

Tratamiento médico de la vitreorretinopatía proliferativa con colchicina oral

Karla Del Rosario Ng González, Federico Alejandro Graue Wiechers*

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la administración de dosis terapéuticas orales de colchicina tiene un efecto inhibitorio sobre la vitreorretinopatía proliferativa.

Material y método: Se estudiaron 80 pacientes operados de vitrectomía por desprendimiento de retina regmatógeno con vitreorretinopatía proliferativa. Se asignaron 40 pacientes consecutivos al grupo control y los siguientes 40 recibieron colchicina oral (1.5mg/día) desde el primer día postoperatorio, durante 4 semanas. Se realizó seguimiento durante los tres primeros meses postquirúrgicos y se compararon los hallazgos obtenidos en los dos grupos.

Resultados: En el grupo control, 23 de 40 (57.5%) pacientes y en el grupo que recibió colchicina, 26 de 40 (65%) pacientes permanecieron con retina aplicada durante el periodo de seguimiento. Se presentó desprendimiento de retina recidivante en 15 de 40 (37.5%) pacientes en el grupo control y en 13 de 40 (32.5%) pacientes en el grupo de colchicina.

Conclusión: Dosis orales terapéuticas y seguras de colchicina no parecen inhibir significativamente la vitreorretinopatía proliferativa.

Palabras clave: Desprendimiento de retina regmatógeno, vitreorretinopatía proliferativa.

SUMMARY

Purpose: To determine if oral therapeutic – dose colchicine have an inhibitory effect on proliferative vitreoretinopathy.

Material and method: We studied 80 patients who underwent vitrectomy with rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy. 40 consecutive patients were assigned to a control group and the other 40 received oral colchicine (1.5 mg/day). Medication started the first day after surgery and continued for four weeks. The follow-up period was three months. Data obtained in both groups were compared.

Results: 23 of 40 (57.5%) patients in the control group and 26 of 40 (65%) patients in the colchicine group had flat retinas during the follow up period. There was retinal redetachment in 15 of 40 (37.5%) patients in the control group and in 13 of 40 (32.5%) patients in the colchicines group.

Conclusion: Therapeutic–safe dosages of colchicine do not significantly inhibit proliferative vitreoretinopathy.

Key words: Rhegmatogenous retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy.

INTRODUCCIÓN

La vitreorretinopatía proliferativa (VRP) es la causa más frecuente de fracaso de la cirugía de desprendimiento de retina regmatógeno (DRR), con una incidencia de 7-10% en casos de desprendimiento de retina primario. En esta entidad clínica, las células del epitelio pigmentario de la

retina (EPR) se dispersan y emigran a través de la ruptura retiniana hacia la cavidad vítrea donde proliferan y sufren cambios metaplásicos que les confieren características de fibroblastos, macrófagos y miofibroblastos, formando membranas celulares no vasculares que se contraen sobre y debajo de la superficie retiniana. El resultado final es la aparición de un desprendimiento de retina traccional y/o mixto (1).

Aparte de la cirugía, existen varias drogas que parecen alterar el curso natural de la VRP en sus diferentes etapas: inflamación (corticoides, heparina), proliferación (colchicina, daunomicina, fluoropirimidinas), formación de

**Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana".
Chimalpopoca #14, Colonia Obrera.
Teléfono: 55884644/ 55884600, Extensión 192
Correo electrónico: karla_ng@hotmail.com*

matriz extracelular y contracción (penicilamina e hidroxiprolina como agentes anticolágena) (2-4).

La colchicina es un alcaloide capaz de detener el crecimiento de fibroblastos en la metafase evitando la formación del huso mitótico, disminuir la proliferación de colágena y aumentar la producción de colagenasa. Debido a esto se ha utilizado en diferentes padecimientos que cursan con una producción excesiva de colágena y fibrosis, como la cirrosis hepática, las cicatrices queloides y otros.

En el campo de la oftalmología, la colchicina se estudió inicialmente como droga capaz de inhibir *in vitro* la proliferación y migración de células epiteliales residuales del cristalino luego de su extracción quirúrgica, lo que ocasiona opacificación de la cápsula posterior y disminución de la agudeza visual secundariamente (5). Además, la colchicina es un potente inhibidor de la migración y proliferación de células del EPR, astrocitos y fibroblastos (1, 6, 7). Estudios experimentales evidenciaron que la colchicina intravítrea (10 microgramos diluidos en 20 microlitros de solución salina estéril) detiene la contracción de la colágena estimulada por las células del EPR e inhibe la proliferación fibrovascular intraocular en casos de heridas perforantes del globo ocular (8). Con base en estos antecedentes, se propuso el uso de colchicina oral en nuestros pacientes para inhibir la progresión de la vitreoretinopatía proliferativa.

