

Pentoxifilina como tratamiento coadyuvante en glaucoma primario de ángulo abierto

José Francisco Ortega-Santana, Sirenia Santamaría-León, Humberto Vázquez-Anaya

RESUMEN

Objetivos. Comparar los resultados obtenidos del daño glaucomatoso campimétrico en pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto que reciban pentoxifilina vía oral.

Material y métodos. El presente estudio es un ensayo clínico aleatorio. Se incluyeron 20 pacientes divididos en dos grupos. Grupo I: recibió tratamiento con hipotensores oculares de primera línea y el grupo II, hipotensores oculares más pentoxifilina vía oral. Se realizaron campos visuales automatizados en ambos grupos: inicial, a las dos semanas, al mes, a los 6 y a los 12 meses. Se comparó la progresión del daño campimétrico entre ambos grupos con base en la desviación media y la desviación estándar del patrón.

Resultados: Grupo I, predominó el sexo femenino (70%), edad media de 51 años, presentó una progresión de -0.58 dB en la desviación media y de 0.46 dB en la desviación estándar del patrón. Grupo II: 60% del sexo femenino con una edad media de 61 años; se obtuvo una progresión de -0.05 dB en la desviación media y de -0.187 dB para la desviación estándar del patrón.

Conclusiones. La pentoxifilina como tratamiento coadyuvante en glaucoma primario de ángulo abierto puede disminuir la progresión del daño campimétrico.

Palabras clave: Pentoxifilina, glaucoma primario de ángulo abierto, campo visual.

SUMMARY

Objective: To compare the results of the progression of glaucomatous visual field defects in patients with primary open-angle glaucoma that receive oral pentoxifylene.

Materials and methods: A randomized clinical rehearsal was realized. Twenty patients were divided in two groups; group one received medical treatment with ocular hypotensive agents of first line, group two received medical treatment with ocular hypotensive agents of first line adding oral pentoxifylene. Automated visual fields were realized in both groups: initial, 2 weeks, 1, 6 and 12 months, to compare the progression of the damage in the visual fields, between both groups, based on the mean deviation and the standard pattern deviation.

Results: In group one, there were a female predominance 70% with a mean age of 51 years, the progression of the mean deviation was -0.58 db and 0.46 db for the standard pattern deviation. In group two, 60% were females with a mean age of 61 years, the progression of the damage in the visual field was -0.05 db in the mean deviation and 0.187 db for the standard pattern deviation

Conclusions: Pentoxifylene, as auxiliary treatment, is able to reduce the progression of visual field defects in patients with open angle glaucoma.

Keys words: Pentoxifylene, primary open-angle glaucoma, visual field.

INTRODUCCIÓN

Por glaucoma se entiende un grupo de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica característica, con

pérdida asociada del campo visual, en el cual la elevación de la presión intraocular (PIO) es uno de los factores primarios de riesgo (1). Pero también está claro que otros factores, distintos de la PIO, pueden contribuir a la susceptibilidad de un

Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional La Raza. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Servicio de Oftalmología.

Correspondencia: Dr. José Francisco Ortega-Santana. Av. Vallejo y Jacarandas s/n. Azcapotzalco, México, DF. Tel. 55 65 12 24, Fco_ortega@yahoo.com

individuo en particular al daño glaucomatoso. Se discuten dos teorías del daño glaucomatoso: la mecánica y la isquémica. La teoría mecánica propone un daño por compresión directa de los axones de las células ganglionares de la retina a nivel de la lámina cribosa, con la consiguiente interrupción del flujo axoplásmico. La teoría isquémica propone alteraciones en la microcirculación de la cabeza del nervio óptico, con la consiguiente disminución del suministro sanguíneo (2).

La cabeza del nervio óptico puede dividirse en cuatro regiones y cada una de éstas tiene su propio aporte vascular. La región de células nerviosas recibe su suministro sanguíneo de la arteria central de la retina, la región prelaminar y la región laminar reciben suministro sanguíneo de las arterias ciliares posteriores cortas y la región retrolaminar recibe suministro sanguíneo a través de ramas de las arterias meníngeas y de las ramas centrífugas de la arteria central de la retina (1).

