotelial, principalmente la distrofia endotelial de Fuchs y la queratopatía bulosa pseudofáquica.<sup>1</sup>

Hubo múltiples variantes de injertos laminares endoteliales, con malos resultados visuales debido

a la interfase donante-receptor. Luego de muchos intentos, se incorpora el microquerátomo automatizado por Gorovoy, otorgando el nombre a esta técnica quirúrgica.<sup>6</sup>

La cirugía se inicia con una descemetorhexis a través de una paracentesis. Se prepara el injerto, extrayendo la lámina deseada a través del microquerátomo, y luego se inserta plegado a la cámara anterior. Se despliega inyectando una burbuja en medio del pliegue. Las ventajas del DSAEK frente a la PKP son menos complicaciones de la superficie ocular, menos debilidad estructural, menos astigmatismo inducido y rehabilitación visual más rápida. Las desventajas son que requiere una gran curva de aprendizaje, debe manipularse una burbuja de aire y se debe prevenir la dislocación del injerto.<sup>1</sup> Ésta última varía, según la experiencia de cirujano, entre un 4 a un 50%. Los factores que disminuyen la dislocación son: uso de BSS pre inserción, burbuja en cámara anterior completa, incisiones pequeñas, reducir la interfase fluida y el supino postoperatorio prolongado. El rechazo al año es menor a un 8%.<sup>6,7</sup> La mayoría de los pacientes no alcanza el 20/20 debido a aberraciones de la interfase estromal, pero más del 50% de los casos logra 20/40 o mejor (hipermetropía de 1 o más dioptrías).<sup>8</sup>

## DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY (DMEK)

Es un injerto más delgado que el DSAEK, con menor porción de estroma. Logra mejor agudeza visual, con rehabilitación más rápida y menos rechazo que el DSAEK y PKP. Su éxito visual se basa en que injertos más delgados tienden a mantener la curvatura fisiológica de la córnea. La curva de aprendizaje es técnicamente difícil: la membrana es tan delgada que puede perderse en tubos de glaucoma, en cámara posterior en afáquicos, en grandes pupilas o en defectos iridianos.<sup>1</sup>

No cualquiera puede ser donante para un DMEK. La zona bandeada o amorfa de la membrana de Descemet aumenta con los años, por lo que pacientes menores de 55 años son malos candidatos por mayor fragilidad y mayor fuerza de enrollamiento. Lo ideal son córneas de mayores de 55 años, con grosor de 12 a 14  $\mu\text{m}$ . Esto permite una interfase menor a 1  $\mu\text{m}$  al estroma. Las modalidades de almacenamiento también influyen, como por ejemplo, el medio de Dulbecco facilita la obtención de una porción anterior menos densa y más esponjosa con variaciones en la matriz proteica que le dan propiedades adhesivas al injerto, con mejores resultados. Se debe preparar el injerto previo a la cirugía, pudiendo realizarse a través de peeling, hidrodisección o disección neumática. Se realiza a través de una paracentesis una descemetorhexis y luego se inserta el injerto enrollado a través de un

inyector. Se despliega con la inyección de una burbuja de aire directo dentro del rollo. La complicación más frecuente es el desprendimiento del injerto (4,4 a 74%), el que puede ser detectado con OCT o biomicroscopía y que se trata con la reinyección de una burbuja. Otras complicaciones son la pérdida de células endoteliales por mala manipulación y el rechazo (0,7 a 0,8%).<sup>9</sup>

La incorporación del DMEK otorga una excelente posibilidad para obtener dos injertos a partir de una misma córnea donante, es decir, DMEK y DALK, pudiendo ahorrarse hasta un 47% de córneas donantes con buenos resultados en AV y tasas de rechazo.<sup>10</sup> El menor riesgo de rechazo del DMEK está basado en los principios de la inmunidad corneal. Epitelio, estroma y endotelio son susceptibles al rechazo de forma independiente. Se ha sugerido dos orígenes celulares: del tracto uveal en cámara anterior y a través de vasos intraestromales, lo que explicaría que córneas vascularizadas tienen mayor riesgo de rechazo. Epitelio y estroma presentan aloinmuno-genicidad normal, en tanto que el endotelio posee el privilegio inmune. De todas las capas, el epitelio es muchísimo más antigénico. Por lo tanto, las técnicas endoteliales presentan menor rechazo por la ausencia de epitelio y estroma y la prescindencia de suturas.<sup>11,12</sup>

## DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL TRANSFER (DMET)

Desde el año 2009 hasta el 2012 hubo múltiples reportes de desprendimientos de membrana y fracaso de rebubbling que presentaron recuperación espontánea de la transparencia corneal y repoblación celular. Esto llevó a cuestionarse si es que era realmente necesaria una adherencia completa del DMEK para obtener células compensadas.<sup>13</sup> Es así como surge el DMET: inserción de membrana de Descemet y endotelio sin necesidad de lograr aposición directa ni extensión del injerto contra el estroma del receptor. La técnica quirúrgica es similar al DSAEK y DMEK, diferenciándose en que no se despliega el rollo y que sólo se fija en la incisión con una sutura para asegurar un mínimo contacto.<sup>14,15</sup>

Se postula que la repoblación del endotelio se logra debido a la migración y a la proliferación celular. La primera es espontánea, observada incluso en la cirugía de cataratas donde se provocan accidentalmente desgarros a la membrana de Descemet. También se ha constatado en DSAEK y DMEK que existe migración de endotelio para cubrir defectos estromales y formar una nueva Descemet. Esta repoblación se obtiene predominantemente a partir de células del injerto, pero también del receptor. Existiría proliferación en el ángulo iridocorneal, lo cual se fundamenta en que se ha demostrado la

síntesis de ADN en heridas mecánicas humanas y se ha demostrado la existencia de nichos celulares organizados en la periferia, menos diferenciados y que expresan el marcador Ki67. Esto ha llevado a cuestionarse si es posible que un endotelio enfermo pueda proliferar. Al parecer, la respuesta depende de la patología. La queratopatía bulosa afáquica o pseudofáquica presenta un 100% de células enfermas, lo que se cree que sería la causa de la pobre respuesta al DMET. En tanto, la distrofia endotelial de Fuchs generalmente presenta mosaicismo celular, con buena respuesta al DMET. De hecho, en cultivos celulares se ha observado la proliferación de células endoteliales en ésta última.<sup>15</sup>

### ALTERNATIVAS NO QUIRURGICAS: Y-27632

Las innovaciones científicas apuntan a desmitificar al endotelio como un tejido incapaz de proliferar. Es por esto que se están buscando alternativas no quirúrgicas que involucren vías celulares relacionadas con la proliferación. La vía ROCK (Rho- Associated Kinase) está involucrada en la regulación del citoesqueleto, la migración celular, la proliferación y la apoptosis. La aplicación de un inhibidor selectivo de esta vía, el Y-27632 disminuye la inducción de apoptosis en stem cells y su aplicación tópica en córneas de modelos animales provoca una regeneración del endotelio. Un estudio en 8 ojos humanos, 4 con edema corneal difuso y 4 con edema central por distrofia de Fuchs,

evaluó la aplicación del congelamiento corneal con varilla de acero inoxidable y la consecuente aplicación de Y-27632 6 veces al día por 1 semana. Los pacientes con edema difuso no obtuvieron resultados favorables, en tanto, el segundo grupo obtuvo ¾ de reducción del edema corneal con disminución del grosor corneal central, y visión de 20/20 a la segunda semana de tratamiento hasta completar el seguimiento de 24 meses.<sup>16</sup>

### CONCLUSIONES

La realidad nacional dista de las publicaciones internacionales: en Chile los injertos corneales son escasos. Las causas son múltiples: ausencia de banco de ojos, carencia de políticas públicas que incentiven la donación e importación y la carencia de estadísticas oficiales.

Siempre ante la necesidad de un injerto se debe considerar la fisiopatología corneal para la elección de la técnica correcta. Las más nuevas apuntan a la mantención de la biomecánica corneal y a la mejoría de los resultados refractivos. Incluso la combinación de técnicas podría reducir el requerimiento de donantes. Por último, el hallazgo de la capacidad regenerativa endotelial abre las puertas a nuevas técnicas menos invasivas e incluso médicas a la disfunción endotelial. Los resultados publicados en DMET y en inhibidor de la vía ROCK son prometedores, faltando estudios de mayor volumen que avalen el éxito señalado.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Trends in corneal transplantation: indications and techniques. Patricia A. Ple-Plakon, Roni M. Shtein. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 July; 25(4): 300–305
2. <http://www.minsal.cl/introduccion-trasplantes>
3. Long-term graft survival after, penetrating keratoplasty. Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr. *Ophthalmology* 2003; 110:96–402
4. Big-bubble technique to bare descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. Mohamed Anwar, Klaus Teichman. *J Cataract refract surg* – vol 28, march 2002
5. Human Corneal Anatomy Redefined. A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer). Harminder S. Dua, Lana A. Faraj, Dalia G. Said, Trevor Gray, James Lowe. *Ophthalmology*. 2013 September; 120(9): 1778–1785. Published online 2013 May 25.
6. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. Mark S Gorovoy. *Cornea*. 2006 September; 25(8): 886–889
7. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. Francis W. Price, Jr, Marianne O. Price *J Refract Surg*. 2005 Jul-Aug; 21(4): 339–345.
8. Modeling the effect of forward scatter and aberrations on visual acuity after endothelial keratoplasty. Jay W. McLaren, Sanjay V. Patel. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 August 15; 53(9): 5545–5551. Published online 2012 August 15
9. Optimizing outcoms with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. Philip Steven, Carolin Le Blanc, Kai Velten, Eva



- Lankenau, Marc Krug, Stefan Oelckers, Ludwig M. Heindl, Uta Gehlsen, Gereon Hüttmann, Claus Cursiefen. *JAMA Ophthalmol.* 2013 September; 131(9): 1135–1142.
10. Split cornea transplantation for 2 recipients – review of the first 100 consecutive patients. Ludwig M. Heindl, Stephan Riss, Kathrin Laaser, Bjoern O. Bachmann, Friedrich E. Kruse, Claus Cursiefen. *Am J Ophthalmol.* 2011 October; 152(4): 523–532.e2. Published online 2011 July 2
  11. Immune privilege and immunogenicity resides among layers of the mouse cornea. J. Hori, N. C. Joyce, J. W. Streilein. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 September; 41(10): 3032–3042.
  12. Survival in high-risk eyes of epithelium deprived orthoptic corneal allografts reconstituted in vitro with syngeneic epithelium. Hori J, Streilein JW. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:658–64.
  13. Spontaneous corneal clearance despite graft detachment in descemet membrane. Chandra Balachandran, Lisanne Ham, Christianne A. Verschoor, T. San Ong, Jacqueline van der Wees, Gerrit R. J. Melles. *Am J Ophthalmol.* 2009 August; 148(2): 227–234.e1. Published online 2009 May 13
  14. Patterns of corneal endothelialization and corneal clearance after Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. Dirisamer M, Dapena I, Ham L, et al. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:543– 555.
  15. Descemet membrane endothelial transfer. Fook Chang Lama,b, Marieke Bruinsmaa,c, and Gerrit R.J. Mellea,b. *Curr Op Ophthal* 2014; 25: 353-328
  16. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using rho-associated kinase inhibitor eye drops. Noriko Koizumi, Naoki Okumura, Morio Ueno, Shigeru Kinoshita. *Cornea* 2014 Nov;33 Suppl 11:S25-31

# OLOF<sup>®</sup>

OLOPATADINA / SAVAL

Entre los antialérgicos oculares, Olopatadina es  
**la molécula de mayor uso** en nuestro país<sup>1</sup>

invi<sup>®</sup>mä

Amplía  
el acceso al tratamiento

1.- IMS Health [Chile Nov/2015].

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl) y/o a través de su representante médico.  
Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.

# LEUCOPLAQUIAS CONJUNTIVALES: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y MANEJO

Álvaro Lara D.<sup>1</sup>; Cristian Cumsille U.<sup>2</sup>; Ingrid Muñoz L.<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Revisión de la bibliografía disponible respecto a los tumores conjuntivales de aspecto leucopláquicos.

