
ARCHIVOS DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE OFTALMOLOGÍA Y OPTOMETRÍA

Presidente Fundador

Prof. JOSÉ IGNACIO BARRAQUER MONER

JUNTA DIRECTIVA 2006

Presidente

Dr. ERNESTO JOSÉ OTERO LEONGÓMEZ

Dra. JUANITA CARVAJAL PUYANA
Psc. SILVIA MARGARITA GIL ZULETA
Dr. FEDERICO SERRANO GUERRA
Dr. AGUSTÍN VIDALLER NIETO
Dr. FRANCISCO JAVIER VIDALLER NIETO
Dr. HERNANDO CAMACHO ACEVEDO

Editor

Dr. ERNESTO JOSÉ OTERO LEONGÓMEZ

Consejo Editorial

Dr. FRANCISCO BARRAQUER COLL
Dra. CARMEN BARRAQUER COLL
Dr. JOSÉ IGNACIO BARRAQUER GRANADOS
Dra. MARÍA EUGENIA SALAZAR DE PIESCHACÓN
Dr. ALEJANDRO ARCINIEGAS CASTILLA
Dra. OLGA WINZ DE WILDE
Dra. ÁNGELA MARÍA GUTIÉRREZ MARÍN
Dra. ALICIA MONTOYA DE DE BEDOUT
Dr. CARLOS HUMBERTO TÉLLEZ CONTI
Dr. CARLOS TÉLLEZ DÍAZ
Dr. FABIÁN MARTÍNEZ IBARRA
Dr. FERNANDO ACOSTA GARCÍA
Dra. OLGA DUARTE DE CANCINO
Dr. HARTMUT WEBER
Dra. LUCÍA HENAO LONDOÑO
Dr. ORLANDO ANGULO ANGULO

Coordinadora Editorial

SILVIA MARGARITA GIL ZULETA

Preprensa, impresión y acabados

Editora Guadalupe Ltda.

ARCHIVOS DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE OFTALMOLOGÍA Y OPTOMETRÍA

CONTENIDO

I. EDITORIAL	4
II. ARTÍCULOS ORIGINALES	
Uveítis por recuperación inmune en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida <i>Dr. Fernando Arévalo, Dr. Arístides J. Mendoza, Dr. Carlos Fernández</i>	5
Ganciclovir intravítreo a altas dosis para el manejo de la retinitis por citomegalovirus <i>Dr. Fernando Arévalo, Dr. Arístides Mendoza, Dr. Carlos Fernández</i>	17
Sección del anillo escleral posterior como tratamiento en la oclusión de vena central de la retina <i>Fernando Acosta García, MD; Alejandro José Lávaque Di Caro, MD; Mario Polit Macías, MD</i>	28
III. CASOS DEL INSTITUTO BARRAQUER	
Escleritis bilateral por granulomatosis de Wegener: Reporte de un caso <i>María Catalina Fernández, MD BSc; Juan G. Gaviria, MD; Alicia Montoya D., MD</i>	34
IV. REVISIÓN DE TEMAS	
Queratomileusis in situ asistida por láser para la corrección de errores refractivos después de queratoplastia penetrante por queratocono <i>Mario Vittorino Mejía, MD; Juan Guillermo Gaviria, MD; Carmen Barraquer Coll, MD</i>	41

EDITORIAL

A pesar de los grandes avances en los últimos 50 años en el entendimiento del sistema inmune, la respuesta de este en ciertas situaciones sigue siendo un enigma. Este hecho se vislumbra apasionadamente en los pacientes con uveitis por recuperación inmune. Este síndrome evidencia una de las dicotomías enfrentadas a diario en la terapéutica médica: al mejorar una condición, se predispone a la expresión de otra.

Los linfocitos T nos protegen ayudándonos a encontrar en el interior de nuestro organismo células que se encuentran infectadas, displásicas o con cuerpos extraños. Son los “policías” del organismo, realizando guardia, constantemente vigilando el comportamiento del mismo. En sus viajes, los linfocitos recorren a través del sistema vascular el cuerpo entero en aproximadamente 30 minutos¹. De estos, los linfocitos T ayudadores ó CD4 tienen un rol principal en la mediación de la inmunidad celular y la inmunidad regulada por anticuerpos. Los CD4 regulan la inmunidad celular mediante la incitación de la inflamación local y la activación de los Linfocitos T asesinos ó CD8. También ayudan a la regulación de la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas.

Son estas células las CD4, tan importantes en la regulación de la respuesta inmune las cuales se encuentran suprimidas o depletadas en los pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Desde la aparición de la pandemia a comienzos de los ochentas, no existía verdadera esperanza para los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Sin embargo desde el advenimiento a finales de los noventa de la terapia combinada de inhibidores de las proteasas codificadas y nucleósidos análogos con actividad anti-retroviral, se observó una profunda y sostenida supresión de la replicación viral, reducción de la morbilidad y prolongación de la vida de los pacientes infectados con el HIV².

Pero esta recuperación inmune no viene sola. Los pacientes con VIH con conteo celular muy bajo pueden desarrollar retinitis por citomegalovirus (CMV) la cual, como describe el Dr. Fernando Arévalo en su artículo de esta edición, se caracteriza por una retinitis necrotizante con poca o ninguna respuesta inflamatoria. Esta poca respuesta inmune está directamente relacionada al parecer a la falta de competencia del mismo. Sin embargo, al aumentar la cantidad de linfocitos CD4 y recuperar la competencia se produce, según lo observado por el Dr. Arévalo, en un grupo significativo de pacientes, vitritis, papilitis o inclusive edema macular cistoideo (EMC).

Y de ahí la dicotomía. Al mejorar su sobrevida con la terapia combinada, los pacientes infectados por CMV desarrollan el cuadro clínico de uveitis crónica con compromiso de su agudeza visual y por ende una disminución en su calidad de vida gracias a un aumento de su competencia inmunológica.

Ernesto Otero, MD

1 Mackay I, Rosen F. Advances in Immunology: The Immune System II. N Engl J Med. 2000; 343: 108-117.

2 Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med. 1997; 337: 725-3.

UVEITIS POR RECUPERACIÓN INMUNE EN PACIENTES CON EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Dr. Fernando Arévalo*
Dr. Arístides J. Mendoza**
Dr. Carlos Fernández**

Resumen

Objetivo: determinar las características de la uveitis por recuperación inmune (URI) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y retinitis por citomegalovirus (CMV) inactiva que respondieron a la terapia anti-retroviral de alta actividad (HAART).

Pacientes y métodos: diez (31,2%) de 32 pacientes que respondieron a la terapia HAART desarrollando URI (catorce ojos) participaron en este estudio retrospectivo. Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 14,2 meses luego del aumento en la cuenta linfocítica CD4+. La URI fue definida como vitreitis sintomática (disminución de la visión y/o miodesopsias) de 1+ o de mayor severidad asociada a la retinitis inactiva por CMV. La formación de edema macular o de membrana epirretiniana fue determinada por el examen clínico y angiografía fluoresceínica. Cuatro ojos fueron tratados con inyecciones de corticoesteroides subtenonianas.

* Director del Servicio de Retina y Vítreo, Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Caracas, Venezuela.

** Fellow de Retina y Vítreo de la Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Caracas, Venezuela.

Los autores no tienen ningún interés comercial o financiero en los productos o técnicas descritas en este artículo. Soportado en parte por la Fundación Arévalo-Coutinho para la Investigación en Oftalmología, Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. J. Fernando Arévalo, Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Centro Caracas PH-1, Av. Panteón, San Bernardino, Caracas 1010, Venezuela (Tel.: 0212-576-8687, Fax: 0212-576-8815, e-mail: arevall@telcel.net.ve).

Resultados: los resultados clínicos de catorce ojos (diez pacientes) con URI son presentados. El espectro clínico de la inflamación incluyó vitritis, edema macular, membranas epirretinianas, uveitis anterior, agujero macular, desprendimiento de retina con retinopatía vítreo-proliferativa (PVR) y catarata. Los ojos con URI tenían un área de superficie de CMV con una media de 32,8%. El tratamiento dió lugar a la mejoría de la visión (en el 75% de los ojos) sin reactivación de la retinitis.

Conclusiones: la URI sintomática se desarrolló en un número significativo de pacientes con retinitis por CMV que respondieron a la HAART de manera positiva. Los ojos con URI responden favorablemente a la terapia antiinflamatoria sin reactivación de la retinitis.

Abstract

Objective: to determine the characteristics of immune recovery uveitis (IRU) in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with inactive cytomegalovirus (CMV) retinitis who responded to highly active antiretroviral therapy (HAART).

Patients and Methods: ten (31.2%) of 32 HAART responders that developed IRU (14 eyes) participated in this retrospective study. Patients were followed for a median of 14.2 months following increase in CD4 count. The occurrence of IRU was defined as symptomatic (vision decrease and/or floaters) vitritis of 1+ or greater severity associated with inactive CMV retinitis. Macular edema or epiretinal membrane formation was determined by clinical examination and fluorescein angiography. Four eyes were treated with sub-Tenon corticosteroid injections.

Results: the clinical findings of 14 eyes (10 patients) with IRU are presented. The clinical spectrum of inflammation included vitritis, macular edema, epiretinal membranes, anterior uveitis, macular hole, retinal detachment with proliferative vitreo-retinopathy, and cataract. Eyes with IRU had a CMV surface area with a mean of 32.8%. Treatment resulted in vision improvement (in 75% of eyes) without reactivation of retinitis.

Conclusions: symptomatic IRU develops in a significant number of patients with CMV retinitis following successful HAART. Eyes with IRU respond favorably to anti-inflammatory therapy without reactivation of retinitis.

Introducción

En años recientes, han ocurrido avances dramáticos en el manejo de los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). La introducción de la terapia anti-retroviral de alta actividad (HAART), incluyendo los inhibidores de proteasas específicas para el HIV, en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha dado lugar a una mejoría significativa en el estado inmune de muchos pacientes de acuerdo a lo indicado por los niveles crecientes de linfocitos T CD4+ y los niveles disminuidos de ARN mensajero del HIV en plasma^{1,2}. Todos los inhibidores de las proteasas actualmente disponibles inhiben de manera competitiva el punto de unión de las lipoproteínas virales mediado por las proteasas, previniendo la maduración de los viriones infecciosos. El resultado es inhibición de la réplica del HIV.

La retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con SIDA se asocia a inmunodeficiencia profunda y a una cuenta de linfocitos T CD4+ por debajo de 100 células/ μ L (generalmente < 50 células/ μ L)³⁻⁵. Antes de la era de la terapia HAART, el CMV se caracterizaba típicamente por retinitis necrotizante con poca o ninguna respuesta inflamatoria intraocular aún en presencia de una afectación retiniana extensa. Se ha postulado que la inmunodeficiencia profunda en pacientes con SIDA tiene un efecto protector contra el edema macular cistoide (EMC) y contra otras complicaciones inducidas por inflamaciones que amenazan la visión causadas por la retinitis necrotizante, como papilitis y la formación de membranas epirretinianas⁶.

En 1996, por primera vez desde el principio de la pandemia del SIDA, una reducción en la mortalidad relacionada con el SIDA y en las infecciones oportunistas se observó en los Estados Unidos. La terapia anti-retroviral de alta actividad⁷ ha dado lugar a una disminución de la incidencia de retinitis por CMV. Además, algunos pacientes responden a la terapia

HAART con un aumento en la cantidad de linfocitos T CD4+ presentando una recuperación inmune parcial y recuperando la capacidad de suprimir el CMV sin terapia específica anti-CMV⁸⁻¹⁰.

La mejoría en la función inmune en los pacientes con SIDA que reciben HAART puede alterar la manera como el ojo responde al CMV. Recientemente, Karavellas y colaboradores¹¹ reportaron cinco pacientes en tratamiento con los inhibidores de las proteasas que tenían niveles elevados de linfocitos T CD4+ y retinitis inactiva por CMV. Todos demostraron moderada vitreitis y papilitis, algunos con EMC. Ellos atribuyeron estas complicaciones a la inflamación inducida por el incremento de la inmunocompetencia de estos pacientes. Llamaron a este nuevo síndrome "vitreitis por recuperación inmune". Varios estudios se han publicado desde entonces y el término uveitis por recuperación inmune (URI) se ha utilizado extensamente para describir varias manifestaciones oculares inflamatorias en pacientes con SIDA con retinitis inactiva por CMV¹²⁻²¹. La uveitis por recuperación inmune es un desorden inflamatorio intraocular crónico que se manifiesta sintomáticamente con disminución indolora de la visión y miodesopsias. El espectro clínico de la URI incluye vitreitis, papilitis, EMC, membrana epirretiniana (MER), hemorragia vítrea, neovascularización retiniana, síndrome de tracción vítreomacular (TVM) y retinopatía vítreo-proliferativa (PVR).

El propósito de este trabajo es determinar las características de la URI en pacientes con SIDA y retinitis inactiva por CMV que respondieron a la terapia HAART en nuestra institución.

Pacientes y métodos

Revisamos las historias médicas de todos los pacientes con SIDA y retinitis inactiva por CMV, que respondieron a la terapia HAART desde mayo de 1998 hasta mayo de 2000 en la Clínica Oftalmológica Centro Caracas, para

determinar las características de la URI. Todos los pacientes recibieron HAART, incluyendo uno o dos inhibidores de la transcriptasa reversa (lamivudine, stavudine, zidovudine) y uno o dos inhibidores de las proteasas (indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir). Todos los medicamentos de los pacientes fueron revisados para excluir a los pacientes que habían recibido cidofovir²² o rifabutin²³. Diez (31,2%) de los 32 pacientes que respondieron a la terapia HAART y desarrollaron URI (catorce ojos) participaron en este estudio retrospectivo.

Un examen oftalmológico completo fue realizado en todos los pacientes en cada visita, incluyendo oftalmoscopia indirecta bilateral con pupila dilatada. El diagnóstico de retinitis por CMV y la evaluación de la actividad fueron basados en la típica apariencia oftalmoscópica^{3,4,24,25} y la evidencia de progresión de los límites de la retinitis en exámenes subsiguientes. Ésto fue registrado con dibujos retinianos y confirmado con fotografías del fondo de 30° en cada visita. La actividad vítrea fue evaluada según el sistema de cruces (1-4) propuesto por Nussenblatt y colaboradores²⁶. Las células y el flare en la cámara anterior fueron calificados usando el sistema de Hogan de 0 a 4²⁷. Además, los niveles de los linfocitos T CD4+ y del ARN viral mensajero del HIV en plasma fueron controlados cada tres meses para vigilar la terapia anti-retroviral.

Los pacientes fueron seguidos en un promedio de 14,2 meses (rango: 1-36 meses) luego del aumento significativo en la cuenta CD4+. Un incremento significativo en la cuenta de linfocitos T CD4+ fue definido como aumento de 50 células/ μ L a niveles sobre 100 células/ μ L. Los pacientes con un aumento significativo en la cantidad de CD4+ fueron considerados como que "respondieron" a la terapia HAART. La ocurrencia de URI sintomática (disminución de la visión y/o miodesopsia) fue definida por la presencia de vitritis de 1+ ó de mayor severidad y/o de otros signos de inflamación intraocular asociados a la retinitis inactiva por CMV. El

edema macular o la formación de membrana epirretiniana fue determinado por el examen clínico y por angiografía fluoresceínica. Cuatro ojos fueron tratados con inyecciones de corticoesteroides subtenonianos.

Resultados

Examinamos a 32 pacientes (48 ojos) con SIDA (que respondieron a la terapia HAART) y retinitis por CMV cicatrizada; dieciséis tenían enfermedad bilateral y dieciséis unilateral. Encontramos que diez (31,2%) de los 32 pacientes que respondieron a la terapia HAART desarrollaron URI (catorce ojos). Nuestros diez pacientes tenían una edad media de 46,7 años (de 27-46). Todos los pacientes eran hispanos y 90% del sexo masculino. Todos los pacientes respondieron a la terapia HAART con un aumento en la cuenta de linfocitos T CD4+ de una media de 52,2 células/ μ L (rango: 2-150 células/ μ L) a un promedio de 316,4 células/ μ L (rango: 101-510 células/ μ L) y una reducción del ARN mensajero del HIV en plasma a niveles imperceptibles. El aumento de los niveles de linfocitos T CD4+ tuvo una media de 254,3 células/ μ L (rango: 99-470 células/ μ L) (tabla 1). El diagnóstico de SIDA precedió al diagnóstico de retinitis por CMV en un promedio de 24,3 meses (rango: 3-90 meses). Nueve (64,2%) de catorce ojos tenían vitritis de moderada a severa (Fig. 1-A) (2-3 en una escala de 1-4), cinco ojos (35,7%) desarrollaron EMC (Fig. 1-B), cinco (35,7%) desarrollaron membranas epirretinianas, tres ojos (21,4%) tenían papilitis (Fig. 1-B), tres (21,4%) desarrollaron gliosis retiniana (Fig. 1-C), dos (14,2%) tenían uveitis anterior moderada (flare y células 2+, en una escala de 0-4), dos (14,2%) desarrollaron catarata (una subcapsular posterior y una catarata densa total) (Fig. 1-D), dos (14,2%) desarrollaron un desprendimiento de retina sin PVR, uno (7,1%) desarrolló un desprendimiento de retina con PVR (Fig. 1-E) y uno (7,1%) desarrolló un agujero macular estadio 4 con extenso fluido subretiniano (Fig. 1-F). Nuestros resultados clínicos en ojos con URI se presentan en la tabla 2.