Hamard y colaboradores encontraron hiperagregabilidad eritrocitaria en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, lo que pudiera deberse a modificaciones en la membrana del eritrocito (3). Trope y colaboradores encontraron que la viscosidad sanguínea media era significativamente más alta en pacientes con glaucoma comparados con pacientes control (4). Investigaciones recientes sugieren que los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) presentan una reducción de la presión de perfusión diastólica en la arteria oftálmica, junto con el tiempo de llenado prolongado de la arteria y vena retinianas, disminución de la deformabilidad eritrocitaria e incremento de la adhesión plaquetaria. Ge y colaboradores realizaron una revisión bibliográfica sugiriendo que el GPAA pudiera asociarse a síndromes de hiperviscosidad sanguínea (5). Esto contrasta con los hallazgos de Ates y colaboradores, quienes encontraron que la disminución de la deformabilidad eritrocitaria no es un factor importante en la etiopatogenia del glaucoma de tensión normal y del glaucoma de presión alta (6).

Existe una amplia variedad de medicamentos empleados para el control de la PIO. De ellos, actualmente están considerados como medicamentos de primera línea en el tratamiento del GPAA dos grupos: los beta-bloqueadores, y los análogos de las prostaglandinas.

El maleato de timolol es un bloqueador no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos. Actúa bloqueando los receptores β_1 y β_2 del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, con lo que disminuye la actividad de la adenilciclase responsable de la producción de AMPc. Esto provoca una disminución en el transporte activo necesario para la producción de humor acuoso (7).

El latanoprost es un análogo de la prostaglandina F2 α . Se cree que aumenta el drenaje uveoescleral a través de la relajación de la musculatura del cuerpo ciliar o a través de la pérdida de la matriz extracelular existente en los haces musculares del cuerpo ciliar. Ello permite que el humor acuoso pase fácilmente a través de la superficie del cuerpo ciliar o hacia el espacio supracoroideo (8).

La pentoxifilina es un derivado de las xantinas. Es un agente hemorreológico que actúa directamente sobre la membrana del eritrocito, inhibiendo la fosfodiesterasa con lo que se

mantiene y se aumenta la concentración de fosfatos de alta energía: el ATP. Este efecto provoca un aumento en la deformabilidad eritrocitaria, con lo que mejora el flujo en la microcirculación a nivel sistémico (9).

Jay estudió el efecto de la pentoxifilina sobre el flujo sanguíneo del iris, procesos ciliares, coroides, retina y nervio óptico, encontrando diferencia estadísticamente significativa en el flujo sanguíneo del nervio óptico en comparación con el grupo control (10). Schmetterer y colaboradores encontraron que, tras la administración intravenosa de pentoxifilina en voluntarios sanos, aumenta el flujo sanguíneo ocular pulsátil (11). Sin embargo, Kruger y colaboradores encontraron que en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, después de la administración vía oral de pentoxifilina a dosis de 400 mg tres veces al día, incrementa el flujo sanguíneo coroideo, pero no el flujo sanguíneo retiniano (12). Flower y colaboradores encontraron un incremento transitorio en el flujo sanguíneo coroideo submacular en monos *rhesus* después de la administración intravenosa de pentoxifilina (13).

Actualmente, la campimetría estática automatizada se considera la manera óptima de evaluar los campos visuales en pacientes con glaucoma. Cuando esta prueba se realiza con campímetro de Humphrey, se cuenta con índices válidos para definir la presencia de enfermedad, su severidad o su progresión. El campo visual se cuantifica determinando el umbral de sensibilidad de la retina en una serie de puntos distribuidos sobre la parrilla estandarizada (14).

La impresión de los campos visuales cuenta con varias secciones de análisis del campo. Entre estas secciones están los índices globales, en donde se muestran datos como la desviación media (DM) y la desviación estándar del patrón (DEP).

La DM calcula la media de la desviación en los resultados del paciente a partir de la base de datos normal corregida en función de la edad. Es otras palabras, es la cuantificación media de lo deprimido que está el campo visual del paciente comparado con una persona normal de la misma edad.

La DEP es una cuantificación de la diferencia entre un punto dado y los puntos contiguos. En otras palabras cuantifica el déficit focal.