**Métodos:** Revisión bibliográfica.

**Resultados:** Una extensa variedad de patologías tumorales pueden simular, o presentarse como, una Leucoplaquia. La conjuntiva, única mucosa expuesta (parcialmente) a radiación solar, permite tanto la generación de patologías tumorales, como también un fácil examen en la lámpara de hendidura. El adecuado conocimiento de los principales diagnósticos diferenciales, permiten tomar decisiones terapéuticas certeras y costo/efectivas. Dentro del manejo, existen diversas herramientas, tanto individuales como combinadas, que permiten la conservación de la vida, luego el órgano y, por último, la funcionalidad.

**Conclusiones:** los tratamientos para afrontar los distintos tumores conjuntivales que se presentan como leucoplaquia, dependen principalmente del adecuado reconocimiento por parte del clínico de cada uno de ellos.

**Palabras clave:** leucoplaquia, tumores conjuntivales, carcinoma in situ.

## INTRODUCCION

Las enfermedades de la superficie ocular, y en particular de la conjuntiva, que se presentan como lesión tipo leucoplaquia, representan un amplio espectro de patologías benignas y malignas, ya sean de origen congénito o adquirido.

El diagnóstico diferencial se basa principalmente en la historia del paciente y en las características típicas de cada lesión, por lo que es de vital importancia el conocer adecuadamente la anatomía y los principios del manejo.

## ANATOMIA

La conjuntiva es una membrana mucosa continua que se extiende desde el borde libre palpebral, recubriendo la porción posterior de los párpados y la superficie anterior del bulbo ocular, hasta el limbo esclerocorneal, reflejándose en los fórnix.

Como toda mucosa, se compone de un epitelio y un estroma subyacente. El epitelio posee diferentes características dependiendo la zona que recubre.

Así, el epitelio que recubre los tarsos es de tipo cuboideo, en los fórnixes columnar, y escamoso estratificado a nivel del limbo.

Por su parte el estroma se compone de tejido conectivo fibrovascular de distinto grosor, según localización.

Existen dos estructuras especiales que son de relevancia clínica, La Carúncula, ubicada en canto medial entre puntos lagrimales, compuesta por epitelio pluriestratificado, escamoso no queratinizado, sobre un estroma de fibroblastos, melanocitos, glándulas sebáceas, folículos pilosos y fibras musculares estriadas. Y la Plica Semilunar, ubicada temporal a la anterior, y que representa los vestigios de la membrana nictitans, presente en ojos de animales menos evolucionados.

La conjuntiva presenta una condición sin igual en el cuerpo humano, que es ser la única mucosa expuesta (parcialmente) a la radiación solar, lo que condiciona que sea posible que desarrolle Neoplasias tanto del epitelio como del estroma. La Carúncula, por su condición mixta, puede desarrollar tanto tumores de mucosa, como de piel.

1.- Médico Residente Oftalmología Universidad de Chile, Campus Occidente, Hospital San Juan de Dios.

2.- Médico Oftalmólogo del Hospital San Juan de Dios. | 3 Médico Oftalmólogo del Hospital San Juan de Dios.

## 1. LESIONES CONGENITAS

### A) Dermoides conjuntival

Masa sólida bien definida, blanco-amarillenta que afecta la conjuntiva bulbar, mayormente cerca del limbo inferotemporal. Presenta folículos pilosos finos y se tipifica según su extensión, como sigue:

Tipo 1: traspasa el limbo, 5 mm de diámetro aproximadamente

Tipo 2: más grande, envuelve la totalidad de la córnea, sin comprometer la Descemet

Tipo 3: extenso, compromete córnea, cámara anterior, estroma iridiano

Puede estar asociado o no al Síndrome de Goldenhar, que se presenta con apéndices preauriculares, ausencia de pabellón auricular, coloboma palpebral superior y anomalías vertebrales cervicales.

El manejo consiste principalmente en la observación, pero si la lesión es extensa, se debe proceder a la excisión quirúrgica, ya sea con una Queratoesclerectomía lamelar con parche corneal o con una Queratoplastia lamelar o penetrante, si existe riesgo de ambliopía.

### B) Dermolipoma

Es un tumor congénito, siempre presente al nacimiento, pero que no se manifiesta hasta la adultez, al protruir desde la órbita por el fórnix súperotemporal. De color amarillo pálido, es de consistencia suave, fluctuante y fusiforme. Al contrario de grasa orbitaria protruida, presenta folículos pilosos y no se puede reducir digitalmente.

La mayoría no se trata, pero los que son sintomáticos o por razones cosméticas, se puede realizar una excisión completa a través de acceso fórnix temporal, o sólo la remoción de la porción anterior, similar al manejo de la grasa orbitaria protruida.

### C) Coristoma óseo epibulbar

Comúnmente se presenta como un depósito óseo rígido en la conjuntiva bulbar súperotemporal, que es imperceptible hasta la autopalpación en la pre-pubertad. Su confirmación se realiza con ultrasonido o Tomografía Computada, las que demuestran el componente cálcico. Los que son sintomáticos deben ir a resección completa. Por lo anterior, se debe advertir al paciente y/o los padres de éste, sobre la posibilidad de necesitar una esclerectomía superficial.

### D) Coristoma complejo

Tumor compuesto por una variedad de tejidos, derivados de 2 de 3 de las capas germinales embrionarias: tejido glandular, cartílago, hueso,

anexos dérmicos, etc.

De apariencia clínica variable, puede comprometer un área mayor que sólo la superficie epibulbar, pudiendo crecer circunferencialmente y comprometer el limbo.

Posee una asociación particular con el Nevus Sebáceo de Jadassohn, que incluye la presencia de Nevus sebáceo facial y compromiso neurológico variable: convulsiones, retraso mental, quistes aracnoidales y atrofia cerebral. Las características oftalmológicas de este síndrome incluyen al Coristoma Epibulbar y la presencia de cartílago escleral posterior.

El manejo depende de la extensión de la lesión, que puede ir desde la observación, pasando por la excisión amplia asociada al recubrimiento con injerto de membrana mucosa, hasta la enucleación, si es que existe ambliopía profunda irreversible.

## 2. TUMORES SUPERFICIALES BENIGNOS

### A) Papiloma

Tumor asociado con infección del Virus Papiloma Humano (VPH) subtipos 6, 11, 16 y 18. Se presenta como una fronda fibrovascular rosada, ya sea sésil o pedunculada. En los niños pueden ser pequeños y múltiples, ubicándose en el fórnix inferior. En cambio, en los adultos, suele ser solitario, de mayor tamaño, pudiendo comprometer toda la superficie corneal, simulando un Carcinoma escamoso maligno.

El manejo depende, principalmente en la edad de presentación. Así, en los niños procede la observación, por tratarse principalmente de tumores múltiples, pequeños y sésiles. En cambio, en tumores grandes y sintomáticos, como en los adultos, se debe realizar una excisión, evitando la excesiva manipulación (técnica «no touch»), para evitar la diseminación del VPH por el resto de la superficie ocular. Luego, realizar Crioterapia a la conjuntiva remanente circundante, con objeto de eliminar por completo los residuos de tumor y células infectadas con VPH. El uso de Interferón  $\beta$  2B y Mitomicina C (MMC) tópicos pueden representar una buena alternativa terapéutica. Para los tumores que recurren, se debe utilizar Cimetidina oral y mejorar el estado inmune de los pacientes.

### B) Queratoacantoma

La conjuntiva puede dar lugar a lesiones inflamatorias benignas reactivas que simulan carcinoma, incluyendo la hiperplasia pseudocarcinomatosa y su variante, el queratoacantoma. Por su apariencia gelatinosa o como leucoplaquia, puede simular al carcinoma escamoso, pero su aparición es más rápida.

El manejo es la biopsia excisional completa, por la difícil diferenciación clínica, e incluso histopatológica, con carcinoma.



### C) Disqueratosis Intraepitelial Benigna Hereditaria (DIBH)

Condición endogámica aislada en razas blancas, afroamericana y nativos americanos (Haliwa), de herencia autosómica dominante (AD). Se presenta como placas carnosas bilaterales en la conjuntiva perilimbar temporal o nasal. Lesiones similares se pueden observar en la mucosa oral, lo que hace posible confirmar el diagnóstico observándole la boca al paciente. Puede permanecer relativamente asintomático o producir ojo rojo irritativo severo. Puede comprometer la córnea, sin potencial de malignización.

Las lesiones pequeñas pueden ser manejadas con observación, lubricación y corticoterapia tópica juiciosa. La biopsia excisional con injerto de membrana mucosa se reserva para las lesiones extensas y sintomáticas.

### D) Quiste de Inclusión Epitelial

Pueden ser espontáneos o secundarios a inflamación posterior a trauma quirúrgico o no quirúrgico. Histopatológicamente se trata de una capa de epitelio rellena de fluido claro con detritos celulares. Pueden ser observados o resecados, según el tamaño y su sintomatología.

### E) Dacrioadenoma

Tumor raro, que se presenta como una masa rosada. No se sabe si el origen de la lesión es congénito o adquirido. Aparentemente, proliferaría desde el epitelio al estroma conjuntival, formando lóbulos glandulares similares a la glándula lagrimal.

### F) Placa Queratótica

Masa blanca conjuntival bulbar o limbar que frecuentemente se ubica en la región interpalpebral. Está compuesta por acantosis y parakeratosis con queratinización del epitelio. Muy similar al carcinoma escamoso (leucoplaquia).

### G) Queratosis Actínica

Lesión blanca, usualmente localizada sobre una pingüecula inflamada o un pterigion. Histopatológicamente se presenta como una proliferación del epitelio superficial con queratosis.

Clínicamente se asemeja a un carcinoma de células escamosas de conjuntiva, por lo que el manejo debe ser la biopsia excisional para la certeza diagnóstica.

## 3. TUMORES SUPERFICIALES MALIGNOS

Las neoplasias escamosas pueden ser localizadas

en el epitelio superficial (NIC, displasia o carcinoma in situ) o invadir el estroma (carcinoma escamoso) atravesando la membrana basal epitelial. Las primeras no poseen potencial metastásico, pero las segundas pueden acceder a través de los vasos linfáticos conjuntivales a linfonodos regionales y metastizar.

Está demostrada la relación de los carcinomas escamosos con la infección por VPH, la que es mayor cuando el compromiso es bilateral y en pacientes inmunodeprimidos.

### A) Neoplasia Intraepitelial Conjuntival (NIC)

Lesión carnososa, sésil o mínimamente solevantada, típicamente ubicada en el limbo esclerocorneal interpalpebral (menos frecuente en fórnix), pero que se puede extender de manera variable al epitelio corneal. Presenta hiperqueratosis en la superficie de la lesión, conformando secundariamente una leucoplaquia.

Los niveles de displasia pueden ser categorizadas en leve, moderada o severa.

Los NIC leves (displasia leve) se caracterizan histopatológicamente por un cambio parcial del espesor del epitelio normal por células anormales.

En los NIC severos, el cambio se produce en casi todo el espesor del epitelio y en el carcinoma in situ (CIS) existe compromiso de la totalidad del espesor del epitelio.

Dentro de las presentaciones clínicas, los NIC pueden presentarse como leucoplaquias, lesiones papilomatosas y/o lesiones carnosas de la conjuntiva, pero también pueden comprometer la superficie corneal, configurando la Neoplasia Intraepitelial Conjuntival y Corneal (NICC).

#### • Manejo Quirúrgico:

Cuando las lesiones se presentan en el Limbo, se debe proceder con la técnica «NO Touch».

Primero, se debe realizar una epiteliectomía con alcohol, seguida de una escleroconjuntivectomía lamelar parcial, con resección de márgenes amplios (4-5 mm) del componente tumoral conjuntival. Luego, se debe proceder a una crioterapia a la conjuntiva adyacente bulbar remanente.

Si la lesión compromete el fórnix, se debe realizar la resección amplia local (incluida Tenon), seguida de crioterapia. En ambas se puede asociar el uso de MMC intraoperatorio para la prevención de recurrencias.

#### • Tratamiento Tópico:

La quimioterapia tópica ha demostrado ser tan útil como el manejo quirúrgico, e incluso, debe ser preferida por sobre la cirugía en ciertos casos.



El uso de Mitomicina C (MMC), fármaco citotóxico más ampliamente utilizado a nivel mundial, se ha usado de manera segura y efectiva como tratamiento único de tumores extensos con riesgos altos postoperatorios, o como quimiorreducción previa a la cirugía, o para el tratamiento de recurrencias y tumores residuales postquirúrgicos. El éxito fluctúa entre el 85-100%, con un porcentaje de rebrote de un 17%.