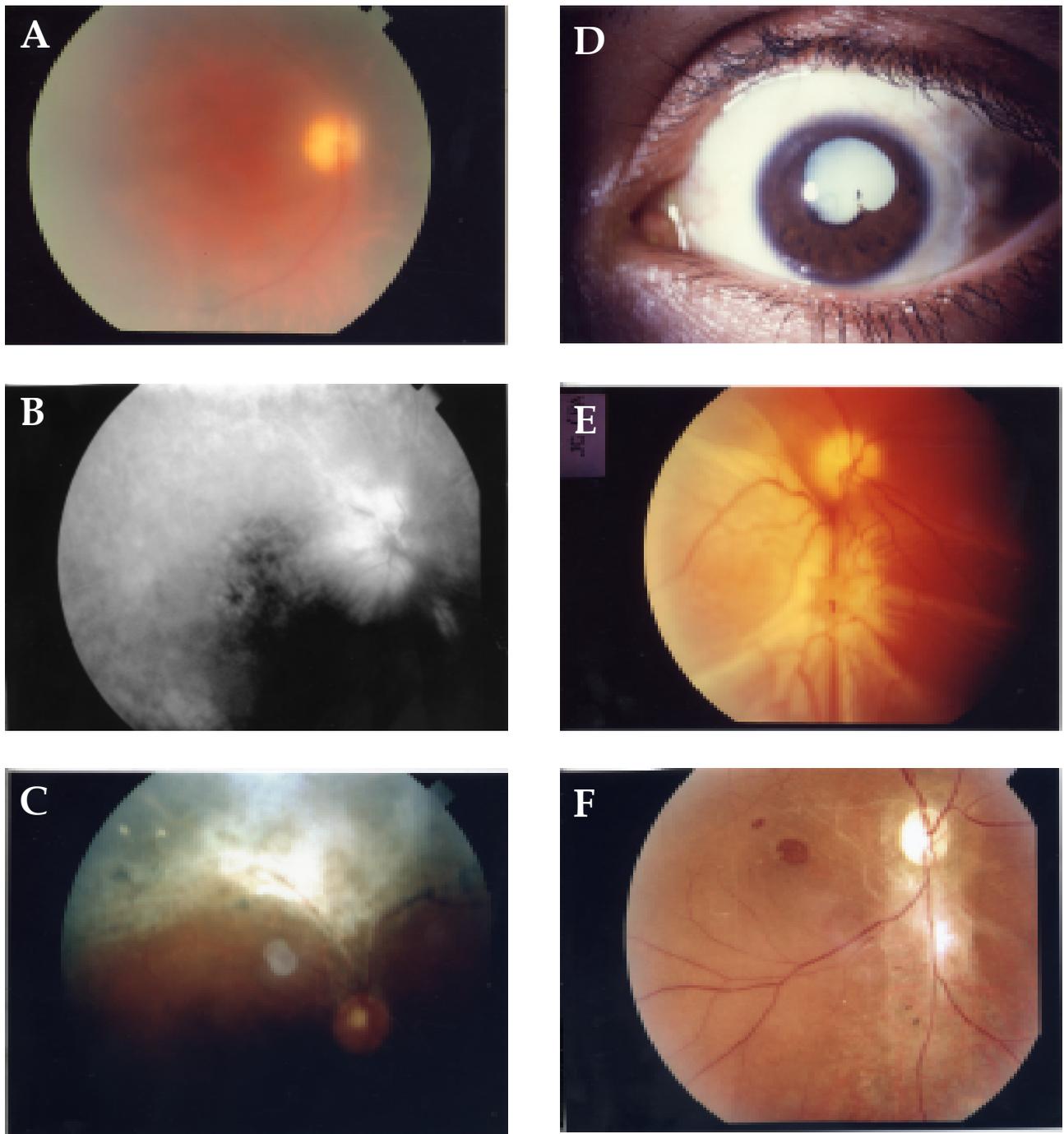


Figura 1. Los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y uveítis por recuperación inmune (URI) presentaron varios tipos de manifestaciones en nuestra serie. A) Un paciente con retinitis por citomegalovirus (CMV) cicatrizada y vitreítis moderada, B) Angiografía fluoresceínica de un paciente con retinitis por CMV cicatrizada, edema macular cistoide y papilitis, C) Paciente con retinitis por CMV cicatrizada y gliosis retiniana, D) Catarata densa total en un paciente con SIDA y URI manifestado por uveítis anterior, E) Uno de nuestros pacientes presentó retinitis por CMV cicatrizada relacionada con un desprendimiento de retina con retinopatía vítreo-proliferativa F) Uno de nuestros pacientes desarrolló un agujero macular estadio 4 con extenso fluido subretiniano.

Tabla 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS OJOS CON URI (14 OJOS)*

Ojo N°	S	Edad (A)	Lat.	Seg. Meses	Ojo C.	HAART	Anti-CMV	Extensión Ret CMV %	[SIDA-Ret CMV] (meses)	[CD4 I]	CD4 F	Aumento CD4	T de aumento de CD4 (meses)
1	M	42	OD	24	OK	Si	DHPG 5000	25	90	98	267	169	5
2	M	46	OD	36	#3	Si	DHPG IV	33	12	40	176	136	18
3	M	46	OI	36	#2	Si	DHPG IV	33	12	40	176	136	18
4	M	27	OI	23	OK	Si	DHPG 5000	40	20	40	510	470	18
5	F	33	OD	1	#6	Si	NO	30	12	78	279	201	3
6	F	33	OI	1	#5	Si	DHPG 5000	33	12	78	279	201	3
7	M	32	OD	9	OK	Si	NO	25	3	32	274	242	11
8	M	27	OD	1	#9	Si	DHPG IV	20	4	6	331	325	8
9	M	27	OI	1	#8	Si	DHPG IV	20	4	6	331	325	8
10	M	40	OD	1	#11	Si	Implante DHPG	30	27	2	101	99	6
11	M	40	OI	1	#10	Si	NO	40	27	2	101	99	6
12	M	31	OD	9	OK	Si	DHPG 5000	25	53	150	300	150	8
13	M	39	OD	22	OK	Si	DHPG IV	7	15	38	500	462	24
14	M	50	OD	1	OK	Si	DHPG IV	33	50	38	426	388	15

* URI = Uveitis por recuperación inmune, Ojo = Número de ojo, S = Sexo, Lat. = Lateralidad, HAART = Terapia anti-retroviral de alta actividad, Seg. = Seguimiento, A = Años, M = Masculino, F = Femenino, Ojo C. = Ojo contralateral, CMV = Citomegalovirus, Ret CMV = Retinitis por citomegalovirus, T = Tiempo, DHPG IV = Ganciclovir intravenoso, [SIDA-Ret CMV] = Período de tiempo entre diagnóstico de SIDA y de retinitis por citomegalovirus, DHPG 5000 = Ganciclovir intravitreo en altas dosis (5,0 mg), CD4 I = Cuenta CD4 inicial en células/ μ L, CD4 F = Cuenta CD4 final en células/ μ L.

Tabla 2
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS OJOS CON URI (14 OJOS)*

Ojo N°	Manif. y compl. de URI	Tratamiento	Cirugía	AV IRU	AV Final
1	Vitritis/MER/catarata (CSP 2+)	Ninguno	Faco + LIO	20/400	20/20
2	MER	Ninguno	VPP + Sil + Faco + LIO	20/50	20/50
3	Vitritis/MER/gliosis retiniana	Ninguno	VPP + Sil + Faco + LIO	20/50	20/50
4	veitis anterior/catarata densa/gliosis retiniana	Ninguno	VPP + Sil + Faco + LIO	PL	20/400
5	MER	Ninguno	Ninguna	20/400	20/150
6	EMC	Ninguno	Ninguna	20/80	20/30
7	Vitritis/EMC/papilitis/uveitis anterior	TST	PPV + IVTT	20/150	20/70
8	Vitritis/papilitis	Ninguno	Ninguna	20/40	20/30
9	Vitritis/EMC/papilitis	TST	Ninguna	20/150	20/100
10	Vitritis/EMC/MER/DRR+PVR	TST	PPV + Sil + implante de DHPG	20/200	20/300
11	Vitritis/EMC/DRR	TST	VPP + Sil	20/150	20/70
12	Vitritis/gliosis retiniana	Ninguno	Ninguna	MM	MM
13	AM IV/FSR	Ninguno	Ninguna	NPL	NPL
14	Vitritis/DRR	Ninguno	Ninguna	CD	CD

* URI = Uveitis por recuperación inmune, Manif = Manifestaciones, Compl = Complicaciones, AV = Agudeza visual, DHPG = Ganciclovir, DRR = Desprendimiento de retina regmatógeno, MER = Membrana epirretiniana, CSP = Catarata subcapsular posterior, EMC = Edema macular cistoide, PVR = Retinopatía vítreo-proliferativa, AMIV = Agujero macular estadio 4, FSR = Fluido subretiniano, VPP = Vitrectomía vía pars plana, Sil = Aceite de silicona, TST = Triamcinolona subtenoniana, TIV = Triamcinolona intravítrea, PL = Percepción de luz, MM = Movimiento de manos, NPL = No percepción de luz, CD = Cuenta dedos, Faco + LIO = Facoemulsificación e implante de lente intraocular.

El tratamiento previo anti-CMV incluyó ganciclovir intravenoso en cuatro pacientes, altas dosis (5,0 mg) de ganciclovir intravítreo en cuatro ojos (cuatro pacientes) (Arévalo y Azar-Arévalo, reunión anual de la Academia Americana de Oftalmología, New Orleans, Luisiana, Noviembre de 2001) y el implante de ganciclovir en un paciente. En tres ojos (tres pacientes), la retinitis por CMV cicatrizada, fue diagnosticada en su primera visita sin haber recibido alguna vez la terapia anti-CMV (Tabla 1). Durante el período de seguimiento, todos los pacientes con uveitis por recuperación inmune suspendieron la terapia específica anti-citomegalovirus y fueron seguidos con mucha atención⁹. Todos los pacientes habían discontinuado la terapia anti-citomegalovirus antes del inicio de la uveitis por recuperación inmune. Ninguno de los pacientes con uveitis por recuperación inmune había recibido rifabutin o cidofovir. La retinitis por citomegalovirus estaba inactiva cuando se hizo el diagnóstico de uveitis por recuperación inmune en todos los pacientes. Cuatro ojos de tres pacientes con uveitis por recuperación inmune recibieron de una a cuatro (media: 2,3) inyecciones subtenonianas posteriores de acetato de triamcinolona (Kenacort, Squibb and sons, Caracas, Venezuela) en intervalos de tres semanas para el manejo de las manifestaciones de la uveitis por recuperación inmune asociadas con disminución de la visión (Tabla 2). El resultado fue la resolución del EMC con un aumento de la agudeza visual en tres ojos sin reactivación de la retinitis por CMV en ningún caso. Dos ojos tenían una disminución de la agudeza visual relacionada con el desarrollo de un desprendimiento de retina 72 horas y tres semanas después de una inyección periorcular de corticoesteroides de depósito. Sin embargo, solamente uno de los ojos terminó con la agudeza visual final peor a la inicial debido al desarrollo de una MER. Ninguno de los pacientes con uveitis por recuperación inmune había recibido terapia sistémica con corticoesteroides. Corticoesteroides y cicloplégicos tópicos fueron utilizados para

tratar la inflamación posoperatoria cuando estaba indicado.

Las complicaciones inflamatorias del segmento posterior se manifestaron por disminución indolora de la agudeza visual (AV) (20/40-NPL) y miodesopsias (Tabla 2). Al inicio de la inflamación del segmento posterior, el 92,8% de ojos tenía retinitis por CMV inactiva en las zonas 1 ó 2²⁸ que no había causado disminución de la visión porque la retinitis no afectó la mácula o el haz papilomacular. Los ojos con URI tenían un área de superficie retiniana afectada por el CMV con un promedio de un 32,8% (rango: 7-40%) (Tabla 1). Fue necesario intervenir quirúrgicamente para tratar complicaciones de la URI en siete ojos, incluyendo vitrectomía vía pars plana (VPP) combinada con facoemulsificación e implante de lente intraocular (LIO), la inyección de aceite de silicona y facoemulsificación con implante de lente intraocular LIO (Tabla 2). Después del tratamiento de la URI con corticoesteroides periorculares de depósito en cuatro ojos y cirugías adicionales para manejar las complicaciones relacionadas con la URI, la AV mejoró en ocho (57,1%) de catorce ojos, permaneciendo igual en cinco (35,7%), y disminuyendo en solamente un ojo (7,1%).

Conclusiones

La reconstitución inmune en los pacientes con SIDA que reciben terapia HAART parece alterar la manera como el ojo responde a la enfermedad por CMV. Karavellas y colaboradores¹¹ reportaron a cinco pacientes bajo tratamiento con los inhibidores de las proteasas que tenían niveles elevados de linfocitos T CD4+ y retinitis por CMV inactiva. Todos ellos mostraron vitritis y papilitis moderadas, algunos con EMC. Ellos atribuyeron estas complicaciones que inducen inflamación al incremento de la inmunocompetencia de estos pacientes. Llamaron a este nuevo síndrome "vitritis por

recuperación inmune". Varios estudios se han publicado desde entonces y el término uveitis por recuperación inmune (URI) se ha utilizado extensamente para describir varias manifestaciones oculares inflamatorias en pacientes con SIDA y retinitis por CMV inactiva.¹²⁻²¹

Recientemente, Karavellas y colaboradores¹⁵ reportaron las complicaciones del segmento anterior y posterior a largo plazo en uveitis por recuperación inmune asociada con retinitis por citomegalovirus. Ellos describieron nueve ojos de nueve pacientes que desarrollaron complicaciones visuales significativas del segmento anterior y/o posterior.

La uveitis por recuperación inmune es un desorden inflamatorio intraocular crónico que se manifiesta sintomáticamente con disminución indolora de la visión y miodesopsias. El espectro clínico de la URI incluye vitreitis, papilitis, EMC, membrana epirretiniana (MER), hemorragia vítrea, neovascularización retiniana, síndrome de tracción vitreomacular (TVM), y retinopatía vítrea proliferativa (PVR).

En el presente estudio, describimos catorce ojos (diez pacientes) con inflamación intraocular del segmento posterior clínicamente significativa asociada al SIDA y a retinitis por CMV inactiva. Todos estos pacientes tenían marcado aumento en los niveles de linfocitos T CD4+ (media de 254,3 células/ μ L, rango: 99-470 células/ μ L) y disminución en plasma de los niveles de ARN mensajero viral (imperceptibles) después de la iniciación de la terapia HAART incluyendo los inhibidores de las proteasas. La inflamación intraocular del segmento posterior se manifiesta sintomáticamente con disminución de la agudeza visual y miodesopsias. Nueve ojos tenían vitreitis de moderada a severa (uno de estos ojos desarrolló un desprendimiento de retina sin PVR), cinco ojos desarrollaron EMC, cinco desarrollaron membranas epirretinianas, tres ojos tenían papilitis, tres desarrollaron gliosis retiniana, dos tenían uveitis anterior

moderada, dos desarrollaron catarata (una subcapsular posterior y una catarata densa total), uno desarrolló un desprendimiento de retina con PVR (el otro ojo de este paciente desarrolló un desprendimiento de retina sin PVR) y uno desarrolló un agujero macular estadio 4 con extenso fluido subretiniano. De los cinco ojos con EMC, cuatro fueron tratados con inyecciones perioculares de corticoesteroides de depósito. El resultado fue la resolución del EMC con un incremento en la agudeza visual en tres ojos sin la reactivación de la retinitis por CMV en ninguno de los ojos. Un ojo tenía disminución de la agudeza visual relacionada con el desarrollo de un desprendimiento de retina 72 horas después de la inyección periorcular de corticoesteroides de depósito. La AV final en este ojo quedó por debajo de su AV inicial debido al desarrollo de una ERM. Los pacientes con membranas epirretinianas no han sido operados al finalizar este estudio.

La inflamación intraocular en estos casos también se ha atribuido al tratamiento concomitante con rifabutin²³ o cidofovir²². Nosotros evaluamos todas las medicaciones de los pacientes y excluimos aquellos que recibieron el tratamiento con rifabutin o cidofovir. No había otros medicamentos que fuesen tomados por estos pacientes que hayan sido asociados a inflamación intraocular.

La patogénesis de la URI no está clara. Es posible que los inhibidores de las proteasas por sí mismos puedan mediar directamente esta inflamación. No está claro por qué solamente algunos pacientes con retinitis cicatrizadas y evidencia de restauración inmune desarrollan la inflamación intraocular. Está aceptado que la URI solamente ocurre en los pacientes que reciben terapia anti-retroviral potente y en los que la cuenta de los linfocitos T CD4+ se ha incrementado (los que responden a la terapia HAART), y que es una respuesta en contra del CMV dentro del ojo. Se sabe que la producción continua de las proteínas virales puede ocurrir en retinitis por CMV aparentemente inactiva²⁹.

Según Zegans y colaboradores¹²⁻¹⁴ con la recuperación continua de la función, el sistema inmune hace inactivo al CMV, la producción del antígeno se detiene y las reacciones inflamatorias se desploman. Otra teoría es que el control de la retinitis por CMV es incompleto en algunos pacientes con la producción subclínica de proteínas virales que continúan estimulando el sistema inmune¹⁴.