El tratamiento de primera elección en el GPAA lo constituyen los beta-bloqueadores (ej., maleato de timolol al 0.5%) y los análogos de prostaglandinas (ej. latanoprost al 0.005%) los cuales disminuyen la PIO mediante la disminución de la producción del humor acuoso en los procesos ciliares y mediante el aumento del flujo de salida del humor acuoso a través de la vía uveoescleral, respectivamente. En algunos casos la terapia hipotensora ocular puede ser suficiente para controlar la enfermedad, pero hay ciertos casos en los que aparentemente los factores vasculares (que provocan una disminución del aporte sanguíneo a nivel de la cabeza del nervio óptico) continúan provocando progresión del daño glaucomatoso.

El objetivo de este estudio es mostrar si la administración de pentoxifilina por vía oral en pacientes con GPAA, al aumentar la deformabilidad eritrocitaria y con ello favorecer la microcirculación (incluyendo la del nervio óptico), es de al-

guna utilidad para disminuir la progresión de daño glaucomatoso campimétrico en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se eligieron 20 pacientes con diagnóstico de GPAA que cumplieron con los criterios de inclusión y que acudieron de manera consecutiva al Servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo del 1º de agosto del 2002 al 31 de agosto del 2002. Se explicó a todos los pacientes el objetivo del estudio y se les dio a firmar una hoja de consentimiento informado en el caso de que aceptaran participar.

Criterios de inclusión

1. Pacientes que acudieron al Servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional La Raza.
2. Pacientes masculinos y femeninos.
3. Pacientes con diagnóstico de GPAA en tratamiento únicamente con colirios de maleato de Timolol al 0.5% y/o latanoprost al 0.005% , o que no hubieran recibido tratamiento alguno hasta el momento del inicio de estudio.
4. Pacientes con antecedentes de cifras de PIO mayores de 21 mmHg en al menos dos ocasiones, datos clínicos de daño glaucomatoso en disco óptico y datos de daño campimétrico glaucomatoso.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con antecedente de retinopatías, maculopatías, neuropatías ópticas, cirugía ocular o glaucoma de diferente etiología al GPAA.
2. Pacientes con antecedentes de reacciones adversas a la pentoxifilina, al maleato de timolol o al latanoprost.
3. Pacientes que no aceptaran participar en el protocolo.
4. Pacientes que, debido a la severidad de su padecimiento, requieran de iniciar tratamiento con otro esquema de tratamiento antiglaucomatoso o de cirugía filtrante.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que por algún motivo hubieran suspendido su tratamiento indicado por más de siete días.
2. Pacientes que no acudieran a sus citas para seguimiento y campimetría.
3. Pacientes con campimetrías poco confiables por malos índices de confiabilidad (pérdidas de fijación >20%, falsos positivos >33%, falsos negativos >33%).
4. Pacientes que durante el estudio cursaran con mal control de PIO (>18 mm Hg) en dos o más controles.

Los pacientes se dividieron de manera aleatoria en dos grupos de 10 personas cada uno. El grupo I recibió tratamiento con colirio de maleato de timolol al 0.5%, una gota cada 13 horas y/o colirio de latanoprost al 0.005% a dosis de una gota cada 24 horas por la noche. El grupo II recibió tratamiento con colirio de maleato de timolol al 0.5% a dosis de una gota

cada 12 horas y/o colirio de latanoprost al 0.005% a dosis de una gota cada 24 horas por la noche, más pentoxifilina vía oral a dosis de 400 mg cada 12 horas.

La revisión oftalmológica se realizó en la consulta externa del CMN La Raza, e incluyó registro de agudeza visual, tonometría de aplanación con tonómetro de Goldmann y valoración de disco óptico con lente de 90 dioptrías o lente de Goldmann. Lo anterior se registró en la Hoja de Captura de Datos.

Se hizo campimetría automatizada Humphrey 30-2 con estrategia de umbral completo utilizando un campímetro Humphrey Serie 700. Se hizo corrección óptica en caso necesario. Los datos de la desviación media (DM) y la desviación estándar del patrón (DEP) fueron registrados en la Hoja de Captura de Datos. Las campimetrías se realizaron con la siguiente distribución de tiempo:

- Inicial, para determinar que el paciente tenga daño campimétrico glaucomatoso y ser incluido en el estudio.
- A las dos semanas, para confirmar daño campimétrico glaucomatoso y para disminuir errores por curva de aprendizaje.
- Al mes, la cual se consideró como la campimetría de referencia inicial.
- A los 6 meses para seguimiento del paciente.
- A los 12 meses, la cual se consideró como la campimetría final.