Dentro de las complicaciones posibles asociados

al uso de MMC destacan la aparición de punctata, hiperemia, dolor, alergia, melting corneoescleral, inestabilidad del film lagrimal, pérdida de goblet cells, metaplasia escamosa, depleción de stem cells limbares, entre otras.

Además, puede ser usado con fármacos inmunomoduladores como Interferon  $\alpha$  2B y Ciclosporina A, en especial en pacientes inmunocomprometidos y portadores de infección por VPH.

<b>Semana 1</b>	Biomicroscopía/Fotografía Polo Anterior (ideal) Taponamiento puntos lagrimales MMC 0,04% 1 gota cada 6 horas en ojo afectado
<b>Semana 1</b>	Sin tratamiento
<b>Semana 1</b>	MMC 0,04% 1 gota cada 6 horas en ojo afectado
<b>Semana 1</b>	Sin tratamiento Biomicroscopía/Fotografía Polo Anterior (ideal) Prescribir nuevo ciclo si existe tumor residual Remover puntos lagrimales cuando el tratamiento esté completamente terminado

Tabla 1: Protocolo de uso de MMC en NIC y Carcinoma Escamoso

Por otra parte, el uso de 5-Fluoracilo (5-FU), otro medicamento antimetabolito-antineoplásico, produce menores reacciones adversas que la MMC, pero sus resultados comparativos son más limitados.

El uso de Interferon  $\alpha$  2B produce menores efectos tóxicos sobre la superficie ocular, su uso tópico (1.000.000 UI/ml, 4 veces al día) es bien tolerado, pero el uso subconjuntival (3.000.000 UI/ml, semanalmente) presenta mayores efectos adversos tipo «FLU like», como mialgias, fatiga y fiebre, y deterioro hepático. Los resultados muestran un éxito 96,4%, los que son al menos iguales en efectividad que el tratamiento sólo con cirugía.

#### B) Carcinoma Escamoso

NIC que ha traspasado la membrana basal, invadiendo el estroma y otras estructuras adyacentes. Existe mayor predisposición a que esto ocurra en pacientes inmunodeprimidos y estos, a su vez, presentan mayor riesgo de mortalidad.

Generalmente son más grandes y solevantados que los NIC. Especial consideración revisten las variedades mucoepidermoide y de células fusiformes, las que son mucho más agresivas.

Las metástasis regionales o a distancia son raras,

aun cuando existe invasión de linfáticos y vasculatura.

El manejo es similar a los presentados anteriormente para las NIC, pero se suman la enucleación y exenteración, dependiendo del grado de invasión a estructuras vecinas.

## DISCUSION

Las lesiones conjuntivales no pigmentadas representan para el clínico un verdadero reto diagnóstico, debido a los variados diagnósticos diferenciales posibles, cada uno de ellos con distintos enfrentamientos diagnósticos y terapéuticos. Por lo anterior, es indispensable reconocer las principales etiologías de este tipo de lesiones, para así ofrecer el mejor manejo para cada uno de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 3-24.
2. Huerva V, Ascaso FJ. Conjunctival intraepithelial neoplasia: clinical presentation, diagnosis and treatment possibilities. In: Srivastava S, ed. *Intraepithelial neoplasia*. West Palm Beach, FL: InTech; 2008. Available at: <http://www.intechopen.com/books/intraepithelial-neoplasia/conjunctival-intraepithelialneoplasia-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment-possibilities>. Accessed February 4, 2013.
3. Schechter BA, Koreishi AF, Karp CL, Feuer W. Long-term follow up of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia treated with topical interferon alfa-2b. *Ophthalmology* 2008;115:1291-6.
4. Shields CL, Naseripour M, Shields JA: Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 601-06.
5. Shields CL, Demirci H, Marr BP, et al. Chemoreduction with topical Mytomycin C prior to resection of extensive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 109-13.
6. Shields JA, Shields CL. (2008). *Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors*. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.

# ESTADO DEL ARTE EN OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL DE RETINA

## PRIMERA PARTE: HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Alejandro Salinas Ch., Tomás Rojas V.

### RESUMEN

*En el grupo de la patología vascular, destacan las oclusiones venosas como una de las causas más frecuentes de pérdida de visión. La prevalencia se estima en 1.6% de la población mayor de 48 años, la cual aumenta su frecuencia a medida que la población envejece. Aparentemente esta patología sería el resultado o manifestación de múltiples factores sistémicos con repercusión en los circuitos anatómicos vasculares encargados de la circulación retinal. Las distintas manifestaciones clínicas de esta patología están dadas por el tipo de compromiso vascular, ya sea de rama o central como en el daño por hipoxia producido a los tejidos circundantes. Las complicaciones pueden ser inmediatas, mediatas o tardías requiriendo un asertivo primer examen y múltiples controles posteriores con los métodos de apoyo diagnósticos adecuados. Mediante el presente artículo se pretende revisar la literatura actual respecto a esta patología, realizando una búsqueda actualizada y recordando los datos obtenidos de estudios clásicos.*

### INTRODUCCIÓN

Las Oclusiones venosas retinianas (OVR) son, luego de la Retinopatía Diabética, la enfermedad vascular ocular más frecuente siendo una causa frecuente de pérdida de visión<sup>1</sup>, teniendo un gran impacto en la calidad de vida de los afectados. Existen dos formas de oclusión venosa retinal, la Oclusión de Rama Venosa (ORVR) y la Oclusión de Vena Central de Retina (OVCR), teniendo diferencias tan sustanciales que determinan el pronóstico y evolución tan distinta de ambos cuadros. La patología vascular venosa retinal es conocida desde 1855<sup>2</sup>, existiendo un gran número de publicaciones, sin embargo aún continúa siendo un desafío para el clínico hoy en día.

Se ha estimado que la prevalencia de las OVR en la población mayor de 48 años de edad es de 1.6%, con una incidencia acumulada a 15 años de 1.8% para ORVR y 0.5% para OVCR, aumentando su frecuencia a mayor edad y sin predilección por raza ó sexo<sup>3,4</sup>. De los trabajos publicados hasta la fecha en relación

a OVCR los estudios que más nos han permitido entender la historia natural son los realizados por The Central Vein Occlusion Study Group que realizó el Central Vein Occlusion Study (CVOS)<sup>5</sup> con su primera publicación el año 1993 y que aún sigue siendo la piedra angular en el estudio de la fisiopatología de este cuadro.

### FISIOPATOLOGÍA

La OVCR es el resultado de alteraciones locales y sistémicas, siendo aún desconocida su naturaleza exacta, pudiendo ser el resultado de una combinación de factores vasculares, anatómicos e inflamatorios<sup>6</sup>. El drenaje venoso retinal está garantizado por el sistema Coroideo a través de las venas vorticosas y el Retiniano por la vena central de la retina. Al haber una obstrucción del retorno venoso retinal hay un estancamiento sanguíneo con isquemia que lesiona las células endoteliales capilares habiendo extravasación de los constituyentes sanguíneos y lesión del tejido retinal subyacente determinando la liberación de

diferentes moléculas que van perpetuando el cuadro y determinando la clínica de los pacientes. La vena y arteria central de la retina comparten su adventicia al salir del nervio óptico y pasan por una apertura estrecha en la lámina cribosa, a esto si agregamos otros factores protrombóticos como los cambios en la pared de los vasos causados por la hipertensión arterial, enlentecimiento del flujo sanguíneo en un lumen de menor calibre por arterioesclerosis y cambios en los componentes sanguíneos predisponen en un individuo susceptible a la OVCR<sup>7</sup>. Siendo el sitio anatómico de la obstrucción a nivel de la lámina cribosa o posterior a esta determinando la severidad de las manifestaciones clínicas.

## FACTORES DE RIESGO

En cuanto a la edad más del 50% de las OVR son en mayores de 65 años, pero también pueden suceder en menores de 45 años de edad<sup>6</sup>. Hipertensión arterial, hasta un 48% de las TVR pueden ser atribuida a este cuadro, mientras que a dislipidemia un 20% y a Diabetes Mellitus un 5%<sup>8</sup>. En un trabajo publicado recientemente se determinó que la Diabetes Mellitus cuando ha ejercido daño multisistémico sí sería un factor de riesgo para el desarrollo de OVCR mientras que en diabéticos no complicados no sería un factor de riesgo<sup>9</sup>. La Arterioesclerosis y el tabaquismo también tienen un papel importante como factores de riesgo y dentro de los oculares destacan la Hipermetropía y el glaucoma de ángulo abierto<sup>4</sup>.

El rol de los factores trombofílicos como el Factor V de Leiden, Hiperhomocistinemia, déficit de proteína C ó S es controversial y aún no bien comprendido en OVCR, necesiándose más estudios para lograr dilucidar su rol, sin embargo deben ser estudiados y descartados junto a cuadros inflamatorios oculares especialmente en pacientes jóvenes con OVCR.<sup>10,11,12</sup>

## CLÍNICA

La OVCR se presenta típicamente como un cuadro unilateral de pérdida brusca de visión no dolorosa, al fondo de ojo destacan tortuosidad y dilatación venosa, con hemorragias retinales abundantes, superficiales y profundas en los cuatro cuadrantes. Además se pueden encontrar edema macular, manchas algodinosas y congestión del nervio óptico. Dentro de los exámenes de apoyo diagnóstico destacan la angiografía retinal con fluoresceína en la que podemos encontrar el llene coroideo y arterial normal, retraso del llene venoso con una tinción variable de las venas retinales, filtración vascular variable, áreas de no perfusión y edema macular asociado. En el OCT podemos ver alteración de la anatomía retinal, con áreas hiperreflectivas consistentes con

hemorragias o exudados, podemos detectar edema macular asociado y complicaciones más tardías como la MER, DR y otros.

La angiografía también es importante porque nos permite clasificar la OVCR en No Isquémica ó Isquémica si las áreas de no perfusión retinal son mayores o iguales a 10 diámetros disciales<sup>13</sup>. Esta clasificación es importante para el pronóstico y manejo de los pacientes. Dentro de los hallazgos al examen físico que nos orientan a un pobre resultado visual son la presencia de agudeza visual inicial baja, defecto pupilar aferente relativo presente, neovascularización del segmento anterior y una reducción de la amplitud de la onda b en el electroretinograma<sup>13,14</sup>. Otra situación clínica que se puede dar en los pacientes con OVCR es la dificultad en la clasificación angiográfica, quedando en una condición indeterminada por la gran cantidad de hemorragias que hacen difícil de interpretar el status perfusional del paciente debiendo controlarse periódicamente por el riesgo de complicaciones.

## HISTORIA NATURAL DE LA OVCR

A pesar de que los pacientes muestran un restablecimiento del flujo venoso después de la OVCR por recanalización o por el desarrollo de colaterales en la mayoría de los estudios se evidencia que hay disminución de la agudeza visual<sup>6</sup>, que sin el seguimiento en búsqueda de complicaciones o para un tratamiento adecuado, la pérdida visual puede ser permanente. En el estudio Central Vein Occlusion Study (CVOS) se evidenció la historia natural de los pacientes con OVCR encontrándose los siguientes resultados que continúan siendo un pilar fundamental en el quehacer oftalmológico hoy en día<sup>13</sup>:

- Los pacientes con OVCR No Isquémica que desarrollarán neovascularización iridiana (NVI) y/o neovascularización del ángulo iridocorneal (NVA) serán un 10%, mientras que en los OVCR Isquémica Indeterminada la desarrollarán un 35%.
- De los pacientes catalogados como indeterminados en la evaluación inicial por las abundantes hemorragias presentes en el fondo de ojo, un 83% desarrollaban NVI y/o NVA antes de lograr evaluar el estado perfusional con angiografía retinal.
- 34% de los No isquémicos progresaban a Isquémicos ó desarrollaban NVI/NVA durante los 34 meses de seguimiento, siendo la velocidad de conversión más rápida durante los primeros 4 meses donde lo hacían un 16% de los pacientes y nunca regresaron a la forma No Isquémica.
- Los factores de riesgo más importantes asociados al desarrollo de NVI y/o NVA son mala AV, áreas de no perfusión > 30 DD, tortuosidad venosa moderada

a severa y en un menor grado gran cantidad de hemorragias retinales y duración menor a 1 mes desde el debut de la OVCR.