Se ha postulado que la ausencia de una respuesta inflamatoria significativa a la retinitis por CMV en pacientes con SIDA es debida a la inmunodeficiencia severa asociada al SIDA. Con el advenimiento de la terapia anti-retroviral combinada, incluyendo los inhibidores de las proteasas HIV-específicas, muchos pacientes con SIDA pueden experimentar la reconstitución inmune con niveles elevados de linfocitos T CD4+ y disminuir los niveles del ARN mensajero del VIH. Hasta ahora no se entiende si esto representa la recuperación completa de la función inmune; ya ha habido indicaciones de que estos linfocitos T CD4+ son solamente parcialmente funcionales³⁰. Sin embargo, en cuanto a la retinitis por CMV, el uso de los inhibidores de las proteasas ha dado lugar a un aumento significativo en el tiempo de progresión de la retinitis por CMV en pacientes que han respondido con la elevación de la cuenta de linfocitos T CD4+. Las respuestas inflamatorias del segmento posterior consideradas en nuestra serie se podrían por lo tanto atribuir a un incremento en la función inmune como resultado de la terapia HAART, incluyendo los inhibidores de las proteasas en ojos con retinitis por CMV.

No está exactamente claro qué factores son necesarios para causar la respuesta inflamatoria en estos pacientes. La URI se asocia a la presencia de retinitis por CMV inactiva, la combinación de terapia anti-retroviral con los inhibidores de las proteasas y a la evidencia por lo menos de la reconstitución inmune parcial sugerida por la elevada cantidad de células CD4+. Sin embargo, hay muchos pacientes con los tres factores que no desarrollan la

inflamación. La razón no se conoce. La reacción inflamatoria podría ser la respuesta a los antígenos del CMV expresados en las células que han sido infectadas de manera latente, cerca de las áreas de retinitis por CMV previamente activas. De hecho, la respuesta inmune a los antígenos del CMV varía en los pacientes con SIDA. Schrier y asociados³¹ han mostrado previamente que esto se puede relacionar con la predisposición a la retinitis por CMV. La heterogeneidad de la respuesta de los linfocitos T ya se ha documentado. Otros estudios son necesarios para evaluar la incidencia y la patogenia de este síndrome recientemente descrito.

Nuestra incidencia (31,2%) de URI en pacientes que responden a la terapia HAART se encuentra entre la incidencia encontrada por Karavellas y colaboradores¹⁹ (63%) y la encontrada por Nguyen y asociados¹⁷ (15,2%). Esto ha sugerido¹⁴ que la incidencia más baja de uveitis por recuperación inmune señalada por Nguyen y asociados¹⁷ se puede relacionar con una terapia más agresiva anti-CMV, reduciendo de tal modo al mínimo la exposición a los antígenos del CMV. Todos nuestros pacientes habían descontinuado la terapia de anti-citomegalovirus antes del inicio de la uveitis por recuperación inmune. Solamente uno de nuestros pacientes tenía un implante de ganciclovir en un ojo.

En el presente estudio, los ojos con URI tenían un área de superficie retiniana afectada por el CMV con un promedio de 32,8% (rango: 7-40%). Estas características están acordes con Karavellas y colaboradores¹⁹ y su investigación sobre los posibles factores de riesgo donde el área de superficie retiniana afectada por la retinitis por CMV inactiva fue asociada positivamente al desarrollo de la URI. Ellos encontraron que los ojos con un área media de retinitis por CMV mayor al 30% de la retina tenían un riesgo más alto de desarrollar URI. Esto puede sugerir que la inflamación está asociada al antígeno residual del CMV presente en el área de retinitis por CMV cicatrizada.

En conclusión, la vitreitis por recuperación inmune se presenta en un número significativo de pacientes con retinitis por CMV luego de una respuesta adecuada a la terapia HAART. Su incidencia se puede asociar a la discontinuación de la terapia específica anti-CMV y al área de superficie retiniana afectada por la retinitis por CMV inactiva. La URI está asociada a la mejoría del estado inmune y puede ser reversible con el tratamiento periocular de corticoesteroides sin reactivación de la retinitis por CMV.

Referencias

1. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debre P, Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-116.
2. Lederman MM, Connick E, Landay A, Kuritzkes DR, Spritzler J, St Clair M, Kotzin BL, Fox L, Chiozzi MH, Leonard JM, Rousseau F, Wade M, Roe JD, Martinez A, Kessler H. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J Infect Dis* 1998; 178: 70-9.
3. Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: ocular manifestations. *Ophthalmology* 1983; 90: 859-873.
4. Kupperman BD, Petty JG, Richman DD, et al. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 575-582.
5. Lowder CY, Butler CP, Dodds EM, Secic M, Recillas C, Gilbert C. CD8+ lymphocytes and cytomegalovirus in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 283-290.
6. Maguire AM, Nichols CW, Crooks GW. Visual loss in cytomegalovirus retinitis caused by cystoid macular edema in patients without the acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1996; 103: 601-605.
7. Skiest DJ. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Am J Med Sci* 1999; 317: 318-335.
8. Tural C, Romeu J, Sirera G, Andreu D, Conejero M, Ruiz S, Jou A, Bonjoch A, Ruiz L, Arno A, Clotet B. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998; 177: 1080-1083.
9. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 1182-1187.
10. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, Manischewitz J, Baird B, Perry C, Kidd IM, Vrabec T, Davey RT Jr, Falloon J, Walker RE, Kovacs JA, Lane HC, Nussenblatt RB, Smith J, Masur H, Polis MA. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1999; 282: 1633-1637.
11. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, Avila CP Jr, Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 169-175.
12. Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JJ, Jacobson MA, Margolis TP. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 292-300.
13. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, Freeman WR. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179: 697-700.
14. Kupperman BD, Holland GN. Immune recovery uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 103-106.
15. Karavellas MP, Song M, Macdonald JC, Freeman WR. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 57-64.

16. Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA, Whitcup SM. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 49-56.
17. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 634-639.
18. Macdonald JC, Karavellas MP, Torriani FJ, Morse LS, Smith IL, Reed JB, Freeman WR. Highly active antiretroviral therapy-related immune recovery in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 877-881.
19. Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC, Shufelt CL, Lowder CY, Plummer DJ, Glasgow B, Torriani FJ, Freeman WR. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina* 2001; 21: 1-9.
20. Sanislo SR, Lowder CY, Kaiser PK. Optic nerve head neovascularization in a patient with inactive cytomegalovirus retinitis and immune recovery. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 318-320.
21. Canzano JC, Reed JB, Morse LS. Vitreomacular traction syndrome following highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Retina* 1998; 18: 443-447.
22. Chavez-de la Paz E, Arévalo JF, Kirsch LS, Munguia D, Rahhal FM, De Clercq E, Freeman WR. Anterior nongranulomatous uveitis after intravitreal HPMPC (cidofovir) for the treatment of cytomegalovirus retinitis. Analysis and prevention. *Ophthalmology* 1997; 104: 539-544.
23. Arevalo JF, Russack V, Freeman WR. New ophthalmic manifestations of presumed rifabutin-related uveitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 321-324.
24. Freeman WR, Lerner CW, Mines JA, et al. A prospective study of the ophthalmic findings in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 133-142.
25. Jabs DA, Enger C, Bartlett JG. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 75-80.
26. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985; 92: 467-471.
27. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1959; 47: 155-170.
28. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ, and UCLA CMV Retinopathy Study Group. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy: use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1759.
29. Pepose JS, Newman C, Bach MC, Quinn TC, Ambinder RF, Holland GN, Hodstrom PS, Frey HM, Foos RY. Pathologic features of cytomegalovirus retinopathy after treatment with the antiviral agent ganciclovir. *Ophthalmology* 1987; 94: 414-424.
30. Voelker R. Physicians face new contradictions in HIV care. *JAMA* 1997; 277: 1504-1505.
31. Schrier RD, Freeman WR, Wiley CA, McCutchan JA, and the HNRC Group. Immune predispositions for CMV retinitis in AIDS. *J Clin Invest* 1995; 95: 1741-1746.

GANCICLOVIR INTRAVÍTREO A ALTAS DOSIS PARA EL MANEJO DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

Dr. Fernando Arévalo*
Dr. Arístides Mendoza**
Dr. Carlos Fernández**

Resumen

Objetivo: Describir el uso de altas dosis del ganciclovir intravítreo para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que reciben la terapia anti-retroviral de alta actividad (HAART).

Pacientes y métodos: catorce pacientes (19 ojos) infectados con HIV y con retinitis por CMV activa participaron en este estudio prospectivo no randomizado. Los pacientes con retinitis activa por CMV (84,2% en la zona 1 y 36,8% resistentes) fueron tratados con altas dosis de ganciclovir intravítreo (5,0 mg/0.1 ml una vez por semana) conjuntamente con terapia HAART. Las inyecciones intravítreas fueron suspendidas una vez que la retinitis por CMV cicatrizó. El seguimiento promedio fue de 10,9 meses.

* Director del Servicio de Retina y Vítreo, Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Caracas, Venezuela.

** Fellow de Retina y Vítreo de la Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Caracas, Venezuela.

Los autores no tienen ningún interés comercial o financiero en los productos o técnicas descritos en este artículo.

Soportado en parte por la Fundación Arévalo-Coutinho para la Investigación en Oftalmología, Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. J. Fernando Arévalo, Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Centro Caracas PH-1, Av. Panteón, San Bernardino, Caracas 1010, Venezuela (Tlf: 0212-576-8687, Fax: 0212-576-8815, e-mail: arevall@telcel.net.ve).

Resultados: La regresión completa de la retinitis fue obtenida con altas dosis de ganciclovir intravítreo en 84,2% de los ojos (3 pacientes murieron antes de la conclusión del estudio) con una media de 4,8 semanas. La agudeza visual mejoró 2 ó más líneas en 52,6% de los ojos. No se identificó ninguna toxicidad retiniana causada por el ganciclovir. La cantidad media de linfocitos T CD4+ aumentó desde 80,5 a 255,2 células/ μ L (aumento promedio de: 169,1 células/ μ L). Tres ojos presentaron reactivación de la retinitis por CMV en una media de 25,6 días después de su última inyección. Las complicaciones (4%) incluyeron, uveítis por recuperación inmune (2 ojos), desprendimiento de retina (1 ojo) y endoftalmitis (1 ojo).

Conclusiones: El ganciclovir intravítreo a altas dosis (5,0 mg) conjuntamente con terapia HAART puede ser bien tolerado y las inyecciones suspendidas después de que la retinitis por CMV ha cicatrizado.

Abstract

Objective: To describe the use of high doses of intravitreal ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).

Patients and methods: Fourteen HIV-infected patients (19 eyes) and active CMV retinitis participated in this prospective nonrandomized interventional case series. Active CMV retinitis (84.2% in zone 1 and 36.8% resistant) was treated with high dose intravitreal ganciclovir (5.0 mg/0.1 ml once a week) in combination with HAART therapy. Intravitreal injections were discontinued once CMV retinitis healed. Mean follow-up was 10.9 months.

Results: Complete regression of the retinitis was obtained with high doses of intravitreal ganciclovir in 84.2% of eyes (3 patients died before the conclusion of the study) at a mean of 4.8 weeks. Visual acuity improved 2 or more lines in 52.6% of eyes. No ganciclovir retinal toxicity was identified. The mean CD4+ T-cell count increased from 80.5 to 255.2 cells/ μ L (mean increase: 169.1 cells/ μ L). Three eyes presented CMV retinitis reactivation at a mean of 25.6 days after their last injection. Complications (4%) included immune recovery uveitis (2 eyes), retinal detachment (1 eye), and endophthalmitis (1 eye).

Conclusions: High doses of intravitreal ganciclovir (5.0 mg) in combination with HAART therapy can be well tolerated and may be discontinued after CMV retinitis has healed.

Introducción

La retinitis por citomegalovirus (CMV) es la complicación, que pone en peligro la visión, más común del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y se asocia con una inmunodeficiencia profunda y una cuenta de linfocitos T CD4+ por debajo de 100 células/ μ L (generalmente < 50 células/ μ L)¹⁻³. En años recientes, han ocurrido avances dramáticos en el manejo de los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). La introducción de la terapia anti-retroviral de alta actividad (HAART), incluyendo los inhibidores de las proteasas específicos para el HIV en el tratamiento del SIDA, ha dado lugar a una mejoría significativa en el estado inmune de muchos pacientes como lo indican los niveles crecientes de linfocitos T CD4+ y los niveles disminuidos del ARN mensajero del HIV en plasma^{4,5}. Todos los inhibidores de las proteasas actualmente disponibles inhiben de manera competitiva el punto de unión de las lipoproteínas virales mediado por las proteasas, previniendo la maduración de los viriones infecciosos. El resultado es inhibición de la réplica del HIV.

En 1996, por primera vez desde el principio de la pandemia del SIDA, una reducción en la mortalidad relacionada con el SIDA y en las infecciones oportunistas se observó en los Estados Unidos⁶. La terapia anti-retroviral de alta actividad ha dado lugar a una disminución de la incidencia de retinitis por CMV. Además, algunos pacientes responden a la terapia HAART con un aumento en la cantidad de linfocitos T CD4+ presentando una recuperación inmune parcial y recuperando la capacidad de suprimir el CMV sin terapia específica anti-CMV⁷⁻⁹. El Ganciclovir Intravítreo ha probado ser una terapia importante para controlar la retinitis por CMV en pacientes en los que ha fallado o no pueden recibir la terapia sistémica. La dosis inicialmente era de 200-400 microgramos y fue bien tolerada¹⁰⁻¹². Sin embargo, como se observó resistencia viral, la cantidad fue aumentada

primero a 2.000 microgramos¹³⁻¹⁴ y en una publicación más reciente, a 4.000 microgramos¹⁵. Incluso con dosis de 4.000 microgramos no se encontró ningún efecto nocivo. Morlet y asociados¹⁶ reportaron un estudio sobre la estabilidad y solubilidad de la solución del ganciclovir para determinar la vida útil de la solución preparada y compararon el costo de la terapia intravítrea con la intravenosa. La cromatografía líquida de alto rendimiento fue utilizada para determinar la concentración del ganciclovir en varias soluciones. Las medidas fueron tomadas de la solución recientemente preparada de 20 mg/ml, la misma solución guardada a temperatura ambiente o congelada por 10, 17 y 24 días, después de que la solución fuese filtrada y después de que fuera calentada a 56°C. Hubo poca variación en la concentración del ganciclovir sin importar las condiciones de almacenaje, sugiriendo que la solución era muy estable.

El propósito de este reporte es describir el uso de altas dosis (5,0 mg) de Ganciclovir intravítreo para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes infectados con VIH que reciben terapia HAART.

Pacientes y métodos

Un total de catorce pacientes (19 ojos) infectados con HIV y con retinitis activa por CMV (84,2% en zona 1 y 36,8% resistentes) (Tabla 1) participaron en este estudio prospectivo. Estos pacientes eligieron el tratamiento con altas dosis de inyecciones intravítreas de ganciclovir (5,0 mg) a partir de mayo de 1998 a mayo de 2000 en la Clínica Oftalmológica Centro Caracas. Cada paciente tomó una decisión con respecto a si recibir el tratamiento intravítreo después de discutir las ventajas y desventajas del tratamiento local versus la terapia sistémica para la retinitis por CMV. Todos los pacientes recibieron terapia HAART, incluyendo uno o dos inhibidores de transcriptasa reversa (lamivudine, stavudine,

zidovudine) y uno o dos inhibidores de las proteasas (indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir). Solamente fueron incluidos en el estudio los pacientes sin evidencia de enfermedad extraocular por CMV. Ningunos de los pacientes recibió cualquier otra terapia concomitante anti-CMV.

Un examen oftalmológico completo fue realizado en todos los pacientes en cada visita, incluyendo oftalmoscopia indirecta bilateral bajo dilatación pupilar. El diagnóstico de retinitis por CMV y la valoración de la actividad fue basada en la apariencia oftalmoscópica típica^{1,2,17,18} y la evidencia de progresión de los bordes de la retinitis en evaluaciones subsecuentes. La Retinitis fue clasificada según la localización (3 zonas retinales)¹⁹ y el tamaño de la lesión (porcentaje de la retina afectada por el CMV). Esto fue registrado con dibujos retinianos y confirmada con las fotografías del fondo de 30° en cada visita. Además, los niveles de linfocitos T CD4+ y del ARN mensajero viral del HIV en plasma, fueron controlados cada 3 meses para monitorizar la terapia anti-retroviral.

El tratamiento fue realizado ambulatoriamente y las inyecciones intravítreas administradas en el área de clínica bajo condiciones estériles. Inyecciones bilaterales fueron administradas según la indicación. La solución fue preparada adicionando 10 ml de solución salina balanceada (BSS, Laboratorios Alcon, Fort Worth, Texas) a un frasco de 500 mg de ganciclovir (Cymevene, F. Hoffmann-Hoffmann-La Roche, Suiza) y mantenida a 8°C para el uso repetido hasta por tres semanas. El ojo fue preparado con yodopovidona al 5% y anestesiado con lidocaína subconjuntival al 2% (Cifarcaína, laboratorios Behrens, Caracas, Venezuela) antes de la descompresión manual ocular^{20,21}. Cada inyección fue hecha en el cuadrante superior a 3,5 milímetros del limbo usando una aguja corta (1/2 pulgada) 30-g insertada completamente y dirigida hacia la cavidad vítrea media. Catorce pacientes (19 ojos) infectados de HIV fueron tratados con ganciclovir

intravítreo a altas dosis (5,0 mg/0.1 ml una vez por semana) conjuntamente con terapia HAART. Las inyecciones intravítreas fueron suspendidas una vez que la retinitis por CMV cicatrizó⁷⁻⁹. La reactivación o progresión de la retinitis fue definida como la presencia de lesiones nuevas o la extensión de áreas previamente inactivas de >750 μ . La reactivación o progresión de la retinitis fue tratada de la misma manera con el ganciclovir intravítreo a una dosis de 5,0 mg/0.1 ml una vez por semana hasta que la cicatrización de la retinitis por CMV fuese observada. El seguimiento medio fue de 10,9 meses después de la terapia local de la retinitis por CMV.