Se utilizaron los siguientes criterios campimétricos sugeridos por Hodapp, Parrish y Anderson (15):

Criterios mínimos para daño campimétrico:

- Prueba de hemicampo para glaucoma fuera de límites normales en al menos dos campos consecutivos, o
- Un grupo de tres o más puntos en una localización típica de glaucoma, todos los cuales se encuentran deprimidos en la desviación del patrón con una $p < 5\%$ y un punto en el cual se encuentra deprimido con una $p < 1\%$ en dos campos consecutivos, o
- Un valor de desviación estándar de la media corregida que ocurre en menos del 5% de los campos visuales normales, en dos campos consecutivos.

Daño campimétrico leve:

- Índice de desviación media menor de -6.00 dB.
- En la desviación del patrón, menos de 25% (18) de los puntos se encuentran deprimidos por debajo del nivel de 5%, y menos de diez puntos se encuentran deprimidos por debajo del nivel de 1%.
- Ausencia de puntos dentro de los 5 grados centrales, con sensibilidad menor a los 15 dB.

Daño campimétrico moderado:

- Índice de desviación media menor a -12 dB.
- En la desviación del patrón, menos de 50% (37) de los puntos se encuentran deprimidos por debajo del nivel de 5% y menos de 20 puntos se encuentran deprimidos por debajo del nivel de 1%.
- Ausencia de puntos dentro de los 5 grados centrales con sensibilidad de 0 dB.

- Sólo un hemisocampo puede tener un punto con sensibilidad menor a 15 dB, dentro de los 5 grados centrales.

Daño campimétrico severo

- Índice de desviación media mayor a -12 dB.
- En la desviación del patrón, más de 50% (37) de los puntos se encuentran deprimidos por debajo del nivel de 5%, o más de 20 puntos se encuentran deprimidos por debajo del nivel de 1%.
- Cualquier punto dentro de los 5 grados centrales que tenga sensibilidad de 0 dB. Presencia de puntos dentro de los 5 grados centrales, en ambos hemisocampos, con sensibilidad menor a 15 dB.

Una vez obtenidos los datos de ambos grupos se realizó en cada uno el registro del rango y el cálculo de la media para la edad, el sexo y la PIO. Se clasificó por ojo cada paciente según la severidad del daño campimétrico. Se obtuvo en cada ojo la diferencia numérica de la DM y la DEP, entre el tercer campo visual realizado (al mes) y el campo visual final (a los 12 meses) y se obtuvo para cada grupo el rango y la media. Se compararon los datos de la DM y la DEP entre el grupo I y el grupo II, y mediante análisis estadístico utilizando la prueba T de Student, se determinó si existía una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

La identificación de variables incluyó:

- Variable independiente. Administración vía oral de pentoxifilina en pacientes con Dx de GPAA en tratamiento con colirio hipotensor de primera línea.
- Variable dependiente. Progresión de daño glaucomatoso detectado por campimetría automatizada Humphrey.
- Variable de confusión. Apego al tratamiento por parte del paciente; tratamientos agregados por otra patología sistémica.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue autorizado por el Comité Local de Investigación del Hospital General del CMN La Raza. Se le informó a todos los pacientes sobre el objetivo del estudio, quienes participaron de forma completamente voluntaria, previa firma de la Carta de Consentimiento Informado, en cumplimiento de las disposiciones contenidas en la Declaración de Helsinki que involucra la investigación con seres humanos, así como las consideraciones del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud de la Secretaría de Salud. La información obtenida fue confidencial y sólo se utilizó para los fines de investigación.

RESULTADOS

Se eligieron 20 pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto, los cuales fueron divididos en dos grupos. En el grupo I, 7 pacientes pertenecieron al sexo femenino (70%) y 3 al masculino (30%), con un rango de edades de 31 a 45 años con una media de 51 años (± 4.35). En el grupo número II, 6 pacientes fueron del sexo femenino (60%) y 4 del

masculino (40%) con un rango de edades de 33 a 88 años con una media de 61.7 (± 4.98). De este segundo grupo de estudio, 3 pacientes presentaron efectos secundarios por la administración de pentoxifilina vía oral como cefalea y mareo leve, sin embargo no suspendieron el tratamiento, y por lo tanto no fueron excluidos del protocolo de estudio.