- El promedio de AV de los pacientes al ingreso fue de 20/80, un 29% tenía AV > 20/40, 43% entre 20/50 y 20/200, y un 28% < 20/200.

- De los pacientes que ingresaban con AV > 20/40 un 65% se mantenían en dicho grupo y el resto perdían AV. De los que ingresaban con AV 20/50 – 20/200 un 44% se mantenían y un 37% finalizaba con AV < 20/200. Mientras que en el grupo de AV < 20/200 un 79% se mantenía igual y sólo un 20% lograba recuperar quedando mayormente entre 20/50 - 20/200.

- El riesgo anual de presentar algún tipo de oclusión vascular retinal en el ojo contralateral es de 0.9% por año.

- Los hallazgos más importantes al examen físico que nos determinan mal pronóstico son la AV inicial < 20/200 y la presencia de DPAR.

- Los pacientes que tenían OVCR Isquémica y desarrollaban NVI respondían bien a panfotocoagulación retinal (PFC) y no se debe realizar de manera profiláctica.

- No se recomendó la Fotocoagulación en grilla macular para tratar el Edema Macular secundario a OVCR porque no aportaba ningún beneficio en el resultado visual de los pacientes.

En general los pacientes con OVCR tienen pérdida de su agudeza visual debido al edema macular secundario, a hemorragia macular y a la no perfusión de los capilares perifoveales en la forma Isquémica. Una de las complicaciones más temidas es el Glaucoma Neovascular que en pacientes con OVCR Isquémica, la incidencia acumulada en un año puede ser hasta de 40%<sup>15</sup>, por lo tanto es importante en este grupo de pacientes Isquémicos hacer un seguimiento periódico y ser minucioso en el examen físico buscando señales de NVI y/o NVA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10):4297–302.
2. Liebreich R. Ophthalmoskopische Notizen: Ueber die Farbe des Augengrundes. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol.* 1855; 1: 333–356.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133–41.
4. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(10):1243–7.
5. The Central Vein Occlusion Study Group. Baseline and early natural history report: the Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:1087–1095.
6. Ehlers J, Fekrat S. Retinal Vein Occlusion: Beyond the Acute Event. *Survey of Ophthalmol.* 2011; 56(4): 281–299.
7. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, et al. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79: 371–422.
8. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(5):692–9.
9. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2013;120(2):362–70.
10. Sofi F, Marcucci R, Bolli P, et al. Low vitamin B6 and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels. *Atherosclerosis.* 2008;198(1):223–7.
11. Glueck CJ, Wang P, Hutchins R, et al. Ocular vascular thrombotic events: central retinal vein and central retinal artery occlusions. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14(3): 286–94.
12. Yap YC, Barampouti F. Central retinal vein occlusion secondary to protein S deficiency. *Ann Ophthalmol (Skokie).* 2007;39:343–4.
13. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):486–91.
14. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24(4):493–519.
15. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion—III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1983;90(5):488–506.



# Ciprodex®

CIPROFLOXACINO - DEXAMETASONA

UN PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN **SAVAL**<sup>1,2</sup>

## Disponible en suspensión y ungüento oftálmico




1.- Arch Ch Oft 1995, 52(2):147-152. | 2.- Arch Ch Oft 2007, 64(1,2):89-95

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl) y/o a través de su representante médico. Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.



# LOS ANTI-VEGF Y SU APLICACIÓN EN PATOLOGÍAS OCULARES

Ricardo Agurto R.

## RESUMEN

*Durante los últimos 15 años hemos podido asistir a la aplicación clínica masiva de fármacos anti-VEGF, lo que ha permitido superar con creces los beneficios históricamente obtenidos en patologías de alto compromiso de la calidad de vida de nuestros pacientes. Como ha ocurrido en el desarrollo de otros medicamentos, existió un boom inicial en que el uso off label justificó tratamientos en las más diversas situaciones, sin embargo la realización de estudios multicéntricos aleatorizados ha sentado claramente las estrategias y los beneficios que podemos obtener cuando empleamos estos fármacos intravítreos. El presente artículo analiza la evidencia científica disponible para justificar el uso de anti-VEGF en edema macular diabético, DMRE húmeda, oclusiones vasculares y MNV miópica, tratando de enfatizar la búsqueda del mejor equilibrio costo-beneficio de la terapia. Es claro para el autor que nuevos estudios y fármacos modificarán este panorama, pero hasta entonces, sólo la evidencia científica sólida deberá ser la piedra angular que guíe nuestro enfrentamiento terapéutico.*

## INTRODUCCION

Existen múltiples enfermedades retinales cuyas diversas causas se manifiestan en un restringido número de signos y síntomas que terminan siendo comunes. El desarrollo de los fenómenos propios de la neovascularización retinal y del incremento de la permeabilidad capilar terminan siendo la vía final común de varias patologías, y por consecuencia transformándose en las principales causas de pérdida visual a nivel global.

El fenómeno de isquemia retinal relativa, desencadena fenómenos compensatorios cuya respuesta resulta mediada por un sinnúmero de factores, de los cuales el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) termina siendo el más reconocido. Esta compensación anómala provoca consecuencias indeseadas, tales como edema retinal, hemorragias, neovascularización, tracción retinal, fibrosis, etc. que terminan siendo finalmente las responsables del deterioro funcional del paciente

Es en este contexto que el estudio, y posterior desarrollo de los anti-VEGF, determinó cambios

radicales en la conducta a seguir para el manejo de enfermedades, tales como neovascularización coroidea (MNV) relacionada a la edad, edema macular diabético, oclusiones venosas, MNV asociada a miopía, Retinopatía del Prematuro y un largo etcétera. pasando de una terapia ablativa con importante compromiso anatómico como el LASER, cuyo único fin era, en lo posible, evitar mayor deterioro de la funcionalidad; a una terapia que no sólo compromete escasamente la arquitectura retinal sino que en muchos casos permite mejorar la visión del paciente afectado

## HISTORIA

Desde el Factor X hasta la “vacuna contra la diabetes”. El VEGF fue descrito hace varios años, ya en el año 1948 Michaelson<sup>1</sup> acuñó la hipótesis de un factor difusible, cuya producción se estimulaba con la hipoxia, y que provocaba la neovascularización de iris y retina que se encontraba asociada a diversas patologías isquémicas, por otro lado, décadas mas tarde, en 1983 Dvorack y Senger<sup>2</sup> publicaron

la existencia de un factor que incrementaba la permeabilidad vascular, nombrándolo como Factor de Permeabilidad Derivado del Endotelio (PEDF)

En 1989 Ferrara y cols<sup>3</sup> lograron aislar una molécula que a su vez estimulaba poderosamente la neovascularización por lo que fue denominada VEGF y coincidía con el PEDF pues correspondía a la misma molécula. Quedó demostrado que el desarrollo tumoral estaba estrechamente ligado a los mayores niveles de esta molécula, que estimulaba el necesario soporte vascular

En 1993, Ferrara y su equipo, bajo el alero de Genentech, produjo un anticuerpo monoclonal que ligaba específicamente la proteína VEGF previniendo el crecimiento de neovasos, constituyéndose en el primer inhibidor de la actividad de la molécula mencionada. Esto desencadenó una frenética carrera con el fin de obtener autorización de las agencias regulatorias para el uso clínico de esta nueva arma terapéutica, la que se vió coronada el 2004, cuando la FDA aprobó el Bevacizumab asociado al 5 FU como parte de la quimioterapia de primera línea en el Ca Colo-Rectal, desde allí fueron estableciéndose sucesivos hitos, como:

2004 FDA aprueba el uso de Pegaptanib (Macugen) en el tratamiento de la DMRE

2006 FDA aprueba uso de Bevacizumab (Avastin) en Ca Colo-Rectal metastásico y en Ca pulmón no-células pequeñas

2006 FDA aprueba el uso de Ranibizumab (Lucentis) para el tratamiento de la DMRE, apoyada en los resultados de MARINA y ANCHOR

2009 FDA aprueba uso de Bevacizumab en carcinoma renal metastásico

2010 FDA retira la aprobación de uso de Avastin en el Ca de mama metastásico

Dados los promisorios resultados del Avastin en el manejo de patologías retinales isquémicas, se produjo una verdadera explosión en el uso de esta droga, incluso llegó a hablarse de la "vacuna contra la diabetes" como estrategia de marketing. Sin embargo no había un sustento científico apropiado que lo respaldara y no tardaron en aparecer una serie de reportes que hablaban de complicaciones oculares severas, así como también de indicaciones de uso a lo menos discutibles, este escenario determinó que el 2011 el laboratorio Roche, productor del Avastin, emitieran una advertencia respecto de uso off-label de Avastin en inyecciones intravítreas, y desligando explícitamente la responsabilidad médico-legal en el médico que realiza el procedimiento.

En 2011 FDA aprueba el uso VEGF Trap o Aflibercept (Eylia) en DMRE, apoyado en los resultados de VIEW La aparición de estos nuevos actores distribuidos por

las casas farmacéuticas, llevó al desarrollo de una variedad de estudios prospectivos, multicéntricos y randomizados con el fin de implementar la aprobación de uso de estas drogas en nuevas indicaciones distintas de la DMRE. A su vez, el afán de hacer más accesible económicamente a la población, una terapia eficaz en el manejo de las patologías maculares, estimuló al trabajo colaborativo de muchos clínicos para realizar estudios que sustentaran el uso de Avastin al compararlos en forma prospectiva con las drogas aprobadas por las agencias regulatorias (CATT, IVAN, BOLT).

En este contexto histórico es que se revisará el uso de los anti-VEGF disponibles en nuestra práctica habitual, en las patologías retinales más frecuentes

## CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTI-VEGF

Pegaptanib (Macugen, PFIZER)

Aptámero, oligonucleótido de RNA, con peso molecular de 50 kD con alta afinidad y especificidad para ligarse a proteínas, cuya molécula objetivo es el VEGF 165 extracelular, inhibiendo su actividad de forma específica, al bloquear exclusivamente esta isoforma tiene una eficacia limitada, pero a la inversa su alta especificidad reduciría potenciales efectos sistémicos<sup>14</sup>.

Ranibizumab (Lucentis, NOVARTIS)

Molécula quimérica de 48 kD, derivada de un anticuerpo murino humanizado, la forma original del anticuerpo murino contra VEGF humano es el bevacizumab, una sección del mismo, el dominio de unión al antígeno o rhuFab, es el Ranibizumab, siendo capaz de bloquear de forma prolongada todas las isoformas del VEGF con una afinidad 10 veces superior a la molécula madre y que al carecer del fragmento Fc de la IgG de origen, no sería captada por receptores de superficie de la membrana celular, lo que impediría su traslado al espacio extracelular y por ende, limitaría su paso al torrente sanguíneo reduciendo su vida media sistémica<sup>5</sup>.

Aflibercept (Eylia. BAYER)

Proteína de fusión quimérica, de PM 97-115 kD que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 de VEGF humano, fusionados con la porción Fc de IgG1 humana, producidos mediante tecnología de DNA recombinante, actuando como receptor señuelo que secuestra el VEGF-A y además bloquea factor crecimiento placentario (PlGF) con mayor afinidad que sus receptores naturales. Se estima que el PlGF puede actuar sinérgicamente con VEGF en el proceso de estimulación de neovascularización

e incremento de la permeabilidad, por lo que el bloqueo simultáneo tendría una eventual potencia y duración superior en los efectos, lo que permitiría un uso más distanciado en el tiempo de la droga.<sup>6</sup>

#### Bevacizumab (Avastin, ROCHE)

Anticuerpo monoclonal murino humanizado recombinante, con peso molecular de 149 kD que se une selectivamente al VEGF, neutralizando su actividad biológica, al inhibir la activación de los receptores ubicados en la superficie de las células endoteliales. Se desarrolló inicialmente por Genentech con el fin de reducir la vascularización de tumores, lo que a su vez inhibe el crecimiento tumoral en diversos tipos de cáncer humano (colon, mama, páncreas y próstata). Dado su uso sistémico inicial, por ende con inhibición generalizada del VEGF, tiene una tasa no despreciable de eventos tromboembólicos<sup>7</sup>. Su uso intraocular es posterior, aunque no autorizado por el fabricante, con resultados satisfactorios y un perfil de seguridad aceptable<sup>8</sup>

A continuación analizaremos las patologías más frecuentes en que utilizamos los anti-VEGF como arma terapéutica

### EDEMA MACULAR DIABÉTICO

De acuerdo a datos manejados por la OMS, el número de pacientes diabéticos al año 2014 alcanzó un total de 422 millones de personas, siendo su prevalencia aproximada de 8.5%, la que ha crecido mayormente en países de medianos y bajos ingresos. En relación a sus complicaciones microvasculares, podemos afirmar que la Retinopatía Diabética es la principal causa de discapacidad visual entre los 20 y 70 años a nivel mundial<sup>9</sup>.