Resultados

Tratamos a 14 pacientes con SIDA (19 ojos) con retinitis por CMV activa, 5 tenían enfermedad bilateral y 9 unilateral. Todos nuestros pacientes estaban bajo terapia HAART y recibieron semanalmente inyecciones intravítreas de ganciclovir (5,0 mg). Nuestros 14 pacientes tenían una edad promedio de 38,2 años (27-64). Todos los pacientes eran hispanos y el 85,7% eran del sexo masculino (Tabla 1). Todos los pacientes respondieron a la terapia HAART con un aumento en la cuenta de linfocitos T CD4+ de una media de 80,5 células/ μ L (rango: 1-327 células/ μ L) a un promedio de 255,2 células/ μ L (rango: 7-510 células/ μ L) y una reducción del ARN mensajero del VIH del plasma a niveles imperceptibles. El aumento de los niveles de linfocitos T CD4+ tuvo una media de 169,1 células/ μ L (rango: 0-460 células/ μ L) (Tabla 2). El diagnóstico de SIDA precedió al diagnóstico de retinitis por CMV en un promedio de 34 meses (rango: 2-71 meses). En el tratamiento previo anti-CMV se utilizó ganciclovir intravenoso en seis pacientes (7 ojos) y fue retirado debido a fallas en la respuesta. Ocho pacientes (12 ojos) eligieron la terapia local sobre la del ganciclovir intravenoso debido a consideraciones con respecto a la calidad de vida. Además, en 11 pacientes (16 ojos) la terapia local era lo

Tabla 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS OJOS TRATADOS CON GANCICLOVIR INTRAVÍTREO A ALTAS DOSIS (19 OJOS)*

Ojo N°	S	Edad A	Lat.	Ojo C.	[SIDA-CMV] Meses	Meds. Anti-CMV	Indicación	Localización ret. CMV (Zonas)	Extent. Ret. CMV %	AV. Inicial	AV. Final
1	M	42	OD	OK	90	No	Resistencia	1,2,3	25	20/150	20/60
2	M	34	OD	OK	36	DHPG IV	Resistencia	2,3	15	20/25	20/20
3	M	34	OD	OK	24	DHPG IV	Resistencia	2,3	30	PL	PL
4	M	35	OD	#5	40	No	Zona 1	1,2,3	45	20/150	20/60
5	M	35	OI	#4	40	No	Zona 1	1,2,3	50	20/40	20/30
6	M	27	OI	OK	20	No	Zona 1	1,2,3	40	20/400	20/200
7	M	64	OD	#8	5	No	Zona 1	1,2,3	45	MM	MM
8	M	64	OI	#7	5	No	Zona 1	1,2,3	50	CD	CD
9	M	54	OD	OK	18	No	CV	2,3	15	20/200	20/60
10	M	50	OD	#11	23	DHPG IV	Resistencia	1,2,3	60	MM	20/400
11	M	50	OI	#10	23	DHPG IV	Resistencia	1,2,3	50	MM	20/400
12	M	31	OD	OK	71	No	Zona 1	1,2,3	40	20/100	20/100
13	F	33	OD	#14	12	No	Zona 1	1,2,3	30	20/400	20/150
14	F	33	OI	#13	12	No	Zona 1	1,2,3	33	20/80	20/50
15	M	28	OD	#16	2	No	Zona 1	1,2,3	50	MM	20/150
16	M	28	OI	#15	2	No	Zona 1	1,2,3	33	CD	20/70
17	M	29	OD	OK	59	DHPG IV	Resistencia	1,2,3	100	NPL	NPL
18	F	44	OI	OK	24	No	Resistencia	1	5	20/100	20/25
19	M	31	OD	OK	53	No	Zona 1	1	25	MM	MM

* S = Sexo, Lat. = lateralidad, A = Años, Meds. = Medicamentos antes de las inyecciones, M = Masculino, F = Femenino, CMV = Citomegalovirus, Ret CMV = Retinitis por citomegalovirus, T = Tiempo, DHPG iv = Ganciclovir intravenoso, SIDA-Ret CMV = Período de tiempo entre el diagnóstico del SIDA y la Ret CMV, CV = Calidad de vida, AV = Agudeza visual, MM = Movimiento de manos, CD = Cuenta dedos, PL = Percepción de luz, NPL = No percepción de luz, Ojo C. = Ojo contralateral.

Tabla 2.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS OJOS TRATADOS CON GANCICLOVIR INTRAVÍTREO A ALTAS DOSIS (19 OJOS)*

Ojo N°	Seguimiento	CD4 inicial (Céls./ μ L)	CD4 final (Céls./ μ L)	Aumento CD4	Reactivación	Complicaciones	Resultado
1	24 meses	92	267	175	28 días/cicatrizada con tres inyecciones	Vitritis & EMC (URI)	Cicatrizada
2	1 mes	74	134	60	D/C	No	D/C
3	1 mes	104	280	176	No	No	Cicatrizada
4	37 meses	140	299	159	No	No	Cicatrizada
5	37 meses	140	299	159	No	No	Cicatrizada
6	31 meses	50	510	460	No	No	Cicatrizada
7	6 meses	25	279	254	No	DRR	Cicatrizada
8	6 meses	25	279	254	No	No	Cicatrizada
9	5 meses	13	281	268	21 días/cicatrizada con tres inyecciones	Endoftalmitis	Cicatrizada
10	18 meses	40	256	216	No	DRR	Cicatrizada
11	18 meses	40	256	216	No	DRR	Cicatrizada
12	1 semana	327	327	0	D/C	No	D/C
13	26 meses	78	279	201	No	No	Cicatrizada
14	26 meses	78	279	201	No	No	Cicatrizada
15	17 meses	7	74	67	No	No	Cicatrizada
16	17 meses	7	74	67	No	No	Cicatrizada
17	1 semana	1	7	6	D/C	No	D/C
18	3 meses	104	280	176	No	No	Cicatrizada
19	9 meses	150	300	150	28 días/cicatrizada con tres inyecciones	Vitritis (URI)	Cicatrizada

* URI = Uveitis por recuperación inmune, EMC = Edema macular cistoide, DRR= Desprendimiento de retina regmatógeno, D/C = Terapia local discontinuada.

recomendado debido a la presencia de retinitis por CMV en la zona 1.¹⁹ Los ojos en nuestro estudio tenían un área de superficie retiniana afectada por el CMV con una media de 39% (rango: 5-100%) (Tabla 1). Ninguno de nuestros pacientes tenía evidencia de enfermedad extraocular por CMV. Nuestros resultados clínicos en los ojos que recibieron inyecciones intravítrea semanales de ganciclovir (5,0 mg) se presentan en la tabla 1. La regresión completa de la retinitis fue obtenida con altas dosis de ganciclovir intravítrea en el 84,2% de los ojos (3 pacientes murieron antes de la conclusión del estudio) en una media de 4,8 semanas (2-8 semanas) (Figura 1). La agudeza visual (AV), con cartilla de Snellen, mejoró 2 ó más líneas en 11 (57,9%) de 19 ojos y los 8 (42,1%) restantes se mantuvo igual o mejoró menos de 2 líneas. Ningún ojo demostró empeoramiento de la AV después de las inyecciones intravítreas de ganciclovir a alta dosis. No se identificó ninguna toxicidad retiniana relacionada al ganciclovir. Tres ojos (15,7%) presentaron reactivación de la retinitis por CMV con una media de 25,6 días (21-28 días) después de su última inyección. Estos 3 ojos experimentaron una repetición del ciclo de altas dosis con ganciclovir intravítrea (5,0 mg/0.1 mL/semana) y la retinitis por CMV cicatrizó después de 3 inyecciones en cada caso. Tres (21,4%) pacientes desarrollaron la enfermedad extraocular por CMV. Ningún paciente desarrolló retinitis por CMV en el ojo contralateral no afectado. Complicaciones ocurrieron en el 4% de ojos e incluyeron desprendimiento de retina (3 ojos, 15,7%), uveítis por recuperación inmune (2 ojos, 10,5%) y endoftalmitis (1 ojo, 5,2%) (Figura 2, Tabla 2). Dos de los desprendimientos de retina (un paciente) fueron reparados con vitrectomía y la inyección de aceite de silicona y un paciente rechazó la cirugía. Estos pacientes tenían entre 45-60% (media: 51,6%) de área de superficie retiniana afectada con retinitis por CMV. Dos ojos con uveítis por recuperación inmune²²⁻³¹ fueron tratados con inyecciones subtenonianas posteriores de acetato del triamcinolona (Kenacort, Squibb & Sons, Caracas, Venezuela)

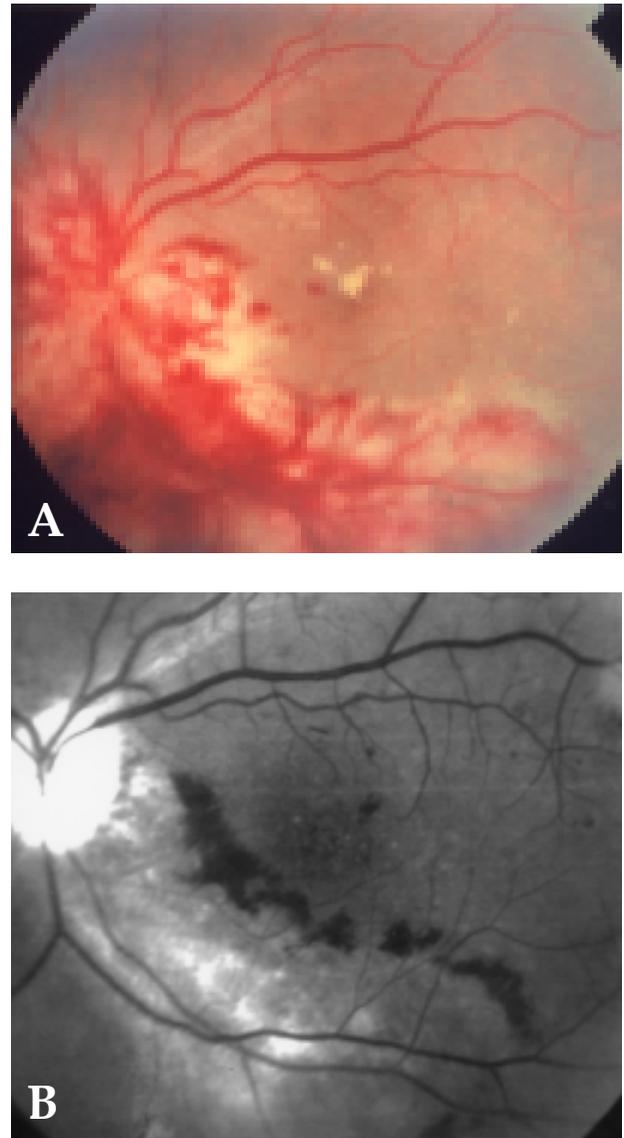


Figura 1. Paciente con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y retinitis por citomegalovirus (CMV). A) Retinitis activa por CMV antes de la terapia local con el ganciclovir intravítrea. B) Retinitis por CMV cicatrizada después de 4 inyecciones de ganciclovir intravítrea a altas dosis (5,0 mg).

con intervalos de tres semanas (Arévalo y Azar-Arévalo, reunión anual de la Academia Americana de Oftalmología, New Orleans, Luisiana, noviembre de 2001). Uno de nuestros pacientes desarrolló una endoftalmitis con cultivo-negativo, respondió a los antibióticos intravítreos (vancomicina y amikacina) y la Av fue preservada.

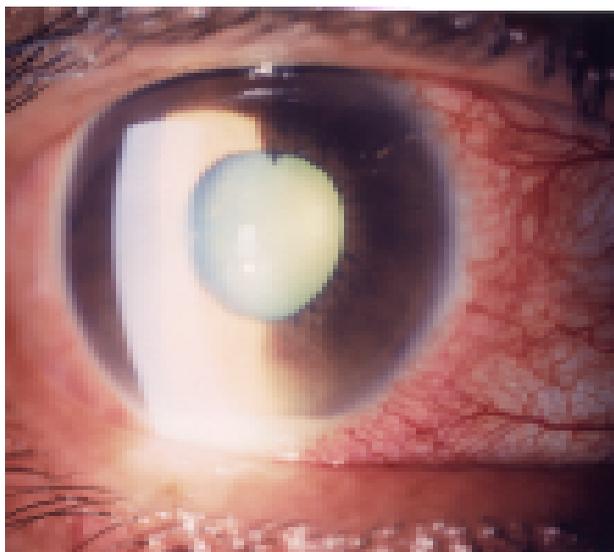


Figura 2. Paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y retinitis por citomegalovirus (CMV) que desarrolló endoftalmitis después de una inyección de ganciclovir intravítreo a altas dosis (5,0 mg).

Discusión

La retinitis por citomegalovirus es una enfermedad que potencialmente causa ceguera, es la complicación ocular más común del SIDA; ocurre generalmente en la última fase de la enfermedad cuando la inmunosupresión es profunda. En la mayoría de los casos responde al tratamiento sistémico, no obstante el manejo sistémico tiene un número de desventajas importantes incluyendo los índices significativos de reactivación, toxicidad, sepsis costo y el deterioro de la calidad de vida.

Mientras que el 80% al 100% de los pacientes responden a la terapia de inducción inicial, la reactivación y la progresión de la retinitis con dosis de mantenimiento ocurre eventualmente en casi todos los pacientes³²⁻³⁴. Aunque no está entendido exactamente, este fenómeno puede ser debido al desarrollo de resistencia viral o a las concentraciones intraoculares inadecuadas de la droga³⁵. Para

determinar esto Arévalo³⁶ y asociados estudiaron concentraciones intravítreas y en plasma de ganciclovir y foscarnet después de la administración intravenosa (IV) en pacientes con SIDA, retinitis por CMV y con grados variables de desprendimiento de retina. Las concentraciones intravítrea medias de ganciclovir y de foscarnet en ese estudio estaban debajo de la dosis inhibitoria (DI) 50 y de la DI 90 en muchas cepas aisladas del CMV antes y después del tratamiento. No se encontró ninguna correlación entre las concentraciones intravítreas y la extensión de la retinitis o la extensión del desprendimiento de retina. Los autores concluyeron que las actuales drogas y la dosificación para la retinitis por CMV están en el límite o en concentraciones progresivamente subterapéuticas durante el curso de la terapia crónica. Esto puede explicar la reactivación durante la terapia de mantenimiento y el desarrollo de resistencia de la retinitis por CMV.

La ventaja principal de la terapia local es que alcanza una concentración terapéutica inmediata de la droga en la cavidad vítrea. Además, la calidad de vida de nuestros pacientes es aumentada perceptiblemente evitando la necesidad de colocar un catéter central (necesitado para la terapia de la inducción con el ganciclovir y el foscarnet). Sin embargo, las ventajas del ganciclovir o del foscarnet intravenoso incluyen la capacidad de tratar a pacientes con enfermedad bilateral (y prevenir la activación de la enfermedad en el ojo no afectado) y la prevención o el control posible de infecciones por CMV en otros sitios del cuerpo. Además, la terapia local puede no ser tan eficaz como el ganciclovir intravenoso o en particular como el foscarnet intravenoso con respecto a la supervivencia del paciente. Sin embargo, para contestar definitivamente esta pregunta la terapia local se debe comparar con la terapia intravenosa en un ensayo no randomizado que examine la respuesta a la retinitis por CMV y también la supervivencia del paciente.

En el presente estudio, tratamos a 14 pacientes con SIDA (19 ojos) con retinitis activa por CMV,

5 tenían enfermedad bilateral y 9 unilateral. Todos nuestros pacientes recibieron terapia HAART e inyecciones intravítreas semanales de ganciclovir (5,0 mg).

Todos los pacientes respondieron a la terapia HAART con un aumento en la cuenta de linfocitos T CD4+ con una media de 80,5 células/ μ L (rango: 1-327 células/ μ L) a una media de 255,2 células/ μ L (rango: 7-510 células/ μ L) y una reducción del ARN mensajero del HIV plasmático a niveles imperceptibles. El aumento de los niveles de los linfocitos T CD4+ tuvo una media de 169,1 células/ μ L (rango: 0-460 células/ μ L). La regresión completa de la retinitis fue obtenida con altas dosis de ganciclovir intravítreo en el 84,2% de los ojos (3 pacientes murieron antes de la conclusión del estudio) en una media de 4,8 semanas (2-8 semanas). La agudeza visual (AV), con cartilla Snellen, mejoró 2 o más líneas en 11 (57,9%) de 19 ojos y los 8 (42,1%) restantes mantuvieron igual AV o presentaron una mejoría de menos de 2 líneas. Ningún ojo presentó empeoramiento de la AV después de las inyecciones intravítreas de ganciclovir a altas dosis. No se identificó ninguna toxicidad retiniana asociada al ganciclovir. Tres ojos (15,7%) presentaron reactivación de la retinitis por CMV en una media de 25,6 días (21-28 días) después de su última inyección. Estos 3 ojos experimentaron una repetición del ciclo de altas dosis de ganciclovir intravítreo (5,0 mg/0.1 mL/semana) y la retinitis por CMV cicatrizó después de 3 inyecciones en cada caso. Tres (21,4%) pacientes desarrollaron enfermedad extraocular por CMV. Ningún paciente desarrolló retinitis por CMV en el ojo contralateral no afectado.