En el análisis campimétrico para evaluar la progresión de daño por glaucoma se obtuvieron los siguientes registros: En la Desviación media inicial para el grupo I fue de -4.59 dB (± 4.67), y la final de -5.17 dB (± 4.88), presentando una progresión de daño por glaucoma en el campo visual de -0.58 dB (± 0.710). Para el grupo de estudio II, la desviación media inicial obtenida fue de -6.92 dB (± 7.75) y la final de -6.97 dB (± 7.76), presentando -0.05 dB (± 0.0354) de progresión de daño campimétrico.

En cuanto al análisis del campo visual obtenido de la desviación estándar del patrón para el grupo I, el resultado inicial obtenido fue de 2.860 dB (± 3.07) y el final de 3.321 dB (± 2.96), presentando 0.46 dB de avance de daño al campo visual; en el grupo II, se obtuvo 3.708 dB (± 2.7339) y el final de 3.895 dB (± 2.757), con una progresión de daño por glaucoma de 0.187 dB.

Finalmente, para la desviación media, se obtuvo una progresión de daño al campo visual de -2.33 dB menos en el grupo número I en relación al grupo II $p=0.500$, y para la desviación estándar del patrón, una progresión de daño al campo visual del grupo número I de -1.8 dB menos que para el grupo II $p=0.536$.

Se realizó también toma de la presión intraocular (PIO) como parte del seguimiento de los pacientes, encontrando para el grupo I una PIO media de 15.475 mmHg (± 2.42) y para el grupo II la PIO media fue de 14.58 mmHg (± 3.27).

Aunque no existen estudios hasta la actualidad que fundamenten el presente protocolo, existen algunos trabajos como en realizado por Kruger en los que se reporta que, posterior a la administración vía oral de pentoxifilina a dosis de 400 mg tres veces al día, se incrementa el flujo sanguíneo coroideo (11), por lo cual, aunque no se presentó una $p=1$ suficientemente significativa, sí se observó mayor preservación del campo visual en el grupo II, el cual fue tratado con pentoxifilina.

Otro parámetro evaluado fue la presión intraocular (PIO). En el estudio de Agis, en el cual se considera la relación entre la PIO y la progresión del daño al campo visual por glaucoma, se establece que la PIO máxima para evitar avance campimétrico es de 18 mm Hg (15), obteniendo en este estudio que el grupo II presentó mejor control tonométrico en contraste con el grupo I.

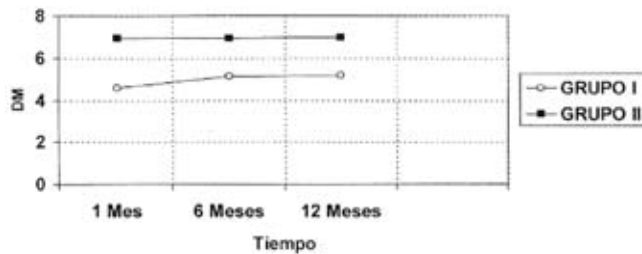
CONCLUSIONES

Por lo anterior, podemos concluir que aunque no se observó una diferencia lo suficientemente significativa entre ambos grupos de estudio, sí hubo discreta conservación del campo visual en el grupo II, el cual fue tratado con pentoxifilina, lo

Cuadro 1. Características de los grupos

	Grupo I	Grupo II
Sexo		
Masculino	3	4
Femenino	7	6
Edad años	31-70	42-83
PIO mmHg	15.47	14.58
Severidad CV inicial		
Leve	6	5
Moderada	3	2

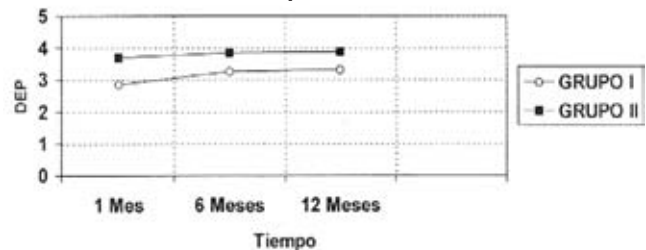
Gráfica 1. Progresión de la desviación media