Sucintamente revisaremos la fisiopatología de esta complicación, vemos que la oclusión capilar asociada a la retinopatía, es responsable de una isquemia retinal lenta y progresiva, el VEGF producido primariamente desde pericitos, células ganglionares, células del epitelio pigmentario retinal y células de Muller, comienza a elevar sus niveles intraoculares, que asociado a otros mediadores, estimula la angiogénesis e incrementa la permeabilidad vascular, es este quiebre de la barrera hemato-retinal lo que finalmente determina la acumulación de fluido y con ello el desarrollo del Edema Macular Diabético.

En relación a Avastin, podemos comentar que no hay grandes estudios multicéntricos que avalen su uso como terapia primaria, pero existe una enorme cantidad de literatura relacionada a estudios comparativos más pequeños o series de casos que demuestran beneficios funcionales y en menor grado anatómicos, al compararlo contra el LASER

selectivo macular, sin embargo la permanencia de estos beneficios exige una terapia sostenida a largo plazo<sup>10</sup>.

Dentro de los estudios mencionados, cabe reseñar al estudio BOLT<sup>11</sup>, que en el curso de 2 años asignó aleatoriamente, a una cohorte de 80 pacientes con edema macular diabético tratamiento con inyecciones intravítreas de Avastin vs LASER macular. Los resultados mostraron que a dos años los pacientes inyectados tuvieron una mejoría media de visión de 8.6 letras vs una pérdida de 0.5 letras de los tratados con LASER, alcanzando una agudeza visual promedio de 20/50 los inyectados vs 20/80 (p: 0.005). En cuanto a la reducción promedio de grosor macular central, ésta fue de 146 um para Avastin vs 118 um para LASER. En promedio se administraron 13 [4 el segundo año] inyecciones de Avastin en dos años y 4 terapias LASER en el mismo tiempo.

Respecto de Lucentis, su uso en EMCS fue aprobado por la FDA tras la entrega de los resultados de los estudios RISE y RIDE<sup>12</sup>, los cuales compararon en forma prospectiva las dosis de 0.3 y 0.5 mg de Lucentis intravítreo mensuales contra placebo, usando el laser macular como terapia de rescate. Datos interesantes de estos estudios fueron que establecieron en edema macular diabético, que la dosis de 0.30 mg era equivalente en cuanto a efectividad a la de 0.50 mg y con un perfil de seguridad estable, lo que motivó a esta dosis como la aceptada para tratamiento y que fue utilizada posteriormente en los estudios del DRCR.net. Y además establece que los mejores resultados se asocian a tratamiento continuo desde el inicio del tratamiento.

En Inglaterra la aprobación de su uso, surgió a partir de los estudios revisados por el "National Institute for Health and Care Excellence", de los cuales se destaca el estudio RESTORE<sup>13</sup> el que comparó la monoterapia de Lucentis 0.5 mg vs Lucentis 0.5 mg + laser vs laser solo, estableciendo que Lucentis obtiene mejoría de AV como monoterapia (6.8 letras) o asociado a laser (6.4 letras) significativa al compararse contra laser solo (0.9 letras), que dicha ganancia se asocia a mejoría anatómica, que tras las primeras 3 dosis de carga suele alcanzarse la máxima mejoría de AV y que ésta puede mantenerse a lo largo de un año con estrategia PRN. Mitchell demuestra en la extensión a tres años del mismo estudio que la mejoría obtenida se mantiene aún con régimen PRN y que hasta un 20% de los pacientes tratados regularmente el primer año no requirieron inyecciones posteriores<sup>14</sup>.

Otro estudio tomado en cuenta para aprobar su uso en EM diabético fue el DRCR.net protocolo i<sup>15</sup>, que comparó Lucentis 0.5 mg + laser inmediato vs Lucentis 0.5 mg + laser diferido (>24 sem) vs laser

inmediato vs Triamcinolona 4.0 mg + láser inmediato. Sus resultados mostraron similar mejoría de AV en los grupos de Lucentis y láser inmediato o diferido, y siempre superiores a láser solo, respecto de Triamcinolona se demostró que en el subgrupo pseudofáquico, los resultados de AV son comparables a los obtenidos en los grupos de Lucentis con el riesgo significativo de incremento de la presión intraocular.

En relación a Eyllia, su uso para EM diabético se justificó sobre la base del estudio DA VINCI<sup>16</sup>, el cual comparó diferentes dosis y estrategias de uso de Eyllia (dosis fijas vs PRN) contra láser. Obviamente los mejores resultados visuales se obtuvieron en los regímenes fijos, sin embargo no hay una diferencia significativa entre la ganancia obtenida por las dosis fijas vs la estrategia de 3 dosis de carga de 2.0 mg seguida de dosis PRN (11.4 letras vs 10.3). Y claramente hay una ventaja significativa respecto del láser (2.5 letras). Lo mismo se observa en los resultados anatómicos.

Esto dió pie para estimular el uso de Aflibercept espaciando las dosis de refuerzo PRN, buscando disminuir la cantidad de dosis totales inyectadas, los estudios VIVID y VISTA<sup>17</sup> trataron de responder estas interrogantes. Básicamente se aleatorizó pacientes a recibir 2 mg cada 4 sem vs 2 mg cada 8 sem (tras dosis de carga cada 4 sem) vs láser. Los resultados demostraron que las ganancias promedio de AV alcanzaron a 10.5-12.5 letras para 4 sem, a 10.7 letras para 8 sem y 0.2-1.2 letras para láser. La reducción de grosor macular también favoreció ampliamente el tratamiento intravítreo, pero el régimen cada 8 sem muestra un efecto sierra de pérdida de la efectividad al espaciar la dosis (ns). Finalmente la cantidad de inyecciones fueron 11.8 para el régimen cada 4 sem, 8.4 inyecciones para cada 8 sem y 2.1 tratamientos para el láser.

En virtud de lo anterior la recomendación para Inglaterra mediante su agencia NICE fue 2 mg de Eyllia mensuales por 5 dosis, luego espaciar cada 2 meses hasta el año y a partir del 2do año comenzar PRN

Para EEUU, el protocolo t del DRCR.net llegó a zanjar el manejo de los pacientes con edema macular diabético al comparar los 3 anti-VEGF mencionados, tras dos años de seguimiento de 660 pacientes, se utilizó dosis de carga con 2.0 mg de Eyllia, 1,25 mg de Avastin y 0.30 mg de Lucentis, para luego continuar con dosis PRN, y en caso de persistir edema macular se aplicaba láser de rescate. En promedio se aplicaron 15 inyecciones de Eyllia, 16 de Avastin y 15 de Lucentis y se requirieron sesiones de láser en 41%, 64% y 52% respectivamente. En aquellos pacientes con peor AV (20/50 a 20/320) Eyllia logra mejoría promedio de 18.1 letras, Avastin 13.3 letras y Lucentis 16.1 letras (ns para Aflibercept vs Ranibizumab, p: 0.02 con Bevacizumab). Sin embargo en los pacientes

con mejor AV (20/32 a 20/40), las mejorías de AV promedio fueron 7.8, 6.8 y 8.6 letras respectivamente (ns). En cuanto a los eventos adversos APTC hubo 5% para Eyllia, 8% con Avastin y 12% para Lucentis. En conclusión, la recomendación general (AAO 2015) es que en portadores de EMCS se utilice dosis de carga y luego PRN, en aquellos pacientes con mejor AV por costos Avastin es la elección, en aquellos con peor AV (20/50 a 20/320) la diferencia que favorece a Eyllia el primer año se diluye el segundo pudiendo usarse a largo plazo Eyllia o Lucentis. Cabe hacer la salvedad que la dosis de Lucentis usada es de 0.30 mg y se especula que si se hubiere usado la dosis aceptada en Europa (0.05 mg) eventualmente la efectividad hubiese sido superior pero también pudiera ocurrir los mismo con los eventos adversos.

Cabe mencionar como medicamentos intravítreo el uso de corticoides de depósito intravítreo tales como OZURDEX o ILUVIEN, en el manejo de pacientes con edema macular diabético. El estudio MEAD comparó satisfactoriamente la respuesta funcional y anatómica de Ozurdex vs láser, con una relativa baja incidencia de glaucoma y catarata, sin embargo estudios posteriores como el BEVORDEX (19) que lo comparan contra Bevacizumab, refieren que si bien logra resultados similares al anti-VEGF, los sometidos a corticoides tienen mayor porcentaje de pérdida visual y esto se asociaría al desarrollo de catarata.

Por lo expuesto, una recomendación general es que tanto en Europa y EEUU la elección primera para el tratamiento del edema macular diabético con los anti-VEGF intravítreos, en aquellos pacientes pseudofáquicos sin riesgo de glaucoma o bien resistentes a los anti-VEGF podría considerarse el uso de esteroides intravítreos de depósito.

## DEGENERACION MACULAR RELACIONADA A LA EDAD

La DMRE es una de las principales causas de pérdida visual en mayores de 60 años, en Chile datos del INE indican que el 2015 habían 2.679.910 de personas sobre esta edad, y se estima que el 2020 habrá 3.271.990, no existe data nacional para prevalencia pero estudios europeos y de América del Norte, cifran la prevalencia entre 1 a 3% de los mayores de 60 años, incrementándose progresivamente hasta un 12.16% en mayores de 80 años, de ellos aproximadamente el 10-12% de los portadores de esta presentan la forma húmeda de la enfermedad que es la culpable de neovascularización coroidea, edema retinal y consiguiente pérdida visual severa.

Los primeros tratamientos (láser, terapia fotodinámica con Verteporfina) buscaron evitar una mayor pérdida visual, pero igual muchas veces el remedio sólo

permitía enlentecer la velocidad de deterioro. Este dantesco panorama se modificó con el inicio de la utilización de los anti VEGF

El primero de ellos fue Pegabtanib (MACUGEN) que usado intravítreo mensual en dosis de 0.30 mg lograba una menor pérdida visual severa y esto se mantenía por dos años de uso, el estudio VISION permitió su aprobación por la FDA al demostrarlo efectivo contra placebo.

Contemporáneo al Macugen, se aprobaba el Avastin para el tratamiento de cáncer de colon metastásico y se realiza la observación que su uso sistémico beneficiaba secundariamente a portadores de degeneración macular<sup>8</sup>, posteriormente el uso off-label intravítreo de Avastin tuvo un crecimiento explosivo, avalado más bien por datos clínicos derivados de series pequeñas o reportes de casos hasta la publicación de los estudios CATT e IVAN

El estudio CATT<sup>21</sup> comparó inyección mensual fija y PRN de Avastin y Lucentis. Demostrando al año que Avastin PRN obtenía ganancia de 5.9 letras vs Lucentis mensual que ganaba 8.5 letras, por lo que obtenía criterios de no-inferioridad para lo cual se diseñó en estudio. Hubo iguales tasas de eventos adversos pero los pacientes tratados con Avastin tuvieron mayor número de hospitalizaciones no relacionadas. Donde sí hubo diferencia clínicamente significativa fue en la reducción de grosor macular que claramente favoreció a Lucentis, sustentado eso sí en una mayor incidencia de atrofia geográfica.

El estudio IVAN<sup>22</sup>, se puede considerar el espejo inglés del CATT, avalado por NHS, comparó similares regímenes de tratamiento que el anterior y también fue diseñado con el objetivo de demostrar no inferioridad, demostrando que Avastin independiente del régimen continuo o PRN, no era inferior a Lucentis en términos de resultados de AV, aunque cabe señalar una menor ganancia de letras en tratamiento discontinuo que resulta ser no significativa. Así como tampoco hubo mayor cantidad de eventos adversos por causa trombo-embólica o falla cardíaca. Sin embargo curiosamente la tasa de mortalidad fue superior con tratamiento discontinuo independiente de la droga usada, se especula una causalidad autoinmune.