OBJETIVO

Determinar si la administración de dosis terapéuticas (1.5 mg/día) orales de colchicina tienen un efecto inhibitorio sobre la VRP.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, experimental, prospectivo y longitudinal en el que se incluyeron 80 pacientes consecutivos con diagnóstico DRR y VRP a quienes se les realizó vitrectomía (VT), durante el periodo de agosto de 2001 a abril de 2002, en el Departamento de Retina del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana". Los pacientes se dividieron en dos grupos:

- Grupo 1 (Grupo control): Pacientes vitrectomizados por diagnóstico de desprendimiento de retina regmatógeno con algún grado de vitreoretinopatía proliferativa según la clasificación actualizada de DR con VRP (9), durante los meses de agosto a octubre de 2001. Estos pacientes no recibieron colchicina oral.

- Grupo 2 (Grupo de estudio): Pacientes vitrectomizados por diagnóstico de DRR con algún grado de VRP durante los meses de noviembre de 2001 a abril de 2002. Al primer día postoperatorio se inició colchicina a dosis de 1.5 mg/d VO por un periodo de 4 semanas. Todos los pacientes incluidos en el protocolo de investigación tenían edad mayor de 18 años y firmaron un consentimiento para formar parte del estudio.

Se excluyeron del estudio los casos en que hubo falla quirúrgica y los pacientes que tenían alguna contraindicación sistémica para el uso de colchicina.

Se realizó seguimiento de ambos grupos mediante una revisión oftalmológica completa durante los primeros tres meses postquirúrgicos (primer día, primera y segunda semana, primer mes, sexta semana, segundo y tercer mes). Se evaluó la presencia de proliferaciones celulares preretiniticas y/o de DR recidivante en la fundoscopia, y el número y causa de reintervenciones quirúrgicas en cada paciente. Se reportó la aparición de efectos adversos sistémicos (debilidad, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, efectos a largo plazo) y oculares (toxicidad retiniana) en el grupo en tratamiento con colchicina. Además, a los pacientes de este grupo se les realizó biometría hemática completa, pruebas de función renal y urianálisis al primer mes postoperatorio.

Los criterios de eliminación fueron la intolerancia a la colchicina, el no apego al tratamiento y la falta de seguimiento planeado.

RESULTADOS

Nuestro trabajo estudió dos grupos comparativos de 40 pacientes cada uno, con DR regmatógeno complicado con algún grado de VRP que requirieron cirugía de vitrectomía para la reaplicación retiniana. Las edades promedio fueron similares: 44.05 (20-75) años en el grupo control y 47.26 (20-79) años en el grupo en estudio. El grupo control incluyó 32 hombres y 8 mujeres; el grupo que recibió colchicina oral incluyó 26 pacientes de sexo masculino y 14 del femenino.

En estos pacientes complicados, se prefiere realizar cirugía combinada de colocación de cerclaje escleral y vitrectomía para la reaplicación retiniana: 29 de 40 pacientes (72.5%) en el grupo control y 26 de 40 casos (65 %) en el grupo de estudio. La mayoría de las veces en que sólo se realizó vitrectomía, existía una cirugía de colocación de cerclaje escleral previa: 6 de 11 (54%) pacientes en el grupo control y 9 de 14 (64%) pacientes en el grupo con colchicina.

La retina permaneció aplicada en 23 de 40 pacientes (57.5%) en el grupo control y en 26 de 40 pacientes (65%) en el grupo de estudio. Se presentó DR recidivante en 15 de 40 pacientes (37.5%) en el grupo control y en 13 de 40 pacientes (32.5%) en el grupo de colchicina. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0.32$).

Se observó que la recidiva se presentó de forma más o menos uniforme desde la primera semana postoperatoria en el grupo control mientras que en el grupo de pacientes que recibió colchicina los DR recidivantes aparecieron en forma tardía (6 pacientes en la tercera semana post quirúrgica, y 5 luego de un mes).