Las complicaciones ocurrieron en el 4% de los ojos e incluyeron desprendimiento de retina (3 ojos, 15,7%), uveitis por recuperación inmune (2 ojos, 10,5%) y endoftalmitis (1 ojo, 5,2%). Dos de los desprendimientos de retina (un paciente) fueron reparados con vitrectomía y la inyección de aceite de silicona, y un paciente rechazó la cirugía. Estos pacientes tenían entre 45-60%

(media: 51,6%) de área de superficie retiniana afectada con retinitis por CMV. Dos ojos con uveitis por recuperación inmune²⁴⁻³³ fueron tratados con inyecciones subtenonianas posteriores de acetato del triamcinolona con intervalos de tres semanas. Uno de nuestros pacientes desarrolló endoftalmitis con cultivo negativo y respondió a los antibióticos intravítreos sin pérdida de la AV final.

No conocemos de ningún otro estudio que utilice mayores dosis de ganciclovir (5,0 mg) con intervalos menos frecuentes, suspensión de la medicación anti-CMV y con terapia HAART. El uso de las inyecciones intravítreas de ganciclovir una vez por semana puede ser bien tolerada por el paciente, con la cicatrización de la retinitis en un promedio de 4,8 semanas y la reactivación no ocurre en un 84% de los ojos cuando el paciente está bajo terapia de HAART. Además, la terapia local con el ganciclovir intravítreo a altas dosis es muy económica y rentable.

En resumen, el ganciclovir intravítreo (5,0 mg) a altas dosis conjuntamente con la terapia HAART son muy eficaces, se pueden tolerar bien y las inyecciones pueden ser suspendidas después de que la retinitis por CMV haya cicatrizado. La reactivación puede ocurrir (15,7% en 25,6 días), no obstante la terapia local es muy eficaz en controlarla. La agudeza visual mejora o sigue siendo estable en la mayoría de los pacientes. Las complicaciones ocurrieron en el 4% de los casos, no obstante la agudeza visual final no fue afectada.

Referencias

1. Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, et al. Acquired immune deficiency syndrome: ocular manifestations. *Ophthalmology* 1983; 90: 859-873.
2. Kupperman BD, Petty JG, Richman DD, et al. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 575-582.

3. Lowder CY, Butler CP, Dodds EM, Secic M, Recillas C, Gilbert C. CD8+ lymphocytes and cytomegalovirus in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 283-290.
4. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debre P, Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-6.
5. Lederman MM, Connick E, Landay A, Kuritzkes DR, Spritzler J, St Clair M, Kotzin BL, Fox L, Chiozzi MH, Leonard JM, Rousseau F, Wade M, Roe JD, Martinez A, Kessler H. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J Infect Dis* 1998; 178: 70-9.
6. Skiest DJ. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Am J Med Sci* 1999; 317: 318-35.
7. Tural C, Romeu J, Sirera G, Andreu D, Conejero M, Ruiz S, Jou A, Bonjoch A, Ruiz L, Arno A, Clotet B. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998; 177: 1080-3.
8. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 1182-7.
9. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, Manischewitz J, Baird B, Perry C, Kidd IM, Vrabec T, Davey RT Jr, Falloon J, Walker RE, Kovacs JA, Lane HC, Nussenblatt RB, Smith J, Masur H, Polis MA. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1999; 282: 1633-7.
10. Cantrill HL, Henry K, Melroe NH, Knobloch WH, Ramsay RC, Balfour HH Jr. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir. Long-term results. *Ophthalmology* 1989; 96: 367-74.
11. Heinemann MH. Long-term intravitreal ganciclovir therapy for cytomegalovirus retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1767-1772.
12. Cochereau-Massin I, Lehoang P, Lautier-Frau M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M, Matheron S, Katlama C, Gharakhanian S, Rozenbaum W, et al. Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991; 98: 1348-53.
13. Young SH, Morlet N, Heery S, Hollows FC, Coronco MT. High dose intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Med J Australia* 1992; 157: 370-373.
14. Young S, Morlet N, Besen G, Wiley CA, Jones P, Gold J, Li Y, Freeman WR, Coronco MT. High-dose (2000-microgram) intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998; 105: 1404-10.
15. Pavan PR, DeGregorio PG, Menosky MM, Secan RA. Safety of 4000 Microgram Doses of Intravitreal Ganciclovir The Vitreous Society Online Journal [serial online] 1996 Jan-1997 Dec [cited 1998 Jun 1]; 1 (1) [7 screens]. Available from: URL: <http://www.vitreoussociety.org>
16. Morlet N, Young S, Naidoo D, Fong T, Coroneo MT. High dose intravitreal ganciclovir for CMV retinitis: a shelf life and cost comparison study. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 753-5.
17. Freeman WR, Lerner CW, Mines JA, et al. A prospective study of the ophthalmic findings in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 133-142.
18. Jabs DA, Enger C, Bartlett JG. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 75-80.
19. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ, and UCLA CMV Retinopathy Study Group. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy: use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1759.
20. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1340-2.

21. Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, Spierer A. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 1989; 96: 289-92.
22. Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JJ, Jacobson MA, Margolis TP. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J ophthalmol* 1998; 125: 292-300.
23. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, Freeman WR. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1999; 179: 697-700.
24. Kuppermann BD, Holland GN. Immune recovery uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 103-6.
25. Karavellas MP, Song M, Macdonald JC, Freeman WR. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 57-64.
26. Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA, Whitcup SM. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 49-56.
27. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 634-9.
28. Macdonald JC, Karavellas MP, Torriani FJ, Morse LS, Smith IL, Reed JB, Freeman WR. Highly active antiretroviral therapy-related immune recovery in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 877-81.
29. Karavellas MP, Azen Sp, MacDonald JC, Shufelt CL, Lewder CY, Plummer DJ, Glasgow B, Torriani FJ, Freeman WR. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina* 2001; 21: 1-9.
30. Sanislo SR, Lowder CY, Kaiser PK. Optic nerve head neovascularization in a patient with inactive cytomegalovirus retinitis and immune recovery. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 318-20.
31. Canzano JC, Reed JB, Morse LS. Vitreomacular traction syndrome following highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Retina* 1998; 18: 443-7.
32. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 213-20.
33. Henderly DE, Freeman, WR, Causey DM, Rao NA. Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir. *Ophthalmology* 1987; 94; 425-34.
34. LeHoang P, Girard B, Robinet M, Marcel P, Zazoun L, Matheron S, et al. Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1989; 96: 865-73.
35. Drew WL, Miner RC, Busch DF, Follansbee SE, Gullet J, Mehalko SG, et al. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Inf Dis* 1991; 163: 716-19.
36. Arévalo JF, González C, Capparelli EV, Kirsch LS, García RF, Quiceno JI, Connor JD, Gambertoglio J, Bergeron-Lynn G, Freeman WR. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis* 1995; 172: 951-6.

SECCIÓN DEL ANILLO ESCLERAL POSTERIOR COMO TRATAMIENTO EN LA OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL DE LA RETINA

Fernando Acosta García, MD*
Alejandro José Lávaque Di Caro, MD**
Mario Polit Macías, MD***

Resumen

La oclusión de vena central de la retina (OVCR) ocupa el tercer lugar en frecuencia dentro de los desórdenes vasculares que afectan la retina. Se ha demostrado que el sitio de la oclusión ocurre a nivel de la lámina cribosa del nervio óptico. Anatómicamente se trata de un sitio de encrucijada para los vasos, donde se encuentran en un estado de compresión relativa debido a la presencia del anillo escleral posterior. El objetivo principal de este estudio es determinar si los pacientes con oclusión de vena central de la retina se benefician al descomprimir la misma mediante la sección del anillo escleral posterior. Luego de la cirugía presentó mejoría clínica el 75% (21/28) de los pacientes. Se propone este tipo de cirugía como una alternativa más para el manejo de la oclusión de la vena central de la retina.

Palabras clave: oclusión de vena central de la retina, tratamiento.

* Oftalmólogo - Retinólogo, Escuela Superior de Oftalmología. Instituto Barraquer de América.

** Jefe de Residentes (2001), Escuela Superior de Oftalmología. Instituto Barraquer de América.

***Residente (2001), Escuela Superior de Oftalmología. Instituto Barraquer de América.

Abstract

The occlusion of central retinal vein occupies the third place in frequency inside vascular disorders that affect the retina. It has been demonstrated that the place of the obstruction occurs at the lamina cribrosa of the optic nerve. Anatomically it is a crossroad place for the vessels, they are in a relative state of compression due to the presence of the posterior scleral ring. The main objective of this study is to determine if the patients with occlusion of central retinal vein benefit by the section of the posterior scleral ring. After the surgery, 75% (21/28) of the patients presented clinical improvement. This surgery is proposed as an alternative for the management of the occlusion of central retinal vein.

Key words: vein occlusion and treatment.

Introducción

La oclusión de vena central de la retina (OVCR) ocupa el tercer lugar en frecuencia dentro de los desórdenes vasculares que afectan la retina¹. Hayreh postula que el sitio de oclusión de la vena ocurre a nivel de la lámina cribrosa; en este sitio el vaso estaría influenciado por fuerzas compresivas externas que lo aprisionarían contra la mencionada lámina². Por otro lado, Klein describió otros factores anatómicos importantes en la génesis de esta patología y los dividió en: cambios escleróticos y degenerativos en la pared venosa, cambios escleróticos y degenerativos de las estructuras adyacentes a la vena (arteria central de la retina, lámina cribrosa y adventicia) y cambios del flujo sanguíneo venoso³.

Las diversas propuestas terapéuticas que intentan mejorar la agudeza visual y prevenir las complicaciones (glaucoma neovascular y neovascularización de la retina) han mostrado resultados variables y en general, poco efectivos⁴. Es por eso mismo que se han propuesto los siguientes objetivos para este estudio:

Objetivo General: Determinar si los pacientes con obstrucción de vena central de la retina se benefician al descomprimir la vena mediante la sección del anillo escleral posterior.

Objetivos Específicos:

1. Describir la distribución por género y edad de los pacientes que sufrieron OVCR.
2. Establecer el tipo de OVCR.
3. Analizar la rubeosis iridis, antes y después de la cirugía.
4. Determinar si hubo mejoría del cuadro clínico en términos de: mejoría de la agudeza visual, perfusión retinal, circulación a nivel de los vasos orbitarios y disminución de la rubeosis luego de realizada la cirugía en los diferentes tipos de OVCR.

Creemos que al realizar la sección del anillo escleral posterior se liberaría la vena central de la retina de la presión a la que está sometida dentro del nervio óptico, con lo que se lograría restablecer el flujo a lo largo de este vaso y de esa forma mejorar la perfusión retinal, con lo cual se obtendría una mejoría clínica del cuadro y una disminución en la aparición de complicaciones⁵.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, analizando los historiales médicos de los pacientes sometidos a sección del anillo

escleral posterior en el Instituto Barraquer de América, entre los meses de julio de 1994 y diciembre de 1998.

Se incluyeron en el estudio veintiocho pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Paciente con Dx clínico de OVCR.	Pacientes con tratamientos previos.
Pacientes que no recibieron tratamiento previo para esta patología.	Pacientes con formas transitorias de OVCR o Sínd. de Estasis Venoso por otras causas.

A la obstrucción de vena central de la retina se la dividió en dos grupos²:

- OVCR Isquémica: ocurre una obstrucción completa del flujo en la vena, con pérdida severa de la agudeza visual secundaria a las extensas zonas de isquemia retinal que se ponen en evidencia por grandes áreas de no perfusión (mayores a 10 DD), asociadas a una gran cantidad de exudados blandos (isquémicos) y múltiples hemorragias intrarretinianas. Generalmente se asocia a un defecto pupilar aferente relativo y a trastornos de la onda "b" en el ERG.
- OVCR No Isquémica: la obstrucción venosa no es completa, por lo que las manifestaciones clínicas son menos importantes.

Con el objetivo de descomprimir la vena central de la retina, a todos los pacientes, se les realizó una sección del anillo escleral posterior utilizando la siguiente técnica⁵⁻⁶:

Primer tiempo: se practica una incisión conjuntival en el lado nasal cerca del limbo, la cual se amplía con dos cortes laterales a las doce y a las seis del reloj; con esto se logra un fácil abordaje del músculo recto interno. Se fijan y

reparan las extremidades del músculo con dos puntos de sutura y se desprende de su inserción escleral. El muñón se fija con una sutura de material sintético resistente. El cirujano se coloca al lado derecho o izquierdo del enfermo, dependiendo del ojo que se desee intervenir.

Segundo tiempo: se aplica un separador, especialmente diseñado para esta técnica, que mide tres centímetros de longitud. El separador se dirige contra la esclera hacia el fondo de la órbita en busca de la salida del nervio óptico en la región nasal interna. Se aprecia entonces en el campo quirúrgico, hacia la parte inferior y posterior, la salida de la vena vorticosa inferior y hacia arriba y atrás la salida de la vorticosa superior. En el espacio escleral que separa ambas vorticosas y se ve por transparencia, corren la arteria ciliar larga posterior y el nervio homónimo. Se introduce luego en el fondo del campo quirúrgico una pequeña torunda de gasa fijada a una seda negra, que sirve de reparo, con el objeto de rechazar la grasa orbitaria. Se toma un disector de punta roma y se procede a despejar el espacio delimitado entre la vena vorticosa inferior y la arteria ciliar larga posterior. Se aprecian entonces los vasos ciliares cortos posteriores que en forma de un haz o manajo lateral, acompañan al nervio óptico a su salida del canal y anillo escleral posterior. Es necesario colocar dos suturas de tracción retroecuatorial, una a cada lado de la vorticosa superior y de la arteria ciliar larga posterior y entre esta última arteria y la vorticosa inferior, luego se bascula el ojo un poco hacia adelante y afuera para poder visualizar mejor el campo quirúrgico. Esta tracción debe aflojarse cada dos minutos y por treinta segundos para evitar una posible oclusión vascular con anoxia retinal y daño visual irreparable por hiperextensión. Con el disector se separan algunas de las arterias ciliares, con lo que se logra exponer el nervio óptico.

Tercer tiempo: se practica, a 1,5 mm por debajo o por encima de la arteria ciliar larga posterior

y a 4 mm en frente de la entrada de los vasos ciliares cortos posteriores, una incisión vertical laminar escleral de 4 mm de longitud y de aproximadamente 0,8 mm de profundidad, dejando de esa forma expuestas las laminillas supracoroideas, las cuales por transparencia dejan ver el color azul negruzco de la coroides que se encuentra por debajo de ellas. Con una tijera curva de córnea se disecciona hacia atrás con dirección hacia la duramadre del nervio y se abre la esclera posterior, con el portacuchillas se completa el corte del resto de las fibras hasta que la duramadre quede abierta en una extensión de 2 ó 3 mm y el anillo escleral dividido; en este momento se ve salir el líquido cefalorraquídeo.

Cuarto tiempo: se retira la torunda de gasa, se reaplica el músculo recto interno y se cierra la conjuntiva con la técnica habitual.

Se consideró como éxito a los pacientes que mejoraron uno o varios de los siguientes parámetros clínicos luego de realizado el procedimiento quirúrgico:

- Mejoría de la agudeza visual (cartilla de Snellen).
- Mejoría de la perfusión retinal (angiografía digital).
- Mejoría en el flujo a través de los vasos orbitarios (eco doppler de vasos orbitarios).
- Disminución de la rubeosis en los pacientes que de forma previa a la cirugía presentaban neovasos en iris y/o en el ángulo, asociada o no a glaucoma neovascular.

Resultados

Se estudiaron veintiocho pacientes, 60,72% (17/28) de sexo masculino y 39,28% (11/28) de sexo femenino, con diagnóstico de obstrucción de vena central de la retina. El rango de edad fue de diecisiete a ochenta y siete años con un promedio de 59,34 (Desvío Standard \pm 16,16). Los mismos

tuvieron un tiempo mínimo de seguimiento de dos meses (15,73 promedio). El ojo derecho fue el más frecuentemente afectado: 85,71% (24/28). La forma "No Isquémica" de la enfermedad fue la más frecuente, 71,43% (20/28), en comparación con la forma "Isquémica", 28,57% (8/28).

Seis de los pacientes con la forma "Isquémica" de la enfermedad presentaban rubeosis iridis al momento del diagnóstico (Tabla 1).

De los veintiocho pacientes, trece tenían eco doppler de vasos orbitarios, arteria y vena central de la retina, tanto pre como postoperatorios. Luego de la cirugía se observaron los siguientes cambios (Tabla 2).