En relación a Lucentis, tras los estudios MARINA y ANCHOR, el 2006 la FDA aprueba su uso comercial en pacientes portadores de membrana neovascular secundaria a DMRE. EL estudio ANCHOR<sup>23</sup> tuvo como objetivo las MNVs tipo clásico comparando el tratamiento intravítreo mensual con Lucentis 0.3 mg vs Lucentis 0.5 mg vs Terapia fotodinámica (PDT), los resultados fueron impresionantes pues no sólo evitó la pérdida visual severa en un 95% de los casos vs 65% de PDT, sino que además la AV promedio fue una ganancia de 7 letras vs una pérdida

de 10.4 letras. Inclusive un 40% de los tratados con Lucentis mejoraron en más de 15 letras su visión y sólo un 5.6% en PDT.

El estudio MARINA<sup>24</sup> se estructuró de modo similar al anterior, sólo que su foco estaba en las MNVs mínimamente clásicas u ocultas. En estos casos Lucentis evitó en un 95% de los casos la pérdida visual severa vs 62% de PDT, mejoría de mas de 15 letras se obtuvo en 24-33% de los inyectados vs 5 % de los tratados con PDT, obteniéndose una ganancia de AV promedio de 7 letras en contraste con una pérdida promedio de 10.4 letras con PDT a los 2 años.

Si bien los resultados fueron muy alentadores, el tratamiento era de largo aliento, con un alto costo económico y con la penosa evidencia que la suspensión de la inyección intravítrea era seguida por una irremediable pérdida de lo ganado. Esto llevó a generar estudios que buscaban reducir el número de dosis a inyectar preservando los buenos resultados de la dosis continua. Con este objetivo en mente se desarrolla el estudio PIER<sup>25</sup> el cual comparaba placebo vs Lucentis 0.30 mg continuo vs Lucentis 0.50 mg en dosis de carga y luego cuatrimestralmente, al cabo de los dos años se rescataban a dosis mensual. Sin embargo a los dos años se observa declinación progresiva de AV en el grupo cuatrimestral. Otro dato interesante de este estudio, es que el uso de Lucentis mensual de rescate en pacientes que no han recibido terapia hasta por 14 meses, igual es efectivo en mejoría de AV . El estudio EXCITE<sup>26</sup> comparó directamente Lucentis 0.30 mg mensual vs Lucentis con dosis de carga y luego cada 4 meses (0.3 mg y 0.50 mg), la ganancia de visión fue 8.3 letras, 4.9 letras y 3.8 letras respectivamente, observándose claramente un efecto sierra en la curva de cambio del grosor macular central en las dosis cuatrimestrales. Es decir espaciar las dosis es mejor que placebo pero peor que dosis fijas mensuales.

Desde entonces los diversos estudios han buscado reducir la cantidad de inyecciones intravítreas a usar (PRONTO, SUSTAIN) siendo lo llamativo en cada caso los criterios de retratamiento que indiquen la inyección PRN tras una dosis de carga de 3 inyecciones, concluyéndose que un aumento del grosor macular central, deterioro de AV en más de 5 letras, o evidencias de actividad por hemorragias o líquido sub-retinal, como los más aceptados. Cabe mencionar el estudio HARBOR<sup>27</sup>, que compara regímenes de 0.50 mg de Lucentis vs 2.0 mg en forma fija mensual y PRN tras dosis de carga, al cabo de 12 meses la dosis 0.5 mg PRN lograba ganancia de AV 8.2 letras vs 0.5 mg mensual que lograba 10.1 letras de ganancia (ns), reduciendo las inyecciones a 7.7 vs 11.3.

En relación a Eylia, la aprobación se obtuvo a partir



del año 2011, con los estudios VIEW 1 y 2<sup>28</sup>, el aporte que haría el Aflibercept al bloquear el receptor de PlGF, es que tendría una potencia superior permitiendo usarlo cada 6-8 semanas tras una dosis de carga. El VIEW 1 y 2 comparó Eylia en dosis 0.50 mg mensual vs Eylia 2.0 mg mensual vs Eylia 2.0 mg bimensual tras dosis de carga vs Lucentis 0.50 mg mensual. Todos los regímenes tuvieron al menos 95% de pacientes tenían pérdida inferior a 15 letras al año de estudio comparado con el 94.4% de Lucentis (ns), del mismo modo las ganancias promedio de AV al año oscilaron entre 8.3 a 9.3 letras en Eylia vs 8.7 para Lucentis en los resultados integrados, con efectos adversos locales y sistémicos equivalentes en todos los grupos. El número de inyecciones logró reducirse de 12 en regímenes mensuales a 7.5 en régimen bimensual. Sin embargo durante el segundo año al pasar todos los grupos a PRN, se nota una reducción de la AV respecto del primer año aunque no significativa, usando 4.1 a 4.7 nuevas inyecciones.

Estos resultados han sido más alentadores, sin embargo esta estrategia reactiva implica un importante consumo de tiempo y exámenes mensuales, que son poco aplicables a la práctica diaria en el "mundo real", por ello es que ya se están explorando estrategias más proactivas o "treat and extend"<sup>29</sup> en las cuales tras una dosis de carga, se va espaciando el momento de una nueva inyección progresivamente, de modo de tener siempre una dosis de actividad de la droga y no llegar tarde en caso de reactivación.

Finalmente se están desarrollando nuevas moléculas que pudieran mejorar los resultados de los estudios mencionados, tales como FOVISTA, ABICIPAR PEGOL y otros tantos, ya sea de uso intravítreo, sistémico o tópico por lo que debemos entender lo mencionado como una realidad sujeta a los cambios en no muy largo plazo

## OCLUSION VENOSA RETINAL

Las oclusiones venosas retinales, son la segunda enfermedad vascular después de la Retinopatía Diabética, patología que afecta principalmente a mayores de 50 años, se relaciona a factores de riesgo cardiovascular tales como HTA, aterosclerosis, enfermedad coronaria. Según el estudio Beaver Dam, la incidencia a los 15 años, fue de 0.5% para oclusión venosa central de la retina y de 1.8% en oclusión de rama, analizado por grupo etario varía de 0.5% en los menores de 60 años, incrementándose hasta el 4.5% en mayores de 80 años<sup>30</sup>. La bilateralidad se observa 10-15% de los pacientes.

La génesis es multifactorial e incluye estrechamiento de la vena retinal por presiones externas, enfermedad primaria de la pared venosa o trastornos hemodinámicos. Independiente del tipo de oclusión, sus

problemas derivan del desarrollo de nuevos vasos o bien del edema macular secundario. Es claro que el principal factor predictor del resultado funcional de esta patología es la AV de inicio.

Los estudios Central Vein Occlusion Study Group y Branch Vein Occlusion Study Group en la década del 80, sentaron las bases del tratamiento láser en las oclusiones venosas. Para las de rama se estableció el beneficio de la fotocoagulación en rejilla para el edema macular, y la extensión de ésta a zonas isquémicas, en caso de edema macular refractario o la presencia de neovasos. Para los casos de vena central, quedó demostrado que la rejilla macular no es útil para el manejo del edema macular, y si estaría la panfotocoagulación indicada en casos de aparición de neovasos o rubeosis iridis.

La aparición de los anti VEGF cambió el paradigma, al igual que en los tópicos previamente tratados.

En el caso de Lucentis, la aprobación de uso vino de la mano con la entrega de los resultados de los estudios BRAVO y CRUISE. En el estudio BRAVO<sup>31</sup> para la oclusión de rama venosa se comparó Lucentis mensual 0.3 mg vs Lucentis mensual 0.5 mg vs placebo durante los primeros seis meses y luego seguir con dosis PRN dictada por AV menor a 20/40 o grosor macular superior a 250  $\mu$ m. Se obtiene una ganancia de 16.6 y 18.3 letras respectivamente vs 7.3 letras de placebo, hubo hasta un 60% de los pacientes tratados que ganaron más de 15 letras vs 29% de placebo. Todo ello acompañado de mejoría anatómica. Seguidos al año hubo un promedio de 8.9 vs 8.8 vs 6 placebo + 3.8 inyecciones tras el switch. La mejoría se mantiene sostenidamente al año, incluso para los que inician placebo y luego hacen el switch a PRN.

En el caso de Oclusión venosa central, el estudio CRUISE<sup>32</sup> buscó con el mismo diseño verificar la utilidad de Lucentis, a los seis meses la ganancia promedio fue 12.7 letras para dosis 0.30 mg mensual, 14.9 letras para 0.5 mg mensual y sólo 0.8 letras para placebo. Hasta un 46% de los pacientes ganó más de 15 letras vs 17% de los placebo que posteriormente hicieron switch a Lucentis. Al año (usando estrategia PRN) la mejoría de AV fue un poco menor pero sostenida, aún para los que partieron con placebo. El promedio de inyecciones usadas durante un año fueron 9.9 vs 9.6 vs 6 placebo + 4,2 inyecciones post switch.

Se siguió a ambos grupos de pacientes en forma extendida siguiendo estrategia PRN bajo el estudio HORIZON<sup>33</sup>, el cual mostró dentro de sus conclusiones que el seguimiento menos estrecho y por ende menor número de inyecciones implicaba un mayor deterioro de AV central en pacientes con OVCR, no así en los portadores de ORVR, sugiriendo que en los primeros (y más graves) el seguimiento sea menor que 3 meses.



Otro dato interesante es que no muestra incremento de eventos adversos a largo plazo

Respecto de Eylia, la aprobación provino de la liberación de resultados de los estudios COPERNICUS y GALILEO. El estudio COPERNICUS<sup>34</sup> incluyó pacientes portadores de OVCR no europeos, diseñado de modo de tratar a los pacientes con Eylia 2.0 mg mensual vs placebo por seis meses, la ganancia promedio de los tratados fue 17.3 letras vs una pérdida de 4 letras de placebo. Un 56% de los tratados ganó más de 15 letras vs 12% de los placebo. Todo acompañado de una mejoría anatómica significativa e incluso con menos eventos adversos oculares que placebo, sin diferencias en cuanto a eventos adversos tromboembólicos. El seguimiento a dos años en que el régimen fijo se cambia a PRN y el placebo hace switch a Eylia PRN, muestra un progresivo deterioro de la ganancia de AV que al año es de ganancia de 16 letras y a los dos años baja a una ganancia de 13 letras (significativo), del mismo modo el grupo placebo que hace switch mejora a una ganancia de 3.8 letras al año y ganancia de 1.5 letras a los dos años. El total de inyecciones usadas en el grupo Eylia mensual + PRN fue de 8.7 el primer año, agregándose 3.3 más en el segundo año<sup>35</sup>.

El estudio GALILEO fue el espejo Europeo-Asia Pacífico del COPERNICUS, demostrando similares resultados, a saber ganancias de 18 letras en inyección mensual vs ganancia de 3.3 letras en placebo, y ganancias de más de 15 letras de 62% vs 15% respectivamente. El seguimiento a 18 meses muestra al igual que el anterior estudio, una reducción progresiva del éxito logrado lo que resulta significativo<sup>37</sup>

En ambos casos esta pérdida de la efectividad se relacionaría a intervalos más largos de seguimiento y por ende a sub tratamiento de los pacientes, estimulando la idea de un seguimiento proactivo como es la estrategia "treat and extend".

Respecto de Oclusión de Rama Venosa y Aflibercept, el estudio VIBRANT<sup>38</sup> siguió a portadores de esta patología por seis meses sometiéndolos a inyección de Eylia 2.0 mg mensual vs láser rejilla macular + segundo láser si era necesario. La ganancia promedio de visión fue de 17 letras para Eylia vs 6.9 para láser. Proporción de pacientes que ganan más de 15 letras de AV fue 52.7% vs 26.7% respectivamente. Sin incremento de los eventos adversos APTC. En la extensión al año del estudio<sup>39</sup> la dosis mensual fue modificada por una cada dos meses hasta completar el año y al grupo láser se le realiza switch con dosis de carga de tres inyecciones mensuales y luego cada 2 meses. Resulta interesante verificar que la proporción de pacientes con más de 15 letras de ganancia al año se incrementa a 57.1% vs 41.1%, manteniéndose la AV promedio en 17.1 letras para

los inyectados solamente y aumentando a 12.2 letras para los tratados con láser previamente. El promedio de inyecciones en los tratados con Eylia solamente alcanzó a 9 inyecciones, en los tratados con Láser previo, a 5.