Se inició la administración de colchicina oral en 45 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que no presentaron contraindicación para el uso del medicamento. Fue necesario suspenderlo en 5 pacientes (11.11%) por malestares gastrointestinales, debilidad y anorexia a la

Cuadro 1. Comparación de datos obtenidos entre el grupo control y el grupo en tratamiento con colchicina oral (grupo de estudio)

	<i>Grupo control</i>	<i>Grupo de estudio</i>
Total	40 (32 masc, 8 fem)	40 (26 masc, 14 fem)
Edad	20-75 (x =44.05 años)	20-79 (x=47.26 años)
Cirugía realizada	VT = 11 (27.5%) Cerclaje+VT = 29 (72.5%)	VT = 14 (35%) Cerclaje+VT =26 (65%)
Evolución postoperatorio	Retina aplicada=23(57.5%) DR recidivante = 15(37.5%) No seguimiento= 2(5%)	Retina aplicada =26(65%) DR recidivante = 13(32.5%) No seguimiento = 1 (2.5%)
Tiempo en recidivar	<1sem = 2 1 sem = 2 2 sem = 3 3 sem = 5 >1mes = 3	<1sem = 0 1 sem = 0 2 sem = 2 3 sem = 6 >1mes = 5

primera semana de tratamiento. No se observaron efectos adversos importantes; debido probablemente a la suspensión temprana del alcaloide en estos casos.

Al cumplir el primer mes de tratamiento con colchicina oral, a los pacientes se les realizó hemograma completo, pruebas de función renal y urianálisis reportándose leucopenia leve (4,400/mm³) en un solo caso.

Se indicó el uso del tratamiento durante un mes solamente, para así evitar efectos secundarios al uso de la colchicina por tiempo prolongado.

DISCUSIÓN

La colchicina se ha utilizado por mucho tiempo como antiinflamatorio en casos de crisis aguda de artritis gotosa. En estos pacientes, la dosis terapéutica media es de 0.5 mg (máximo 2.0 mg) por toma o 5.0 mg/día. La dosis profiláctica en esta patología depende de la frecuencia e intensidad de las crisis previa. Puede bastar una dosis oral de 0.5 mg, dos a cuatro veces por semana, pero en algunos pacientes se necesitan dosis de 1.8 mg/día.

La colchicina en administración diaria es útil para evitar las crisis de fiebre mediterránea familiar (poliserositis paroxística familiar) y para evitar y tratar la amiloidosis en dichos enfermos. El fármaco beneficia a individuos con cirrosis biliar primaria porque mejora las pruebas de función hepática y quizás la supervivencia. La colchicina también se ha utilizado para combatir diversas dermatosis, incluidas psoriasis y síndrome de Behçet.

En nuestro estudio se propuso que el uso diario de colchicina a dosis terapéuticas por vía oral, durante las primeras semanas postoperatorias del paciente con DR complicado con VRP, podría disminuir el número de recidivas, frecuente en estos

casos. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la incidencia de DR recidivante entre el grupo control y los pacientes que fueron tratados con este medicamento. En un estudio previo, se observó el efecto de dosis orales de 1.2 mg/día de colchicina en la VRP, no encontrando capacidad inhibitoria sobre esta patología (10). Probablemente se necesitarían dosis mayores de colchicina oral que aseguren su efecto sobre la VRP, mismas que podrían resultar tóxicas al organismo. Se ha observado que la penetración ocular de la colchicina oral es deficiente en ojos de conejos normales y traumatizados (11); por lo que se propone su administración intravítrea para asegurar niveles terapéuticos intraoculares, previo descarte de toxicidad retiniana en humanos, secundaria a la aplicación del alcaloide por esta vía.

En nuestro estudio se observó que los pacientes en tratamiento con colchicina presentaron la recidiva en un mayor

Cuadro 3. Frecuencia de efectos secundarios en pacientes en tratamiento con colchicina oral

<i>Efecto secundario</i>	<i>No. pacientes</i>	<i>%</i>
<i>Temprano</i>		
Debilidad	1	2.22
Anorexia	1	2.22
Náuseas	2	4.44
Vómito	1	2.22
Diarrea	0	0
Gingivorragia	1	2.22
Leucopenia	1	2.22
<i>Intoxicación aguda</i>		
Gastroenteritis hemorrágica	0	0
Daño vascular	0	0
Nefrotoxicidad	0	0
Depresión muscular	0	0
Parálisis del SNC	0	0
<i>Tx prolongado</i>		
Depresión de médula ósea	0	0
Neuritis periférica	0	0
Púrpura	0	0
Miopatía	0	0
Alopecia	0	0
Azoopermia reversible	0	0
<i>Toxicidad retiniana</i>	0	0

Cuadro 2. Incidencia de efectos secundarios en pacientes en tratamiento con colchicina oral

<i>Pacientes</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Se inició colchicina oral	45	100.00
No efectos adversos	40	88.89
Sí efectos secundarios	5	11.11

tiempo postquirúrgico; pero los efectos adversos potenciales de este medicamento impiden su uso prolongado.