Cuadro 2. Datos del campo visual

	Grupo I	Grupo II
Desviación media		
Inicial	-4.59 dB	-6.92 dB
Final	-5.17 dB	-6.97 dB
Diferencia	-0.58 dB	-0.05 dB
Desviación estándar del patrón		
Inicial	2.86 dB	3.70 dB
Final	3.32 dB	3.89 dB
Diferencia	0.46 dB	0.18 dB

Gráfica 2. Progresión de la desviación estándar del patrón



cual se puede apreciar en las gráficas y tablas anexas de comparación del análisis campimétrico, encontrando al grupo número II por arriba del grupo I, sin embargo, en el seguimiento a la progresión del daño, el grupo II presenta mayor estabilidad en relación con el grupo I, tanto para la desviación media como para la desviación estándar del patrón.

Es importante considerar que, aunque el tamaño de la muestra para este estudio fue adaptada al número de pacientes que ingresan por primera vez a la consulta externa de glaucoma de este Hospital, resultó ser una muestra pequeña, para poder evaluar efectos de la pentoxifilina como tratamiento coadyuvante en el glaucoma primario de ángulo abierto, por lo cual, podría valorarse la posibilidad de realizarlo en una población más grande y llevar el seguimiento de los pacientes por más tiempo.

REFERENCIAS

- American Academy of Ophthalmology. Glaucoma. Curso de ciencias Básicas y Clínicas. Lifelong Education for the Ophthalmologist. Edición 1998-1999.
- Yanoff, Mirón. Ophthalmology. London, Mosby, 1999.
- Hamard PH, Duxaux J. Blood flow rate in the microvasculature of the optic nerve head in primary open angle glaucoma. A new approach Surv Ophthalmol 1994; 38: S87-93-94.
- Trope GE, Salinas RG, Glynn M. Blood viscosity in primary open angle glaucoma Can J Ophthalmol 1987; 22(4):202-4.
- GE J, Zhou W, Ahu J, Cheng A, Lin Y, Tong H, Lian L, Chen Z. The study of relationships between the damage of visual function and hemorrheology, ocular rheography, as well as other related factor in patients with primary open angle glaucoma (POAG). Yan Ke Xue Bao 1993; (1):3-1.
- Ates H, Uuretem O, Temiz A, Andac K. Erythrocyte deformability in high-tension and normal tension glaucoma. Int Ophthalmol 1998; 22(1):7-12.
- Ritch R. The glaucomas. Basic Sciences. 2nd Ed. Mosby, 1986.
- Tasman, Jager. Duane's Clinical Ophthalmology. CD-ROM. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Rodríguez-Carranza R. Vademécum Académico de medicamentos. 3a ed México, McGraw-Hill Interamericana, 1999.
- Jay WM, Asís MZ, Chapman JM, Green K. Effect of oral or intravenous pentoxifyline on ocular and optic nerve blood flow. Ophthalmic Res 1987; 19(6):318-21.
- Schmetterer L, Kemmler D, Breiteneder H, Alschinger C y col. A randomized, placebo-controlled, double blind crossover study of the effect of the pentoxifyline on ocular fundus pulsations. Am J Ophthalmol 1996; 121(2):169-76.
- Kruger A, Matulla B, Wolzt M, Pieh S, Strenn K y col. Short-term oral pentoxifyline use increase choroidal blood flow in patients with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1998; 116(1):27-30.
- Flower RW, Lim JI. An ICG angiogram-based clinical method for characterizing the choroidal circulation used to assess the hemorrheologic effects of pentoxifyline, J Fr Ophthalmol 2000; 23(8):756-62.
- Wallace L.M. Glaucoma. Los requisitos en oftalmología. Harcourt Mosby, 2001.
- Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. The asymptomatic patient with elevated pressure. Clinical Decisions in Glaucoma. St. Louis, CV Mosby, 1993:53.
- AGIS Investigators. The glaucoma Intervention Study (AGIS):7. Relationships Between Control of Intraocular Pressure and Visual Field Deterioration. Am J Ophthalmol 2000; 130(4):429-440.