De lo anteriormente expuesto es importante concluir que en oclusiones venosas, los mejores resultados funcionales y anatómicos se obtienen en la medida que más precoz es el tratamiento una vez hecho el diagnóstico, que si bien el paciente puede haber retardado el inicio de su tratamiento intravítreo, ya sea por mantenerse en observación (OVCR) o por tratamiento previo con rejilla macular (ORVR), el inicio de las inyecciones hasta seis meses después igual consigue mejoría anatómica y funcional, pero no logra los buenos resultados propios del anti-VEGF lo que se explicaría por un daño estructural irreversible que limitaría la recuperación funcional. Y que finalmente la respuesta de la ORVR siempre será mejor por el menor daño infringido a la retina neurosensorial.

Actualmente se encuentran en desarrollo estudios comparativos que buscan reducir la dosis de carga de 6 a 3 meses, siguiendo posteriormente una estrategia PRN vs "treat and extend" con el fin de disminuir la cantidad de inyecciones totales suministradas a los pacientes.

## MEMBRANA NEOVASCULAR MIOPIA

La neovascularización coroidea es una complicación de la miopía patológica, la que se ha definido generalmente como un error refractivo con equivalente esférico de 6.0 dioptrías o peor y un largo axial superior a los 26 mm. Se asocia a cambios estructurales del globo ocular con cambios degenerativos característicos. Su incidencia aproximada a nivel mundial oscila entre 0.9% al 5% dependiendo de la población estudiada, siendo mayor en países asiáticos. De este subgrupo de pacientes entre el 5.2% y 11.3% desarrollan MNV miópica, con toda la discapacidad asociada pero en una población relativamente joven, sin tratamiento aproximadamente un 90% de los pacientes tendrá AV de 20/200 o menos al cabo de 5 años<sup>40</sup>. Al igual que la MNV propia de la DMRE se han intentado tratamientos que incluyen láser, terapia fotodinámica o cirugía macular, con resultados favorables pero pobres. Nuevamente el uso de anti-VEGF ha cambiado el pronóstico del tratamiento mejorando notoriamente los resultados anatómicos y funcionales

En relación a Avastin hay numerosas referencias de series de casos y estudios comparativos de pequeño número de pacientes, cabe destacar la serie de Hayashi et al publicada el 2012, en que prospectivamente enroló 69 pacientes tratándolos con Avastin obteniendo una ganancia visual promedio

de 10.5 letras con un promedio de 1.8 inyecciones por un seguimiento de 2 años.

Respecto de Lucentis, el estudio REPAIR<sup>41</sup> sometió a tratamiento a portadores de MNV miópica, en forma prospectiva enroló 65 pacientes siguiéndolos por 12 meses, la media de inyecciones fue de 3,6 pero destaca que un 21.5% no requirió otra inyección, 18.5% requirió una segunda y 16.9% una tercera inyección, requiriendo este retratamiento en 2 meses promedio, el cambio medio de AV fue de ganancia de 13.8 letras observándose el mayor salto de visión en el primer mes. Los criterios de actividad se evaluaron al OCT como fluido sub-retinal, quistes o fluido intra-retinal, o edema macular.

Con el fin de definir los criterios de retratamiento y realizar un estudio comparativo, surgió el estudio RADIANCE<sup>42</sup> el cual comparó Lucentis 0.5 mg por una vez y luego PRN según criterio de estabilización de AV vs Lucentis 0.5 mg por una vez y luego PRN guiado por criterio de actividad (OCT o Angiografía) vs terapia fotodinámica seguida de Lucentis o TFD. Los resultados al año mostraron una ganancia de 13.8 y 14.4 letras en los respectivos grupos de Lucentis vs una ganancia de 9.3 letras para TFD, con resolución de MNV miópica sobre el 63%. Lo interesante es que los pacientes PRN guiados por estabilización de AV requirieron 4 inyecciones, en cambio los PRN guiados por criterios de actividad o que recibieron TFD de entrada sólo requirieron 2. Este estudio demostró que Lucentis es superior a TFD y que es necesario un tratamiento individualizado para cada paciente en el control de su enfermedad.

Por el lado de Eylia, la respuesta vino con el estudio MYRROR<sup>43</sup>, el que adolece del defecto que compara contra placebo y no contra TFD, en efecto comparó en pacientes portadores de MNV miópica el tratamiento de Eylia 2.0 mg y luego PRN vs placebo seguido de Eylia PRN. El seguimiento al año demostró una ganancia de 12.1 letras en Eylia vs una ganancia de 3.9 letras en placebo seguido de Eylia. Los pacientes del primer grupo recibieron una media de 2 inyecciones en los primeros dos meses principalmente. Los criterios de retratamiento incluyeron pérdida de AV de más de 5 letras, incremento del grosor macular central mayor a 50 um, presencia de quistes retinales, fluido subretinal o despegamiento del EPR, hemorragia o actividad de la MNV. Incluso se permitió re-tratar fuera de estos criterios a juicio del investigador. La conclusión final de este estudio fue que determinó la efectividad de Eylia en el tratamiento de la MNV miópica con un perfil adecuado de seguridad

Considerando lo anterior Wong<sup>44</sup> ha propuesto un algoritmo de tratamiento que incluye una inyección de carga, seguida por control y nuevas inyecciones PRN guiados por los siguientes criterios: disminución

de AV mayor a 5 letras, actividad de la MNV miópica detectada por OCT y/o angiografía, o bien la presencia de metamorfopsias referidas por el paciente. El seguimiento debiera ser mensual después de la primera inyección por el mes 1 y 2, y en caso de no haber actividad controlar trimestralmente hasta completar el año.

## OTRAS INDICACIONES

Desde la masificación del uso off label del Avastin, se ha intentado probar como terapia en el más variopinto espectro de patologías oculares, hasta el año 2008 Gunther y Altaweel determinaron que al menos existían publicaciones relacionadas a 51 enfermedades oftalmológicas tratadas por esta vía, con mayor o menor éxito, y con evidencia científica bastante débil en la mayoría de ellos, sin embargo cabe mencionar:

1.- Retinopatía del Prematuro Agresiva Posterior: Mintz-Hittner demostró el 2011 evidencia que soporta el uso de Avastin en pacientes portadores de ROP AP, con resultados superiores al láser, sin embargo se desconocen los efectos adversos sistémicos (grupo Avastin tenía mayor riesgo de mortalidad), así como también no menciona los riesgos de aparición de neovascularización tardía, lo que modifica el algoritmo de seguimiento de estos niños. Actualmente se encuentra en curso el estudio RAINBOW que compara prospectivamente Lucentis intravítreo vs Láser en ROP umbral.

2.- Enfermedades vasculares proliferativas: particularmente uso de anti-VEGF previo a vitrectomía, con el fin de reducir desarrollo de hemorragias intraoperatorias, sin embargo hasta un 5% de los pacientes pueden desarrollar un desprendimiento de retina traccional el cual suele ocurrir antes de las 2 semanas desde la inyección, por lo que en caso de usar esta aproximación es necesario un control estrecho y rápida disponibilidad de quirófano para enfrentar esta complicación. Otra indicación ampliamente usada es el uso intravítreo o por cámara anterior de anti-VEGF previo a una cirugía filtrante por glaucoma neovascular, con el fin de disminuir rubeosis iridis

3.- Membrana Neovascular no relacionada a DMRE o miopía patológica: existen variados reportes de uso exitoso de anti-VEGF en MNV secundarias a trauma, estrías angiodes, uveítis

4.- Tumores intraoculares: recordemos que el Avastin fue autorizado a ser comercializado como un adyuvante en el tratamiento del Cáncer de Colon y posteriormente de otros tipos de cáncer, en virtud de lo cual se ha reportado regresión de metástasis coroidea con uso intravítreo y sistémico. También

se ha usado para el manejo de edema macular secundario a radioterapia pero con resultados pobres

5.- Central Serosa: se especula que el anti-VEGF facilitaría la reabsorción del líquido sub-retinal persistente, sin embargo la evidencia es muy pobre como para sustentar la inyección intravítrea como tratamiento de la patología

## CONCLUSIONES

La gran disponibilidad de anti-VEGF ha determinado un uso masificado, y a veces un sobreuso, de estos medicamentos. En la actualidad, sólo las primeras cuatro patologías mencionadas en el presente artículo, cuentan con evidencia científica suficiente como para justificar las inyecciones intravítreas de anti-VEGF como primera elección en el tratamiento. Existen varias más cuya validación está en curso pero que

requieren de la conclusión de estudios multicéntricos randomizados para sentar a pie firme su indicación.

La tendencia actual es a racionalizar el uso de las inyecciones intravítreas, habitualmente mediante una limitada dosis de carga seguida de nuevas inyecciones según necesidad, ya sea en una estrategia reactiva (PRN) o proactiva (treat and extend), personalizando a cada paciente la terapia a seguir.

Existen nuevos fármacos en estudio que buscarán efectos más duraderos y efectivos, o bien que se usarán como terapia complementaria a los ya existentes. El rol de cada uno de ellos está por verse y nos entusiasma llegar a nuevas fronteras, pero no perdamos el principio básico de nuestra práctica: *primum non nocere*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Michaelson I. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disorders. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948;68:137-180.
2. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983. 219:983-985.
3. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989. 161:851-858.
4. Nagpal M., Nagpal K., Nagpal M. A comparative debate on the various anti-vascular endothelial growth factor drugs: Pegaptanib sodium (Macugen), ranibizumab (Lucentis) and bevacizumab (Avastin) *Indian J Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec; 55(6): 437-439.
5. Azanza J., García A. Ranibizumab frente a bevacizumab. Consideraciones farmacológicas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(Supl 1):3-9
6. Anexo I. Ficha técnica de las Características del Producto Eylea. European Medicines Agency
7. <http://www.roche.cl/home/productos/farmacuticos/producto/avastin.html>
8. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36(4):331-5
9. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016
10. Decision Support Unit, "Bevacizumab in eye conditions: issues related to quality, use, efficacy and safety," 2012, <http://www.nicedsu.org.uk/Bevacizumab%20report%20-%20NICE%20published%20version%2011.04.13.pdf>.
11. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, Peto T, Egan C, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012 Aug;130(8):972-9.
12. Brown D., Nguyen Q., Marcus D., Boyer D., Patel S., Feiner L., Schlottmann P., Rundle A., Zhang J., Rubio R., Adamis A., Ehrlich J., Hopkins J. on behalf of the RIDE and RISE Research Group\* Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials RISE and RIDE *Ophthalmology* 2013;120:2013-2022

13. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., Lang GE., Massin P., Schlingemann RO., Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
14. Mitchell P, Massin P, Bressler S, Coon CD, Petrillo J, Ferreira A, Bressler NM. Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):1967-75.
15. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, "Expanded 2-year follow-up of Ranibizumab plus prompt or deferred laser or Triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 4, pp. 609-614, 2011.
16. Do D., Schmidt-Erfurth U., Gonzalez V., and Da Vinci Study Group The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-1826
17. Korobelnik J., Do D., Schmidt-Erfurth U., Boyer S. and VIVID/VISTA study group Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-2254
18. Wells J., Glassman A, Ayala A., Jampol L., Bressler N., Bressler S., et al for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema *Ophthalmology* 2016; -:1- 9 2016 by the American Academy of Ophthalmology.
19. Gillies M., Lim L., Campain A., et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2473-81
20. VISION Clinical Trial Study Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006 Sep; 113(9): 1-25
21. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group\* Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Two-Year Results *Ophthalmology* 2012; Jul;119(7):1388-98
22. Chakravarthy U., Harding S., Downes S., Lotery A., Reeves B., and IVAN study investigators Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; Oct 12; 382(9900): 1258-1267
23. D. M. Brown, M. Michels, P. K. Kaiser, J. S. Heier, J. P. Sy, and T. Ianchulev, "Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two year results of the ANCHOR Study," *Ophthalmology*, vol. 116, no.1, pp. 57.e5-65.e5, 2009.
24. Rosenfeld p., Brown D., Heier J., Boyer D., et al for the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431
25. Abraham P., Yue H., Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010 Sept; 150 (39): 315-324
26. Schmidh-Erfurth U., Eldem B., Guymer R., et al for EXCITE study group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011 MAY; 118(5): 831-9
27. Busbee B., Ho A., Brown D., et al for the HARBOR study group Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Ophthalmology* 2013 May;120(5):1046-56
28. Heier J., Brown D., Chong V., et al for VIEW 1 and VIEW 2 study group. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548
29. Tah V., Orlans H., Hyer J., et al Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update *Journal of Ophthalmology* Volume 2015, Article ID 627674, 13 pages
30. Klein et al. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 133-141
31. Campochiaro P., Heier J., Feiner L. et al for BRAVO Investigators Study Group. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1102-1112
32. Brown D., Campochiaro P., Singh R. et al for CRUISE Investigators Study Group. Ranibizumab for macular edema following