Tabla 1
Tipo de OVCR y Rubeosis Iridis en el preoperatorio

OVCR	RUBEOSIS (+)	RUBEOSIS (-)
Isquémica	6	2
No isquémica	0	20

Tabla 2
Cambios en el eco doppler luego de la cirugía

CAMBIOS EN EL ECO-DOPPLER	NÚMERO DE PACIENTES
Mejoría	10 (35,71%)
Sin cambios	1 (3,57%)
Deterioro	2 (7,15%)
No hay dato	15 (53,57%)

Discusión

El promedio de edad fue de 59,34 años (Desvío Standard \pm 16,16). La predilección por el sexo masculino y el alto promedio de edad observado,

podrían deberse a que este grupo suele tener una incidencia aumentada de hipertensión arterial y otros desórdenes generales que han demostrado estar en relación directa con la aparición de este tipo de patología obstructiva¹⁻⁴.

La forma "No Isquémica" fue la más frecuente con una incidencia del 71,43% (20/28); estos datos son similares a los encontrados por otros autores²⁻⁴⁻⁷.

En el preoperatorio se constató la presencia de rubeosis iridis en el 21,43% (6/28); todos correspondían a la forma "Isquémica" de la enfermedad (Tabla 1). Esta incidencia de la neovascularización del segmento anterior también fue reportada por otros autores como Hayreh y Zegarra²⁻⁸.

Luego de la cirugía presentó mejoría clínica el 75% (21/28) de los pacientes (Tabla 3). De esos veintiún individuos, once mejoraron agudeza visual luego de la cirugía, tres aumentaron la perfusión a nivel de los vasos retinales, cuatro presentaron mejoría del flujo a nivel de los vasos orbitarios y tres redujeron la rubeosis iridis (Tabla 4). Estos resultados son parecidos a los obtenidos por otros autores en estudios similares⁴⁻⁶. Ninguno de los pacientes sometidos al procedimiento quirúrgico desarrolló rubeosis iridis durante el tiempo de seguimiento postoperatorio. Por este motivo creemos que la cirugía tiene cierto poder contra la aparición de complicaciones.

Tabla 3
Tipo de OVCR y mejoría clínica luego de la cirugía

OVCR	MEJORÍA (+)	MEJORÍA (-)
No isquémica	16	4
Isquémica	5	3

Riesgo Relativo Indirecto: 1,9
Intervalo de Confianza (0,31 - 11,02)

Tabla 4
Discriminación de la mejoría clínica luego de la cirugía comparando ambos tipos de OVCR

TIPO DE MEJORÍA	NO ISQUÉMICA	ISQUÉMICA	TOTAL
↑ Agudeza Visual	10	1	11
↑ Perfundión Retinal	3	-	3
↑ Circulación Vasos Orbitarios	3	1	4
↓ Rubeosis	-	3	3
Total	16	5	21

El doppler de los vasos orbitarios es el único estudio que en la actualidad puede estimar el flujo sanguíneo en estos vasos; por eso mismo es considerado como de gran utilidad para establecer el éxito en este tipo de procedimiento que busca mejorar el flujo vascular. Del total de pacientes estudiados sólo el 46,42% (13/28) tenía eco doppler tanto pre como postoperatorio. De estos trece pacientes el 76,92% mostró una clara mejoría del flujo a nivel de los vasos centrales de la retina. Aunque el número de pacientes a quienes les falta este registro es numeroso, se puede observar que un alto porcentaje de pacientes se benefició con la cirugía (Tabla 2).

La forma "No Isquémica" tendría 1,9 veces más posibilidades de presentar mejoría luego de la cirugía si se compara con la forma "Isquémica", aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 3). En los controles posteriores se observó que ninguno de los pacientes con la forma no "Isquémica" de la enfermedad evolucionó a la forma "Isquémica", de peor pronóstico. Otros autores como Vasco Posada llegaron a la misma conclusión⁶.

Referencias

1. Quiroz - Mercado H. - Retina: Diagnóstico y Tratamiento. México Mc Graw Hill. 1996; 146.
2. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90: 458-474.
3. Klein BA. Occlusion of the Central retinal Vein *Am J Ophthalmol* 1963; 36: 316-324.
4. Arciniegas A. Nuestra experiencia en el tratamiento de la oclusión de la vena central de la retina mediante sección del anillo escleral posterior. *Arch. Soc Amer Oftal Optom* 1983; 17: 7-17.
5. Vasco Posada J. Modificación de la Circulación en el Polo Posterior del Ojo. *Arch Soc Amer Oftal Optom* 1974; 10: 185-196.
6. Vasco Posada J. Descompresión de los vasos centrales de la retina. Resultados de 7 años de investigación. *Arch Soc Amer Oftal Optom* 1979; 13: 121-128.
7. Knaski J. *Oftalmología Clínica*. Segunda Edición. Mosby. 1995. 256. Londres.
8. Zegarra H, Gutman FA, Zakov N. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1979; 86: 1931-1942.

ESCLERITIS BILATERAL POR GRANULOMATOSIS DE WEGENER: REPORTE DE UN CASO

María Catalina Fernández, MD., BSc*
Juan G. Gaviria, MD**
Alicia Montoya D., MD***

Resumen

Métodos: se reporta el caso de una paciente que se presentó al servicio de Urgencias de la Clínica Barraquer.

Resultados: la paciente, una mujer de 53 años, se presentó con escleritis anterior difusa y queratitis intersticial periférica bilateral. Como antecedentes importantes presentaba una hospitalización reciente por glomerulonefritis de etiología no especificada asociada a conjuntivitis. Durante el curso de la escleritis desarrolló además síntomas de sinusitis, disnea y hemoptisis. Se solicitaron pruebas de laboratorio incluyendo cuadro hemático y serología para sífilis que resultaron negativas; anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) que resultaron positivos y confirmaron la sospecha clínica de granulomatosis de Wegener. Ante la presencia de hemoptisis y anemia, la paciente fue remitida a otra

* Residente tercer año (2005). Escuela Superior de Oftalmología Instituto Barraquer de América.

** Monitor de Médicos Residentes. Escuela Superior de Oftalmología. Instituto Barraquer de América.

*** Jefe Departamento de Ecografía Ocular. Clínica Barraquer, Docente de Oftalmología Clínica y Ecografía Ocular. Escuela Superior de Oftalmología Instituto Barraquer de América.

institución para manejo sistémico urgente (que incluyó ciclofosfamida, corticoides y trimetoprim-sulfametoxazol) con lo cual se logró el control de la enfermedad en los órganos afectados.

Discusión: en pacientes con escleritis bilateral severa, el oftalmólogo debe investigar la presencia de enfermedades autoinmunes graves como la granulomatosis de Wegener para lograr un diagnóstico que permita su tratamiento oportuno.

Conclusiones: con base en la literatura, en pacientes con escleritis y queratitis ulcerativa periférica, es recomendable solicitar de manera rutinaria laboratorios que permitan descartar la presencia de enfermedades sistémicas como sífilis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y granulomatosis de Wegener.

Palabras clave: escleritis, queratitis intersticial periférica, granulomatosis de Wegener, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Abstract

Methods: Case report and literature review.

Results: A 53 year old woman presented with diffuse anterior scleritis and bilateral peripheral ulcerative keratitis. Her medical history included a recent hospitalization due to not specified glomerulonephritis associated with conjunctivitis. During the course of the scleritis she also developed sinusitis, dyspnea and hemoptysis. Laboratory workup included serology for syphilis which turned out negative; and antinuclear antibodies, rheumatoid factor and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) which turned out positive and confirmed the clinical suspicion of Wegener's granulomatosis. As the patient developed hemoptysis and anemia she was referred to a general hospital where she received systemic therapy (including cyclophosphamide, corticosteroids and trimethoprim-sulfamethoxazole) for disease control. The pathology in the affected organs was controlled.

Discussion: Patients with severe bilateral scleritis must be studied for autoimmune vasculitis such as Wegener's granulomatosis in order to start prompt treatment.

Conclusions: Based on the literature, patients with scleritis and peripheral ulcerative keratitis should be routinely studied for the presence of systemic pathology such as syphilis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Wegener's granulomatosis.

Key words: Scleritis, peripheral ulcerative keratitis, Wegener's granulomatosis, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).

Introducción

La escleritis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por edema e infiltración celular de la episclera y de la esclera¹. Puede cursar con dolor de gran intensidad, pérdida de la agudeza visual y en algunos casos destrucción del ojo. Sin tratamiento, el proceso inflamatorio puede extenderse a los tejidos adyacentes causando alteraciones oculares como uveítis² y queratitis ulcerativa periférica³, ambas capaces de producir pérdida de la agudeza visual.

La escleritis, asociada a otras enfermedades sistémicas mediadas inmunológicamente como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis psoriásica, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, policondritis recurrente, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, arteritis de células gigantes y síndrome de Cogan, puede ser severa y producir mayores complicaciones oculares que la escleritis idiopática, pues refleja la presencia de una vasculitis sistémica que puede ser letal si no se trata pronta y agresivamente⁴.

Caso clínico

Una mujer de 53 años se presentó al servicio de Urgencias de la Clínica Barraquer con un cuadro clínico de un mes de evolución de enrojecimiento, dolor, fotofobia, ardor y lagrimeo en ambos ojos. Un mes antes había requerido hospitalización en otra entidad por glomerulonefritis, sinusitis y conjuntivitis, cuya etiología no se estableció. Había recibido tratamiento sistémico oral con ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, betametasona y tratamiento tópico ocular con ciprofloxacina y acetato de prednisolona al 0,12%. A la revisión por sistemas refería malestar general, artralgias, disnea de esfuerzo y episodios de fiebre de tres meses de evolución.

Al examen oftalmológico inicial su agudeza visual con corrección era de 1,00 en ambos ojos. El examen bajo lámpara de hendidura mostró la presencia bilateral de inyección conjuntival y ciliar difusa que no cedía a la aplicación de fenilefrina al 10% y tenues infiltrados corneales periféricos en 360° sin defecto epitelial (Figura 1). La cámara anterior presentaba células 1+ sin precipitados queráticos. La presión intraocular por aplanometría de Goldman era de 23 mmHg OD



Figura 1: Inyección bilateral difusa que no cedía a la aplicación de fenilefrina al 10% y tenues infiltrados corneales periféricos en 360°. Nódulos en OI.

y 25 mmHg OI. El examen de fondo de ojo era normal en ambos ojos. No había desprendimiento seroso de la retina ni efusión coroidea. No había limitación de los músculos extraoculares o inflamación orbitaria y el sistema lagrimal estaba dentro de límites normales.

Ante el diagnóstico de escleritis se inició tratamiento sistémico con indometacina 25 mg vía oral cada ocho horas y tratamiento tópico con acetato de prednisolona al 1% cinco veces al día y timolol al 0,5% cada doce horas en ambos ojos. Además se realizaron estudios de laboratorio incluyendo anticuerpo antitreponema fluorescente (FTA-ABS) que resultó negativo. El factor reumatoideo reportó 20 UI/ml (normal menor de 20UI/ml). Los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron reactivos 1/40 con patrón moteado y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) resultaron positivos, con un patrón de tinción citoplasmático ANCA-c.

La respuesta al tratamiento fue nula y la paciente desarrolló malestar general, dolor torácico, disnea, congestión nasal, palidez mucocutánea, diaforesis y hemoptisis.

Con los diagnósticos de sinusitis, hemoptisis, anemia y escleritis secundarios a granulomatosis de Wegener, la paciente fue remitida para tratamiento a un hospital general donde fue transfundida. La radiografía del tórax sugería la presencia de infiltrados intersticiales reticulares en ambos campos pulmonares, con signos de hipertensión pulmonar precapilar (Figura 2), por lo que recibió ciclofosfamida y metilprednisolona intravenosa.

Como tratamiento ambulatorio recibió deflazacort 30 mg cada doce horas, ciclofosfamida 50 mg/día, y trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg cada doce horas. La enfermedad se encuentra controlada en la actualidad, después de cinco meses con este tratamiento. La paciente seguirá en tratamiento con ciclofosfamida y corticoide en dosis de mantenimiento hasta completar un año, para seguir con una

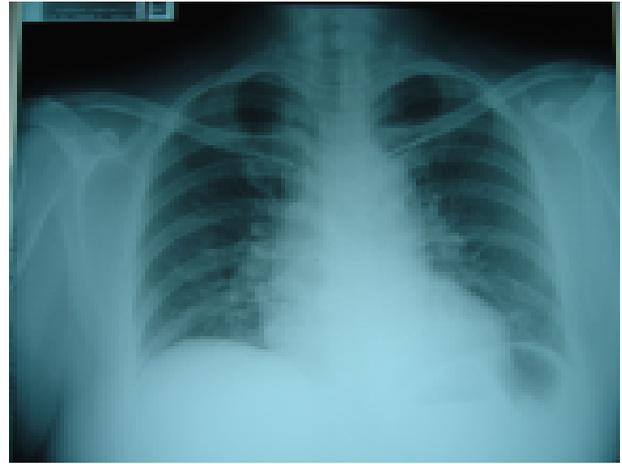


Figura 2: Infiltrados intersticiales reticulares en ambos campos pulmonares con hipertensión pulmonar precapilar.

disminución gradual de la medicación, siempre que no exista recaída de la enfermedad.

Discusión

Nuestra paciente había requerido hospitalización por glomerulonefritis no especificada y la evaluación oftalmológica había dictaminado la presencia de conjuntivitis, en otra institución. Es importante recordar que el dolor intenso y la persistencia de inyección después de instilar fenilefrina al 10% son los indicadores más importantes que diferencian una escleritis de una episcleritis, uveítis, conjuntivitis o glaucoma. Esto reviste una connotación especial en pacientes que además presentan compromiso renal, pulmonar, de los senos paranasales, u otros sistemas, lo cual permite sospechar la presencia de una entidad subyacente. En pacientes con escleritis, otras entidades reumatológicas o infecciosas están presentes en un 40% a 50% de los casos. Se ha visto que de los pacientes con escleritis, entre el 5% y el 10% tienen una causa infecciosa y el 30% a 40%, una enfermedad reumatológica asociada³⁻⁸. En una serie de pacientes con escleritis, Sainz de la Maza encontró que un 39% tenía artritis

reumatoide, un 17% granulomatosis de Wegener y un 6,4% policondritis recurrente⁹. Cualquier tipo de vasculitis puede asociarse a escleritis, siendo la más frecuente la granulomatosis de Wegener³⁻⁶. En el caso de nuestra paciente, se diagnosticó la enfermedad subyacente durante la evaluación inicial. Esto no es usual, puesto que el 78% de los pacientes con escleritis tiene una enfermedad sistémica diagnosticada antes que la afección ocular. En el 14% de los pacientes se diagnostica otra enfermedad como resultado de la evaluación inicial de la escleritis y solamente en el 8% de los pacientes la enfermedad se desarrolla durante el seguimiento a largo plazo¹⁰. En contra de las proporciones convencionales, los casos con vasculitis sistémica se diagnostican con mayor frecuencia durante la evaluación inicial.

Nuestra paciente presentaba compromiso corneal bilateral periférico en 360°. Sainz de la Maza encontró que los pacientes con escleritis y queratopatía periférica asociada tienen mayor riesgo de desarrollar escleritis necrotizante, baja visión, uveítis anterior, perforación ocular o enfermedad sistémica asociada¹¹.

Es importante realizar una evaluación completa de laboratorio en todos los pacientes con escleritis, pero sobretodo en aquellos con afección bilateral, recurrente o severa. En nuestros pacientes con escleritis solicitamos los siguientes exámenes de laboratorio: cuadro hemático con velocidad de eritrosedimentación, factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, FTA-ABS y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Dado que la escleritis puede ser el resultado de un fenómeno vasculítico, todos los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados para descartar su presencia^{10, 12}. Los ANCA se encuentran presentes en vasculitis de pequeños vasos como en la enfermedad de Churg-Strauss, poliangitis microscópica o granulomatosis de Wegener. Se detectan por inmunofluorescencia indirecta y pueden expresar dos patrones de tinción diferentes: el primero, granular, contra la

proteína PR3, llamado citoplasmático (ANCAc), presente en la granulomatosis de Wegener; el segundo patrón, perinuclear, contra la mieloperoxidasa (ANCAp), está presente en la enfermedad de Churg-Strauss y en la poliangitis microscópica¹³. La detección de ANCAc genera un 90% de especificidad y de 95 a 100% de sensibilidad en el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener en su fase activa¹⁴. Dado que en la actualidad el análisis histopatológico y la prueba de ANCA tienen una importancia similar para el diagnóstico¹⁵, no consideramos indispensable realizar una biopsia para confirmar nuestra impresión clínica en este caso.

La triada clásica de la granulomatosis de Wegener incluye lesiones granulomatosas necrotizantes de senos paranasales (90% de los pacientes), pulmón (48-94%), riñón (25-85%), articulaciones (34-67%), nasofaringe (65%), oídos (60%), ojos (29-58%), piel (45-46%) y sistema nervioso (22-29%)¹⁶. Nuestra paciente presentó manifestaciones en los órganos más comúnmente afectados.

El compromiso ocular en la granulomatosis de Wegener ocurre entre el 29% y el 58% de los pacientes. Las manifestaciones incluyen conjuntivitis, escleritis, queratitis, uveítis, vasculitis retiniana y orbitopatía^{14, 17}. La vasculitis oclusiva sistémica, un proceso fisiopatológico que puede ser letal, se manifiesta en los vasos esclerales y arcadas vasculares perilímbicas generando escleritis y queratitis periféricas¹⁴. Nuestra paciente presentó los hallazgos oftalmológicos más comunes en la enfermedad.