Los efectos adversos de la colchicina han limitado su uso. Debe tenerse gran precaución en ancianos o pacientes debilitados, sobre todo en aquellos con enfermedad hepática, renal, gastrointestinal o cardíaca. Debido a la edad promedio de nuestros pacientes (44 años en el grupo control y 47 años en el grupo de estudio), las enfermedades sistémicas no fueron de importancia. Las náuseas, vómitos y diarrea son frecuentes y pueden ocurrir varias horas después de la administración oral o intravenosa del medicamento; se debe suspender el mismo a los primeros signos de toxicidad. En nuestro estudio, la administración de la colchicina se inició al primer día postoperatorio, evitando así malestares gastrointestinales prequirúrgicos (que contraindicarían la cirugía) y en el periodo postoperatorio inmediato, *molesto per se*. Fue necesario suspender el tratamiento en 5 pacientes (11.11%) debido a debilidad, anorexia, náuseas y/o vómitos dentro de la primera semana postoperatoria. La intoxicación aguda por colchicina se manifiesta por gastroenteritis hemorrágica, daño vascular extenso, nefrotoxicidad, depresión muscular y parálisis ascendente del sistema nervioso central. La colchicina produce leucopenia temporal que pronto es sustituida por leucocitosis, a veces por el incremento notable en el número de granulocitos basófilos. Se sabe que la administración prolongada puede causar depresión de la médula ósea con agranulocitosis, anemia aplásica o trombocitopenia; también se ha comunicado neuritis periférica, púrpura, miopatía, alopecia y azoospermia reversible.

Clínicamente no hubo evidencia de efectos adversos importantes en nuestros pacientes. Las pruebas de laboratorio realizadas al mes de administración de la colchicina sólo reportaron leucopenia leve en un caso.

No se observó toxicidad retiniana en ningún paciente que recibió colchicina oral.

CONCLUSION

Dosis orales terapéuticas y seguras de colchicina no parecen inhibir significativamente la vitreoretinopatía proliferativa.

El seguimiento estrecho de los pacientes en tratamiento con colchicina y, por ende, la suspensión del alcaloide en los casos necesarios, disminuye la aparición de efectos adversos importantes.

REFERENCIAS

1. Raymond M, Thompson J. RPE-mediated collagen gel contraction. Inhibition by colchicine and stimulation by TGF-beta. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 1990; 31(6).
2. Faude F, Heimann K, Wiedemann P. A survey of clinically used drugs in PVR: a review. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1999; 214(6):362-366.
3. Wiedemann P. Drug treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Fortschr Ophthalmol*, 1989; 86(2):115-120.
4. Kirmani M, Santana M, Sorgente N, Wiedemann P, Ryan SJ. Antiproliferative drugs in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Retina*, 1983; 3(4):269-272.
5. McDonnell PJ, Krause W, Glaser BM. In vitro inhibition of lens epithelial cell proliferation and migration. *Ophthalmic Surg*, 1988; 19(1):25-30.
6. Lemor M, Yeo J, Glaser B. Oral colchicine for the treatment of experimental traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol*, 1986; 104(8):1226-1229.
7. Verdoorn C, Renardel de Lavalette VW, Dalma-Weizhausz J, Orr GM, Sorgente N, Ryan SJ. Cellular migration, proliferation and contraction. An in vitro approach to a clinical problem—proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1986; 104(8):1216-1219.
8. Quiroz H, Cárdenas F, Arellanes L, Aguirre R, Gomez A. Inhibición de proliferaciones intraoculares con colchicina intravítrea. *Arch APEC*, 1984; 3(1): 5-8.
9. Machemer R, Aaberg T, Freeman M, Irvine A, Lean J, Michels R. An Update Classification of Retinal Detachment with Proliferative Vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1991; 112:159-165.
10. Berman DH, Gombos GM. Proliferative vitreoretinopathy: does oral low-dose colchicine have an inhibitory effect? A controlled study in humans. *Ophthalmic Surg*, 1989; 20(4):268-272.
11. Huna R, Moisseiev J, Dany S, Ezra D. Intraocular penetration of colchicine after oral administration. *Invest Ophthalm Vis Sci*, 1994; 35(4).