- central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124-1133
33. Heier J., Campochiaro P., Yau L., Raroj N., Rubio R., Lai P. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 802-809
  34. Boyer D., Heier J., Brown D., et al. Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion Six-Month Results of the Phase 3 COPERNICUS Study *Ophthalmology* 2012;119:1024-1032
  35. Heier J., Clark W., Boyer D., et al Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2014 Jul; 121(7): 1414-1420
  36. Holz F., Roider J., Ogura., et al VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013 Mar; 97(3): 278-84
  37. Ogura Y., Roider J., Korobelnik J., et al for GALILEO study group Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(5): 1031-8
  38. Campochiaro P., Clark W., Boyer D., Heier J., et al Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2015;122:538-544
  39. Clark W., Boyer D., Heier J., Brown D., et al Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2016 Feb; 123(2):330-6
  40. Wong T., Ferreira A., Hughes R., Carter G., Mitchell P. "Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review," *Am J Ophthalmology* 2014, vol. 157 (1): 12-25
  41. Tufail A., Narendran N., Patel P., Sivaprasad S., et al Ranibizumab in Myopic Choroidal Neovascularization: The 12-Month Results from the REPAIR Study *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1944-5
  42. Wolf S., Balciuniene V., Laganovska G., et al for RADIANCE study group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014; 121(3):682-92
  43. Ikuno Y., Ohno-Matsui K., Wong T., et al on behalf of the MYRROR investigators. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization The MYRROR Study. *Ophthalmology* 2015;122:1220-1227
  44. Wong T., Ohno-Matsui K., Levezuel N., et al., "Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management," *BJO* 2015; 99(3): 289-296.



# Latof<sup>®</sup>

LATANOPROST

Efectivo control de la presión intraocular

# Latof-T<sup>®</sup>

LATANOPROST TIMOLOL

Sinergia antiglaucomatosa



Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl) y/o a través de su representante médico. Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.



# MATUCANA ESQUINA HUÉRFANOS

## La esquina del clínico

### SOBRE HOMBROS DE GIGANTES...

En uno de los desayunos habituales de los oftalmólogos del Hospital San Juan de Dios, el más lúdico contó como en el lapso de pocos días había visto dos pacientes sanos con pérdida brusca de visión central en un ojo mientras realizaban actividades que podrían ser deportivas o de distracción. En el momento se mencionó otro caso reciente en un conocido de todos que tuvo el mismo cuadro mientras practicaba con pesas. En todos se había constatado la presencia de una hemorragia macular y en todos existía una maniobra de Valsalva.

El diagnóstico era claro, se trataba de una retinopatía de Valsalva, que al parecer no es una afección tan infrecuente como tendemos a pensar intuitivamente.

La maniobra de Valsalva se define como una súbita elevación de la presión intratorácica y/o abdominal contra una glotis cerrada. Esta consiste en una coordinación de movimientos musculares, se hace una espiración forzada, manteniendo la nariz y la boca cerradas, cerrando las cuerdas vocales y, por lo tanto la glotis. De esta manera aumenta la presión en las trompas de Eustaquio. Si las trompas están permeables, el aire entrará forzosamente en el oído medio. Esta maniobra puede ser espontánea, como ocurre al toser o defecar, o también provocado. Determina, además, un aumento de la presión intratorácica e intraabdominal, disminución de la frecuencia cardíaca, disminución del retorno venoso y aumento de la presión venosa. Esta maniobra fue utilizada originalmente para remover cuerpos extraños desde el oído y para mejorar la hipoacusia. Sin embargo, es ampliamente utilizada en la medicina de hoy, tanto para aclarar síntomas o reacciones en el paciente, como para tratamiento en el caso de la taquicardia supraventricular, donde busca aumentar el tono vagal. También se produce durante el trabajo de parto, se utiliza cuando existe bloqueo del oído durante un descenso de altura y en la investigación de hernias de la pared abdominal o de anomalías vasculares venosas, como el varicocele y, fuera del ámbito de la medicina, también para evitar el barotrauma en el buceo.

La retinopatía hemorrágica de Valsalva fue descrita por Duane en 1972, como resultado de la ruptura de vasos capilares superficiales retinales por un alza súbita de la presión venosa ocular. El fondo de ojo muestra típicamente una masa redondeada roja, cupuliforme bajo la membrana limitante interna en, o cercana a la mácula.

Como puede verse existen numerosas actividades en que se realiza y eventualmente podríamos encontrar daño retinal con más frecuencia que lo que pensamos. Afortunadamente, su evolución natural es favorable aunque contamos en la actualidad con herramientas que nos pueden brindar apoyo si se requiere.

De dónde bien el nombre de Valsalva?

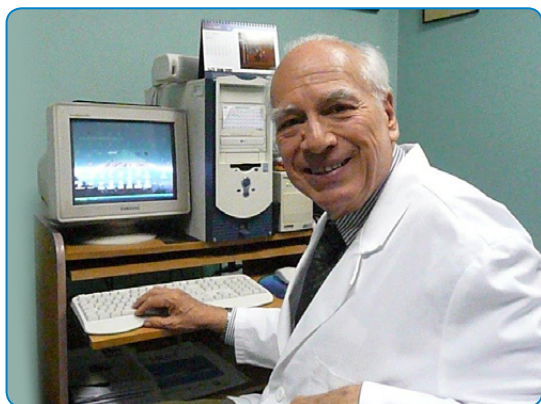
Antonio María Valsalva, nació en junio de 1666 en Imola, Italia y fue el tercero de ocho hermanos. Su padre, Pompeo Pini, era joyero y, gracias a su trabajo, la familia podía vivir en forma bastante acomodada. Se graduó de médico y filósofo en 1687, a los veintinueve años de edad en la Universidad de Bolonia (misma universidad donde estudiaría Ernesto Mazzei, el primer oftalmólogo que llegaría a Chile dos siglos después). Fue discípulo de Marcello Malpighi y profesor después de Giovanni Morgagni. En su obra *De aure humana tractatus* (Tratado sobre el oído humano), describe la maniobra que lleva su nombre además de una detallada anatomía, fisiología y patología del oído.

Sin duda, fue un muy buen desayuno.

Dr. Edgardo Sánchez F.

# SANTIAGO HORACIO MANUEL EUGENIO BARRENECHEA MUÑOZ

## Obituario



Santiago era un hombre dueño de un linaje Oftalmológico como del que pocos, casi tan largo como sus nombres pero del cual nunca presumía, su relación familiar con la especialidad comienza temprano en la historia de nuestra naciente nación con un primo de su abuelo Don Manuel José Barrenechea Naranjo quien compartió su vida profesional en el antiguo Hospital San Juan de Dios localizado en la Alameda de las Delicias con una activa vida política donde fue Diputado e impulsor de la ley que formó el Ministerio de Salud y la normativa que obligo a los centros asistenciales a tener un Director Médico, sigue con su padre Don Santiago Barrenechea Acevedo

quien fuera médico del Hospital San Juan de Dios, Presidente de nuestra Sociedad Chilena de Oftalmología, extraordinario cirujano y recordado por ser el creador de los Archivos Chilenos de Oftalmología el año 1944 llegando hasta él quien también desarrollara su vida profesional en el mismo Hospital San Juan de Dios.

Santiago nace en la ciudad de homónimo nombre el 9 de Junio de 1937, realiza sus estudios primarios en su domicilio familiar con la colaboración de tutores para ingresar en forma tardía en séptimo año básico al antiguo Colegio Saint George en el barrio Pedro de Valdivia, de su infancia y juventud recordaba con cariño la vida de barrio y sus veraneos en Viña del Mar en el cerro Castillo y Caleta Abarca, ingresa a la Universidad de Chile y recibe su título de Médico Cirujano el 8 de Mayo de 1963, ingresa a realizar una Beca de Oftalmología al Servicio del Profesor Juan Arentsen Sauer entre los años 1963 y 1965 guardando siempre un enorme cariño por el que fuera su maestro y del cual siempre mencionaba alguna enseñanza o anécdota.

Comienza a trabajar como Oftalmólogo el año 1965 en el Hospital San Juan de Dios bajo el encargo de "Contratación de Especialidad en Falencia" terminando su actividad laboral el año 2015 en el mismo centro, nunca dejó de trabajar en el Hospital y siempre mantuvo un gran aprecio por el servicio prestado hacia los más pobres lo que era una parte fundamental de su formación y visión de la profesión médica, llega a ser Jefe del Servicio que lo había acogido para realizar sus estudios de Oftalmología y al cual lo ligaban estrechos vínculos de sangre como mencionáramos previamente, el año 1984.

Docente de pre grado y post grado en el Servicio desde el año 1965 por tanto formador de generaciones de Médicos y de Especialistas lo que le permitía tener "cuentos" de primera fuente con lo cual solía amenizar interesantes conversaciones.

El año 1989 forma junto al Dr Hernán Ceppi los "Anales Oftalmológicos" revista del Servicio del Hospital San Juan de Dios la cual es editada hasta el día de hoy, con la colaboración de Laboratorios Saval y de la cual fue Director.

Dentro de su vida familiar cabe recordar su matrimonio con la Sra. Carmen Luz Ballesteros de quien enviuda muy tempranamente y con quien tuvo dos hijas (Carolina y Carmen Luz) a quienes educó con esmero y dedicación, hoy ve incrementada su descendencia con la presencia de cuatro nietos.

Maestro "chasquilla" y "cachurero" capaz de arreglar desde chapas de puerta hasta computadores y por ello era frecuente que junto a los Drs. Miguel Kottow o Edgardo Sánchez que poseían igual habilidad estuvieran conversando como reparar tal o cual equipo, conversador impenitente, alegre y amigo de las celebraciones, como olvidar sus fiestas de fin de año con él disfrazado de viejo Pascuero, o su árbol de pascua lleno de adornos en su departamento donde eras invitado como Servicio a comer y tomar un Old Fashion preparado por él con la receta infartante de su querido amigo Eduardo Guzmán Valdés, también Oftalmólogo.

Santiago era un nexo con la Historia del San Juan de Dios, el hacía renacer a médicos desaparecidos hace mucho y haciendo gala de su humildad era capaz de reconocer sus méritos, sin ocultar defectos, o relacionarnos con aquellos que ya no trabajan en el Hospital, con él muere una parte importante de nuestra historia y un ejemplo de vivir acorde a los principios que uno confiesa pero a través de los ejemplos como es no haber dejado jamás de trabajar en el Servicio Público y cumpliendo con la enseñanza de las nuevas generaciones.

Don Santiago descanse en paz y esperamos que su familia encuentre tranquilidad frente a su partida con la seguridad de despedir a un HOMBRE con una vida plena.

Dr. Javier Corvalán R.



# OFTOL® *Plus*

LOTEPREDNOL / TOBRAMICINA

La combinación que da **confianza**



invimä

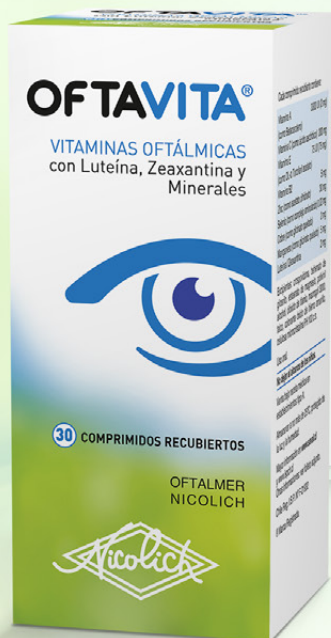
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.saval.cl](http://www.saval.cl) y/o a través de su representante médico.

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.



# OFTAVITA<sup>®</sup>

VITAMINAS OFTÁLMICAS  
con Luteína, Zeaxantina y Minerales



**SUPLEMENTO  
VITAMÍNICO**  
para el  
**OFTALMÓLOGO**



invimä

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en [www.savall.cl/o](http://www.savall.cl/o) a través de su representante médico. Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.