Sin tratamiento, la sobrevida de los pacientes con granulomatosis de Wegener es de cinco meses y la mortalidad a un año de 82%. Con corticoterapia la sobrevida aumenta a 12,5 meses. Con el uso de agentes citotóxicos se logra y mantiene la remisión de la enfermedad y se reduce la tasa de mortalidad. El tratamiento sugerido por la literatura incluye prednisona 1

mg/kg/día, ciclofosfamida 1-2 mg/kg/día y trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg cada doce horas. El corticoide se debe continuar hasta lograr el control de la enfermedad, para luego disminuir la dosis gradualmente. La ciclofosfamida debe continuarse por un año más después del control de la enfermedad y luego disminuir la dosis gradualmente. El trimetoprim-sulfametoxazol debe continuarse por veinticuatro meses. Con el anterior tratamiento se ha descrito un 93% de remisión exitosa de la enfermedad^{14,18}.

El uso de inmunosupresores asociados permite disminuir el tiempo de utilización de los corticoides cuyos efectos secundarios son bien conocidos (insomnio, síndrome de Cushing, supresión adrenal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, glaucoma y cataratas). Por su parte, la ciclofosfamida puede producir supresión medular y ovárica, cistitis hemorrágica, teratogenicidad, atrofia testicular, azospermia, alopecia, náuseas y vómito. Como único efecto secundario del tratamiento en el caso que reportamos, se presentó diabetes mellitus que fue controlada con insulina e hipoglicemiantes orales¹⁹.

Conclusiones

Es importante distinguir, mediante el dolor y la prueba con fenilefrina al 10%, la escleritis de otras entidades oculares como conjuntivitis, glaucoma y uveítis, cuya fisiopatología no incluye la posibilidad de un fenómeno vasculítico.

En la evaluación inicial de pacientes con escleritis es importante descartar entidades infecciosas como la sífilis y la tuberculosis, y procesos autoinmunes como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico y procesos vasculíticos severos como la granulomatosis de Wegener, mediante exámenes de laboratorio.

El tratamiento oportuno y efectivo de estas entidades en pacientes con escleritis puede lograr no sólo la mejoría de esta última, sino

evitar complicaciones potencialmente letales. Con los tratamientos actuales puede lograrse la remisión total de la granulomatosis de Wegener en un número significativo de los pacientes.

Referencias

1. Foster CS, Sainz de la Maza M. *The Sclera*. New York: Springer-Verlag 1994.
2. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104: 58-63.
3. Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994; 101: 389-396.
4. McGavin DDM, Williamson J, Forrester JV, et al. Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmology* 1976; 60: 192-226.
5. Jabs DA, Mudun, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmology* 2000; 130: 469-476.
6. Watson PG, Hyreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 163-191.
7. Tuft SJ, Watson PG. Progression of scleral disease. *Ophthalmology* 1991; 98: 467-471.
8. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with systemic vasculitic disease. *Ophthalmology* 1995; 102: 687-692.
9. Sainz de la Maza, Foster S, Jabbur N. Scleritis associated with Rheumatoid Arthritis and with other systemic immune-mediated Diseases. *Ophthalmology* 1994; 101: 1281-1288.
10. Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, Do D, Jabs DA. Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 2004; 111: 501-506.
11. Sainz de la Maza M, Foster C, Jabbur N, Baltatzis S. Ocular Characteristics and Disease Associations in Scleritis-Associated Peripheral Keratopathy. *Archives of Ophthalmology* 2002; 120(1): 15-19.
12. Torres RM, Herreras JM, Becerra E, Blanco G, Méndez MC, Saornil MA. Presentación ocular de la granulomatosis de Wegener. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 135-138.

13. Foster CS, Vitale AT. Diagnosis and Treatment of Uveitis. Philadelphia: W.B Saunders Company 2002; 661-675.
14. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. Surv Ophthalmol 1999; 43: 379-396.
15. De Reme RA. Sarcoid and Wegener's granulomatosis: a comparative analysis. Sarcoidosis 1994; II: 7-18.
16. Jabs DA: The rheumatic diseases. In Ryan S (ed): The Retina, St. Louis, CV Mosby, 1989; II: 457-480. 3
17. Sadiq SA, Jennings CR, Jones NS, Downes RN. Wegener's granulomatosis: The ocular manifestations revisited. Orbit 2000; 19(4): 253-261.
18. Soukiasian SH, Jakobiec FA, Niles JL, Pavan-Langston D. Cornea 1993; 12(2): 174-180.
19. Jabs et al. Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel. Am J Ophthalmol 2000; 130: 492-513.

QUERATOMILEUSIS IN SITU ASISTIDA POR LÁSER PARA LA CORRECCIÓN DE ERRORES REFRACTIVOS DESPUÉS DE QUERATOPLASTIA PENETRANTE POR QUERATOCONO

Mario Vittorino Mejía, MD*
Juan Guillermo Gaviria, MD**
Carmen Barraquer Coll, MD***

Resumen

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad de la queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK) en la corrección de defectos refractivos posteriores a queratoplastia penetrante (QPP) en casos de queratocono.

Métodos: estudio retrospectivo de las historias clínicas de veintiséis pacientes (veintisiete ojos) con antecedente de QPP por queratocono sometidos a LASIK para corregir defectos refractivos residuales, y cuyo seguimiento fuera de por lo menos seis meses.

Resultados: Todos los pacientes ganaron agudeza visual sin corrección al final de su seguimiento (mejorando de un promedio de 0.11 a 0.46). la agudeza visual corregida mejoró de una media de 0,82 a 0,88, el cilindro se redujo de una media de $-4,67 \pm 2,12$ D a $-1,99 \pm 1,11$ D. La media del equivalente esférico pasó de $-2,04 \pm 4,64$ D a $-0,77 \pm 0,89$ D, mientras que la del desenfoque cambió de $6,19 \pm 2,11$ D a $1,62 \pm 1,05$ D.

* Residente segundo año (2003). Instituto Barraquer de América.
Email: mariovittorino@starmedia.com

** Residente tercer año (2003). Instituto Barraquer de América.

***Departamento de Segmento Anterior. Instituto Barraquer de América.

Instituto Barraquer de América. Bogotá, Colombia

Tema presentado en XXX Congreso Nacional de Oftalmología (17 al 21 Septiembre de 2002) - Sociedad Colombiana de Oftalmología. Cartagena.

Conclusiones: la técnica LASIK constituye un método efectivo para la corrección de defectos refractivos en el postoperatorio de QPP. La mejoría en agudeza visual sin corrección deberá constituirse en uno de los objetivos prioritarios del procedimiento. No se presentaron complicaciones asociadas con el anillo de succión, ni con el paso del microquerátomo.

Palabras clave: LASIK, queratoplastia penetrante, queratocono.

Abstract

Purpose: To study efficacy and security of the laser in situ keratomileusis (LASIK) to correct refractive errors after penetrating keratoplasty (PKP) for keratoconus.

Methods: Retrospective study of clinical files from 26 patients (27 eyes) with antecedents of PKP for keratoconus, which underwent LASIK in order to correct residual refractive defects, with a follow up of minimum 6 months.

Results: All patients gained uncorrected visual acuity at the end of follow-up (improving from a mean of 0,11 to 0,46). Corrected visual acuity improved from a mean of 0.82 to 0.88, cylinder diminished from a mean of -4.67 ± 2.12 D to -1.99 ± 1.11 D. Spherical equivalent mean dropped from -2.04 ± 4.64 D to -0.77 ± 0.89 D, while defocus changed from 6.19 ± 2.11 D to 1.62 ± 1.05 D.

Conclusions: LASIK is an effective method to correct refractive errors in postoperative period of PKP. Improvement in uncorrected visual acuity should become a priority objective of the procedure. Neither complications associated with using the suction ring, nor with the microkeratome were reported.

Key words: LASIK, penetrating keratoplasty, keratoconus.

Introducción

Las ametropías residuales después de queratoplastia penetrante (QPP), sean defectos preexistentes o inducidos por la técnica quirúrgica, son una limitación importante para el resultado visual¹; la incidencia de astigmatismo post QPP en queratocono, es mayor que en los pacientes con otras indicaciones.²

Muchos casos pueden ser corregidos con anteojos o con lentes de contacto, pero algunos

defectos requieren tratamiento quirúrgico; las técnicas de resección en cuña, las incisiones relajantes, la resutura, y las suturas compresivas, empleadas hasta el presente, son muy efectivas pero su predictabilidad refractiva es baja.³

La queratomileusis superficial o la queratectomía fotorrefractiva (PRK) para estos defectos ha obtenido resultados variables e inestables, con una alta incidencia de complicaciones⁴⁻⁸. Con la técnica de queratomileusis estromal (LASIK) existen varios trabajos publicados^{1,9-17}, pero pocos

específicamente en casos de QPP en queratocono.^{18,19} Nuestro estudio evalúa la eficiencia y la seguridad del LASIK para la corrección de los defectos refractivos residuales después del injerto de córnea en queratocono.

Pacientes y métodos

Este es un estudio retrospectivo a quienes les fue realizada QPP para queratocono entre los años de 1996 a 2000, y posterior LASIK para la corrección de astigmatismo u otras ametropías. Todas las historias incluidas tenían ametropías estables después de la remoción de todas las suturas por QPP y un seguimiento de al menos seis (6) meses después de la corrección del astigmatismo con LASIK.

Todos los pacientes tenían examen oftalmológico completo y topografía corneal computarizada previa al procedimiento. Las cirugías de LASIK fueron realizadas con el microquerátomo ACS de Chiron® o con el Carriazo-Barraquer de Moria®, y con los láseres Schwind Keratom®, Visx (20/20 y Star) o el Schwind Esiris® (en un caso). Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por 2 cirujanos (CB y AG), utilizando anestesia tópica con clorhidrato de proximetacaína (Alcaíne®). Después de preparar el campo, colocar el blefarostato y hacer la marca de referencia corneal se colocó el anillo y se activó la succión. El microquerátomo se acopló una vez se logró una presión intraocular mayor de 65mm Hg. El disco corneal utilizado resultante se desplazó hacia superior o nasal dependiendo del microquerátomo. Después de centrar el láser según el eje visual del paciente, se realizó la ablación estromal; se irrigó la entrecara y se repuso el disco. A todos los pacientes se les aplicó tropicamida 1% (Mydriacyl®), antibiótico y corticoide (Maxidex®) al terminar el procedimiento y se les indicó utilizar Maxitrol® 5 veces al día y lágrimas naturales frecuentes durante 7 días de postoperatorio. Los pacientes

se evaluaron al día siguiente, a los 7 días, al mes, a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses.

El análisis estadístico se realizó utilizando Microsoft Excel®.

Resultados

De 255 queratoplastias penetrantes por queratocono, realizadas en la Clínica Barraquer entre 1996 y el año 2000, se encontraron 38 casos a los que se practicó LASIK para la corrección de ametropías. Se incluyeron en el presente estudio solamente 27 ojos de 26 pacientes cuyos datos de seguimiento por lo menos a 6 meses se encontraban completos (tabla 1).

Trece pacientes eran mujeres (50%) y trece eran hombres (50%).

La edad promedio de los pacientes fue 31.4 años (rango de 10 a 55 años). El tiempo promedio entre la queratoplastia y la realización del LASIK fue de 20.9 meses con un rango entre 7.8 y 63.3 meses. El tiempo promedio entre el retiro de suturas y la realización del LASIK fue de 12.3 meses (rango: 3.4-57.6 meses) y el seguimiento en promedio después de la queratomileusis de 21.5 meses (con un rango entre 6.8 y 47.6 meses).

Se corrigieron 13 ojos con astigmatismo miópico compuesto, 6 con astigmatismo hipermetrópico compuesto, 6 con astigmatismo mixto, 1 con astigmatismo miópico simple y 1 con astigmatismo hipermetrópico simple. Para fines del análisis estadístico se tomó en cuenta al grupo total, y así mismo dividido en tres grupos debido a la diversidad de defectos refractivos tratados (tabla 2): grupo 1 conformado por astigmatismo miópico compuesto y miópico simple (14 ojos), grupo 2 por astigmatismo hipermetrópico compuesto e hipermetrópico simple (7 ojos) y grupo 3 por astigmatismo mixto (6 ojos).

Uno de los casos había sido intervenido previamente con incisiones relajantes y uno con

Tabla 1
REFRACCIÓN Y AGUDEZA VISUAL CORREGIDA PRE Y POSTOPERATORIA FINAL

Caso	Sexo	Edad	Refracción pre-LASIK	AV Pre	Refracción post-LASIK	AV Post
1	F	41	(-6,50)(-6,00)x30	0,80	N (-3,50)x5	0,80
2	M	38	(-6,00)(-8,00)x140	0,50	N (-3,50)x165	0,67
3	M	54	(-6,00)(-4,00)x40	1,00	(-1,00)(-1,50)x60	0,80
4	F	27	(-5,50)(-4,00)x10	0,80	(-1,00)(-2,00)x25	0,80
5	F	34	(-4,75)(-1,00)x90	0,67	(-1,00)(-1,25)x75	0,80
6	F	41	(-4,50)(-2,00)x65	0,80	N (-0,75)x30	1,00
7	F	27	(-4,00)(-4,00)x40	0,80	N (-0,25)x15	1,00
8	M	45	(-3,00)(-7,00)x10	0,80	(-1,25) ESF	1,00
9	F	31	(-2,00)(-8,00)x70	0,50	(-1,00)(-4,00)x160	0,50
10	M	53	(-2,00)(-6,00)x130	1,00	(+0,75)(-1,50)x180	1,00
11	M	15	(-2,00)(-3,00)x90	0,80	N (-1,00)x65	1,00
12	F	21	(-1,00)(-7,50)x60	0,63	(+0,50)(-3,50)x40	0,80
13	M	17	(-0,75)(-3,00)x120	0,80	N (-1,50)x160	0,80
14	M	33	N (-4,50)x110	1,00	(+1,00)(-2,50)x100	0,67
15	M	27	(+1,75)(-7,00)x150	0,80	N (-1,50)x120	1,00
16	F	21	(+2,00)(-5,00)x140	1,00	N (-1,00)x135	0,80
17	M	25	(+2,50)(-3,00)x140	1,00	(+1,00)(-1,50)x130	1,00
18	M	46	(+3,00)(-6,00)x15	1,00	(+1,50)(-2,00)x10	1,00
19	F	39	(+3,50)(-3,00)x45	1,00	N (-1,25)x165	1,00
20	F	28	(+4,00)(-4,00)x120	1,00	(+0,50)(-2,00)x120	1,00
21	F	36	(+4,00)(-3,50)x170	1,00	(+0,75)(-2,00)x60	1,00
22	M	36	(+4,50)(-7,00)x160	0,67	(+2,00)(-4,50)x175	0,80
23	F	13	(+4,50)(-3,50)x30	0,80	(+0,75)(-2,75)x30	0,50
24	M	10	(+5,50)(-7,25)x15	0,50	(-0,50)(-1,50)x150	1,00
25	M	16	(+6,50)(-2,00)x5	1,00	(+3,00)(-3,00)x180	1,00
26	M	19	(+7,00)(-1,00)x150	0,67	N (-2,00)x180	0,80
27	F	55	(+7,25)(-6,00)x145	0,67	N (-2,00)x100	1,00

resutura para la corrección de astigmatismo. De los pacientes en esta serie, tres requirieron un retoque y un paciente dos retoques.

El cilindro preoperatorio promedio fue: -4.67 ± 2.12 D y el valor postoperatorio promedio: -1.99 ± 1.11 D.

El equivalente esférico preoperatorio para el grupo total fue -2.04 ± 4.64 D (rango -10.00 D a

6.50 D), y en el postoperatorio 0.77 ± 0.89 D (rango -3.00 D a 1.50 D). El defocus preoperatorio fue 6.19 ± 2.11 D (rango 2.25 D a 10.25 D) y el postoperatorio 1.64 ± 1.05 D (rango 0.13 D a 4.50 D), sin mostrar diferencias significativas entre los grupos analizados dado por un valor de $p > 0,05$ (gráfico 1). Al final del seguimiento el 96.3% (26 ojos) estaban dentro del intervalo ± 2.00 D respecto a la emetropía;

Tabla 2
VARIACIÓN DEL EQUIVALENTE ESFÉRICO SEGÚN LOS DIFERENTES GRUPOS REFRACTIVOS

Subgrupo	Preoperatorio	Postoperatorio
1	-5,86 \pm 2,36 D (rango -2,25 D a -10,00 D)	-1,17 \pm 0,87 D (rango 0 D a -3,00 D)
2	3,61 \pm 1,83 D (rango 2,00D a 6,50 D)	-0,36 \pm 0,86 (rango -1,00 D a 1,50 D)
3	0,27 \pm 1,30 D (rango -1,75 D a 1,88 D)	-0,33 \pm 0,65 D (rango -1,25 D a 0,50 D)

62.9% (17 ojos) entre $\pm 1,00$ D y 40.7% (11 ojos) entre ± 0.50 D (gráfico 2).

La agudeza visual no corregida (AVsc) antes del LASIK era en promedio 0.11. En el POP la AVsc promedio al año fue 0.46. Dentro de la serie analizada (cuatro ojos no tenían dato) 10 ojos (43,5%) tuvieron AVsc mayor o igual a 0.50, 18 ojos (78,3%) mayor a 0.28. Todos los pacientes ganaron AVsc al final de su seguimiento.

Por su parte la agudeza visual mejor corregida con gafas (AVcc) pasó de una media de 0.82 a 0.87. Observamos que sólo 2 ojos (7,4%) perdieron dos líneas de Snellen, 3 (11.1%) perdieron una, 7 (25,9%) se mantuvieron con el mismo valor, 9 (33,3%) ojos ganaron una línea y 6 (22,2%) ganaron dos o mas líneas de Snellen.

15 ojos tuvieron seguimiento mayor o igual a dos años después del LASIK. Con respecto a la AVcc un año después del procedimiento, 7 ojos mejoraron entre 1 y tres líneas de visión de

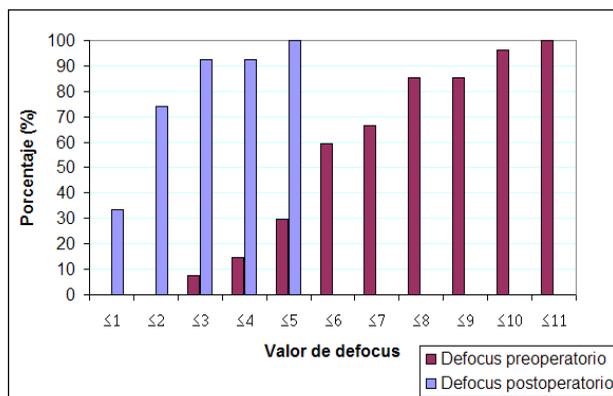


Gráfico 1. Cambio en el defocus pre y postoperatorio.

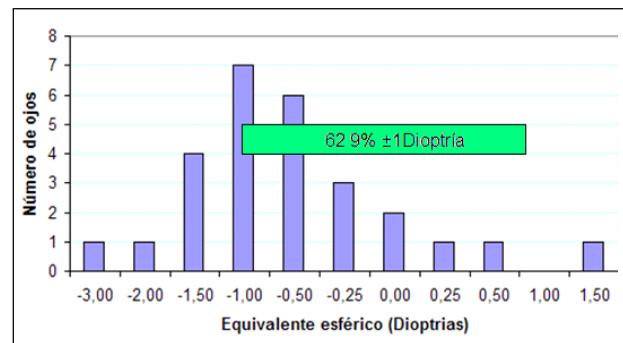


Gráfico 2. Distribución del error refractivo postoperatorio: 62.9% dentro de ± 1 D (equivalente esférico).

Snellen, 3 ojos perdieron una línea y un ojo perdió tres líneas de visión de Snellen en relación con la presencia de un rechazo endotelial del injerto en tratamiento. 4 pacientes mantuvieron su agudeza visual. En estos 15 ojos el cilindro promedio un año post LASIK fue $-2,16 \pm 2,00$ D y dos años post LASIK fue $-2,15 \pm 2,00$ D. De manera similar, el equivalente esférico y el defocus al año y a los dos años pasaron de $-0,83 \pm 1,10$ D a $-1,00 \pm 0,90$ D y de $1,80 \pm 0,90$ D a $1,70 \pm 0,64$ D respectivamente. La AVcc pasó de $0,77 (\pm 0,22)$ a $0,83 (\pm 0,18)$.

Como complicaciones, se presentaron epitelización de la entrecara periférica en un caso (4,3%), la cual no progresó y se pudo mantener en observación sin consecuencias negativas, y pliegues del disco corneal en un caso (4,3%), también corregido. Después del LASIK, se presentaron 3 casos de rechazo corneal (11,1%), los cuales ocurrieron siempre después de 5

meses de la cirugía, y fueron tratados sin consecuencias.

Discusión

El astigmatismo postoperatorio después de queratoplastia penetrante para queratocono es la causa más frecuente de pérdida visual significativa en estos pacientes. El astigmatismo promedio después de QPP para queratocono es de $-5.00 \pm 3.40D$ en nuestro medio²⁰, con la mayoría de series en la literatura mundial con valores similares entre 4 a 5 D²¹⁻²³. Las gafas y lentes de contacto (blandos o gaspermeables) siguen constituyendo el manejo primario en la rehabilitación visual de los pacientes post QPP¹¹. Algunos pacientes no presentan una buena adaptación a este tipo de correcciones (anisometropía, astigmatismo irregular, factores oculares, ocupacionales o sistémicos, intolerancia a lentes de contacto) constituyéndose la corrección quirúrgica en la única alternativa posible.

Algunos autores sugieren esperar 2 a 3 años entre la QPP y la realización del LASIK^{14,24}, sin embargo, nosotros consideramos al igual que otros autores^{15,25}, que este tiempo puede reducirse de manera notable según la edad del paciente y examen clínico de los signos de cicatrización corneal. En esta serie, en tres casos el intervalo fue menor de 12 meses sin haberse presentado complicaciones.

El LASIK debe realizarse después que todas las suturas han sido retiradas y una vez que se ha alcanzado la estabilidad refractiva^{12,26}. En promedio los pacientes de nuestra serie fueron operados con LASIK 12.29 meses después del retiro total de las suturas.

El índice refractivo que demostró mejor la efectividad del LASIK para ametropía post QPP fue la reducción del 73.82% en el defocus, el cual no tuvo diferencia estadística entre los tres subgrupos analizados. El equivalente esférico a

su vez se redujo en un 62.13% (gráfico 3 A y B). La corrección del astigmatismo refractivo fue de 57%. Nuestros resultados son comparables a los de estudios similares encontrados en la literatura.^{1,11,12,15,17,18,27}

Algunas publicaciones señalan que la AVsc es una ganancia eventual del LASIK post QPP¹¹, pero nuestro estudio demuestra que la AVsc promedio mejoró significativamente en la mayoría de los casos (gráfico 4). Estos hallazgos y los de otras publicaciones deben orientarnos a replantear nuestros objetivos.^{11-13,16} La pérdida de AVcc es una preocupación importante en cualquier procedimiento que involucre la córnea central. Estudios han mostrado una pérdida de 2 ó más líneas de Snellen en hasta 8% de casos en LASIK en ojos no operados previamente, sin embargo, post QPP el porcentaje podría ser aún mayor¹. La AVcc se mantuvo estable en promedio en nuestra serie de casos (gráfico 5).

Los resultados refractivos como funcionales de AV, independiente del defecto refractivo previo del paciente, nos indican que la técnica es adecuada para el tratamiento de diversas ametropías.

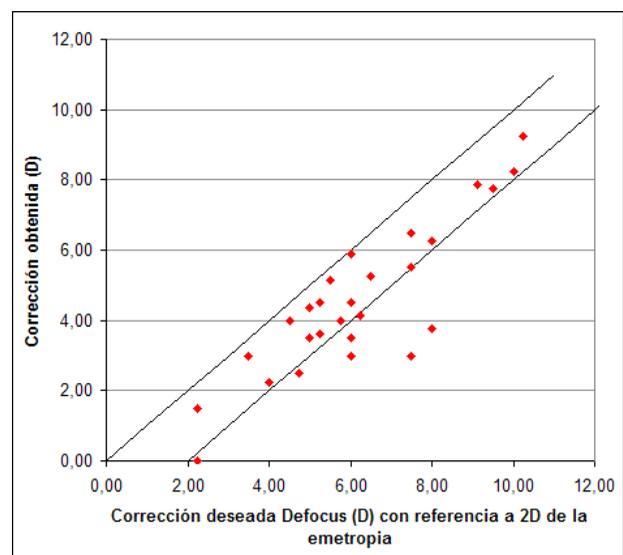


Gráfico 3A. Corrección deseada y obtenida al final del seguimiento (Defocus).

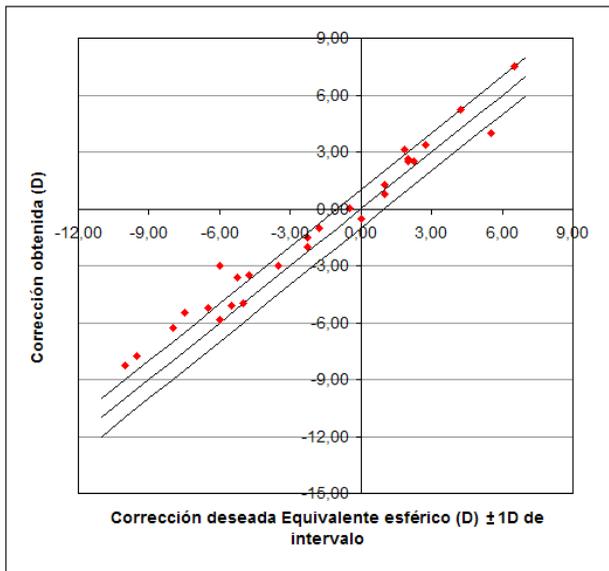


Gráfico 3B. Corrección deseada y obtenida al final del seguimiento (Equivalente esférico).

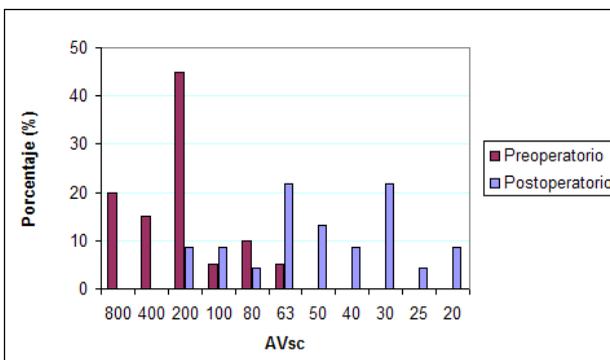


Gráfico 4. Comparación de AV no corregida pre y post-operatoria.

A diferencia de los estudios con PRK para defectos refractivos posteriores a QPP, en los cuales se presenta regresión de la ametropía^{8,28,29}, nosotros encontramos una notable estabilidad refractiva después de LASIK en los 15 pacientes en que fue posible comparar el examen al año y a los dos años. Además la AV mejor corregida con lentes mostró en promedio un incremento (a pesar que en un caso se perdieron tres líneas de visión por una pérdida de la transparencia del injerto).

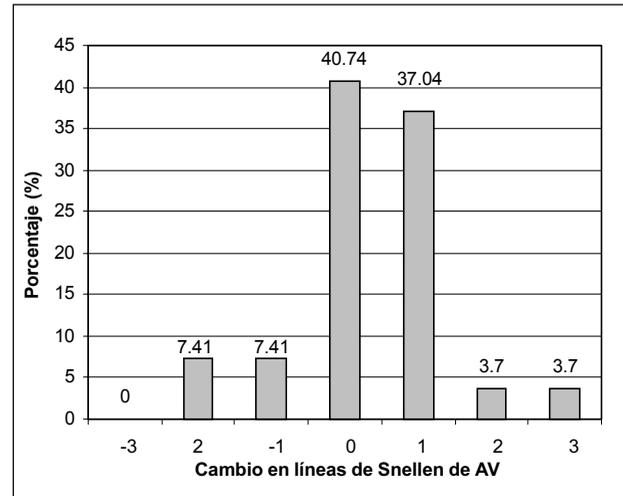


Gráfico 5. Cambio en líneas de Snellen de AV corregida pre y post-operatoria (seguridad del procedimiento).

Retoques en la serie fueron realizados en un porcentaje bajo de casos (14,81%) comparados con otras series publicadas.^{1,16,30} Probablemente esto se deba a que muchos de los pacientes se encontraban satisfechos con el grado de corrección obtenida y algunos se adaptaron a las correcciones convencionales con gafas o lentes de contacto con mayor facilidad posterior al LASIK.

Sólo se presentaron dos complicaciones asociadas al LASIK (pliegues del disco y epitelización de la entrecara), que fueron manejadas exitosamente. Los tres casos de rechazo constituyen un porcentaje incluso menor al calculado en las series que examinan rechazo post QPP²⁰, y ocurrieron como mínimo 5 meses después de realizado el procedimiento, descartando una relación de causalidad directa. No se presentaron complicaciones asociadas con el anillo de succión, ni con el paso del microquerátomo.

Consideramos que con el advenimiento de nuevas herramientas como la aberrometría, las experiencias que tenemos seguirán en constante evolución logrando, con la personalización de las ablaciones, cada vez mejores resultados.

Estos avances requieren del paso de algunos años para obtener conclusiones con un adecuado seguimiento.

Referencias

1. Kwitko S, Diane RM, Rymer S, Ramos F. Laser in situ keratomileusis after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 374-379.
2. Troutman RC, Gaster RN. Surgical advances and results of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 131-136.
3. Frangieh GT, Kwitko S, McDonnell PJ. Prospective corneal topographic analysis in surgery for postkeratoplasty astigmatism. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 506-510.
4. Campos M, Hertzog L, Garbus J, et al. Photorefractive keratectomy for severe postkeratoplasty astigmatism. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 429-436.
5. John ME, Martines E, Cvintal T, et al. Photorefractive keratectomy following penetrating keratoplasty. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10: 206-210.
6. Nordan LT, Binder PS, Kassir BS, Heitzmann J. Photorefractive keratectomy to treat myopia and astigmatism after radial keratotomy and penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 1995; 21: 268-273.
7. Lazzaro DR, Haight DH, Belmont SC, et al. Excimer laser keratectomy for astigmatism occurring after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1996; 103: 458-464.
8. Tuunanen TH, Ruusuvaara PJ, Uusitalo RJ, Tervo TM. Photoastigmatic keratectomy for correction of astigmatism in corneal grafts. *Cornea* 1997; 16: 48-53.
9. Arenas E, Maglione A. Laser in situ keratomileusis correction for astigmatism and myopia after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg* 1997; 13: 27-32.
10. Barraquer C. American Journal of Ophthalmology "AJO lecture". Queratomileusis: "from corneal grafts" to "on corneal grafts". Conferencia Panamericana. Orlando (USA), 1999.
11. Donnenfeld ED, Kornstein HS, Amin A, et al. Laser in situ keratomileusis correction of myopia and astigmatism after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999; 106: 1966-1974; discussion by JH Talamo, 1974-1975.
12. Forseto AS, Francesconi CM, Nosé RAM, Nosé W. Laser in situ keratomileusis to correct refractive errors after keratoplasty. *J Cataract Refract* 1999; 25: 479-485.
13. Webber SK, Lawless MA, Sutton GL, Rogers CM. LASIK for post penetrating keratoplasty astigmatism and myopia. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1013-1018.
14. Koay PY, McGhee CN, Weed KH, Craig JP. Laser in situ keratomileusis for ametropia after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg* 2000; 16: 140-147.
15. Nassaralla BR, Nassaralla JJ. Laser in situ keratomileusis after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg* 2000; 16: 431-437.
16. Rashad KM. Laser in situ keratomileusis for correction of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg* 2000; 16: 701-710.
17. Barraquer C C, Rodriguez-Barraquer T. Five year results of laser in-situ keratomileusis (LASIK) after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2004; 23: 243-248.
18. Da Silva LG, Moreira H, Ali WS. Laser in situ keratomileusis to correct myopia, hypermetropia and astigmatism after penetrating keratoplasty for keratoconus: a series of 27 cases. *Can J Ophthalmol* 2001; 36: 391-397.
19. Spadea L, Mosca L, Balestrazzi E. Effectiveness of LASIK to correct refractive error after penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 111-120.
20. Gaviria JG, Vittorino ME, Barraquer C. Queratoplastia penetrante para Queratocono: Revisión de resultados en 5 años. Presentado en el XXX Congreso Nacional de Oftalmología, Cartagena, Colombia. Septiembre de 2002.
21. Perlman EM. An analysis and interpretation of refractive errors after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1981; 88: 39-45.
22. Assil KK, Zarnegar SR, Schanzlin DJ. Visual outcome after penetrating keratoplasty with double continuous or combined interrupted and continuous suture wound closure. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 63-71.
23. Clinch TE, Thompson HW, Gardner BP, et al. An adjustable double running suture technique for keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 637-645.

24. Parisi A, Salchow DJ, Zirm ME et al. Laser in situ keratomileusis after automated keratoplasty and penetrating keratoplasty. J Cataract Refract Surg 1997; 23: 1114-1118.

25. Lam DSC, Leung ATS, Wu JT et al. How long should we wait to perform LASIK after PKP? J Cataract Refract Surg 1998; 24: 6-7.

26. Leung ATS, Lam DSC, Rao SK. Laser in situ keratomileusis to correct postkeratoplasty refractive errors. J Cataract Refract Surg 1999; 25: 1034-1036.

27. Alessio G, Boscia F, La Tegola MG, Sborgia C. Corneal interactive programmed topographic ablation customized Photorefractive keratectomy for correction of postkeratoplasty astigmatism. Ophthalmology 2001; 108: 2029-2037.

28. Bilgihan K, Ozdek SC, Akata F, Hasanreisoglu B. Photorefractive keratectomy for post penetrating keratoplasty myopia and astigmatism. J Cataract Refract Surg 2000; 26: 1590-1595.

29. Amm M, Duncker GIW, Schroder E. Excimer laser correction of high astigmatism after keratoplasty. J Cataract Refract Surg 1996; 22: 313-317.

30. Zadok D, Maskaleris G, Garcia V, et al. Outcomes of retreatment after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg 1999; 15: 424-428.



PBX
353 5666

www.adpostal.gov.co

Nuestros servicios

CORREO NORMAL - CORREO CERTIFICADO
POSTEXPRESS - EMS - CORRA EMPRESARIAL
SACAS M - NOTIEXPRESS - APARTADOS POSTALES

Subgerencia de Mercadeo: (1) 353 5686
E-mail: mercadeo@adpostal.gov.co
Mercadeo Regional Central: (1) 457 8150 Ext.8240

Atención al Cliente
(1) 357 8183
Fuera de Bogotá: 01800 0111210/ 0111313
E-mail: quejasdc@adpostal.gov.co

