

Brinzolamida tópica para el tratamiento de la coroidorretinopatía serosa central idiopática*

Ismael Ontiveros-Orozco, Renata García-Franco, Arthur Levine-Berevichez, Ellery Marino López-Star, Sergio Rojas-Juárez, Benito Celis-Suazo, Hilda Rentería-García

RESUMEN

Objetivo. Determinar la eficacia y seguridad de la brinzolamida tópica en el tratamiento de la coroidorretinopatía serosa central idiopática (CSCI).

Material y métodos. Se diseñó un estudio prospectivo, longitudinal, doble ciego y comparativo en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de CSCI reciente, de junio 2002 a octubre 2003. Se aleatorizaron en dos grupos: Grupo I el cual fue manejado con brinzolamida al 2% bid, y el Grupo II el cual recibió alcohol polivinílico (placebo) bid. Estudiamos el tiempo de recuperación sintomática y clínica, las complicaciones, los puntos de fuga y la agudeza visual.

Resultados: Incluimos a 16 pacientes, 3 fueron excluidos, 7 se incluyeron en el Grupo I y 6 en el Grupo II. Encontramos diferencia estadísticamente significativa ($p=0.03$) en el tiempo de recuperación clínica y una tendencia a la recuperación sintomática ($p=0.07$). Las complicaciones se vieron más en el grupo II con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.03$). No se encontraron efectos adversos y la brinzolamida fue bien tolerada.

Conclusiones: La brinzolamida puede acortar el tiempo de recuperación en la CSCI, disminuir las complicaciones y es segura en su empleo.

Palabras clave: Coroidorretinopatía serosa central, manejo, brinzolamida, inhibidores, anhidrasa carbónica.

SUMMARY

Purpose: To determine the efficacy and safety of topical brinzolamide in the treatment of idiopathic central serous chorioretinopathy (ICSC).

Patients and methods: A prospective, longitudinal, double-blind, comparative study was designed which included patients with recent diagnosis of ICSC from June 2002 to October 2003. They were randomly divided into: Group I which received treatment with topical brinzolamide 2% bid; and Group II, which received polyvinyl alcohol (placebo) bid. We studied symptomatic and clinical recovery time, complications, fluorangiographic hot spots and visual acuity.

Results: We included 16 patients; 3 were excluded and 7 were included in group I. Six were included in group II. We found a statistic significant difference ($p=0.03$) in time of clinic recovery and a tendency toward symptomatic recovery ($p=0.07$). Complications were seen more often in group II ($p=0.03$) with statistical significance. No adverse effects were seen with the use of brinzolamide. Good tolerance was reported.

Conclusions: Brinzolamide may shorten the time of recovery of ICSC, prevent complications and is safe to use.

Key words: Idiopathic central serous chorioretinopathy, treatment, brinzolamide, carbonic anhydrase inhibitors.

*Trabajo presentado en el XXVI Congreso Mexicano de Oftalmología, Veracruz, 7 a 11 de agosto de 2004.

Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz. Ezequiel Montes 135, Tabacalera, Cuauhtémoc, México, DF. Tel. 55-46-20-81

Correspondencia: Dr. Ismael Ontiveros Orozco. Nubes 117 Jardines del Moral. León, Guanajuato C.P. 37160, Tel. 01477-729-6572, email. onti117@prodigy.net.mx.

INTRODUCCIÓN

La coroidorretinopatía serosa central idiopática (CSCI), anteriormente llamada retinopatía serosa central, se caracteriza por un desprendimiento seroso en el área macular, esporádico y autolimitado. La edad de presentación es entre los 20 y los 50 años, en los mayores de los 50 años la diferenciación con algunas formas de degeneración macular relacionada con la edad hacen difícil su diagnóstico. La incidencia en hombres es más elevada con relación a las mujeres y es aproximadamente de 9 a 1. La enfermedad se ha visto asociada principalmente con pacientes con personalidad tipo A, en mujeres durante el embarazo y en pacientes con uso sistémico de esteroides. El cuadro clínico está caracterizado por el borramiento de la visión central, metamorfopsias, micropsias, escotoma central y cromatopsias. La recuperación espontánea sucede en 4 a 8 semanas con rehabilitación completa de la agudeza visual en la mayoría de los casos de 20/40 o mejor y con sintomatología residual (micropsias, metamorfopsias) y disminución de la sensibilidad al contraste; las recurrencias son frecuentes y van de un tercio a la mitad de todos los pacientes presentándose generalmente en el primer año posterior a su inicio (1-3). La bilateralidad del padecimiento está relacionada con el tiempo de evolución del paciente, de 36.1% en su primera exploración hasta 65.6% a los 9.8 años de seguimiento. Los factores asociados con la disminución de la agudeza visual son el desprendimiento residual del epitelio pigmentario de retina (EPR), el desprendimiento de retina seroso persistente, las recurrencias y la neovascularización subretiniana, llegando hasta visiones de 20/200 (4).

La fluorangiografía (FAG) provee un diagnóstico definitivo de la enfermedad activa al mostrar patrones de fuga en columna ascendente, sombrilla u hongo (5); mientras que la angiografía con verde de indocianina ha sugerido que la patogénesis de la enfermedad se debe a una hiperpermeabilidad coroidea focal o múltiple (6). La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una técnica de alta resolución para el diagnóstico y monitoreo cuantitativo de la CSCI; la desventaja de esta técnica de medición es que se puede ver limitada con la opacidad de los medios oculares (7), además de su elevado costo en nuestro medio. Los potenciales visuales evocados pueden mostrar un tiempo de latencia retardado en 90% de los casos mientras que en 30% se presenta una reducción de la amplitud durante la fase activa de la enfermedad; posteriormente cuando se ha resuelto el padecimiento los tiempos de latencia regresan a la normalidad (7). En la actualidad no hay evidencia de que los tratamientos médicos sean eficientes en la CSCI y en el caso de los esteroides éstos entorpecen su evolución (8). La fotocoagulación con láser ha demostrado ser eficaz cuando se aplica en el sitio de fuga con ayuda de la FAG, con resolución de 3 a 4 semanas en la mayoría de los casos. El tratamiento temprano con láser se ha utilizado para evitar la pérdida severa de visión la cual ocurre en 5% de los casos de pacientes con CSCI (1). Se ha visto que el efecto del láser no es permanente en el curso de la CSCI ya que tiene efecto sólo en el sitio de fuga del EPR sin tratar su origen coroideo; además

de disminuir la función retiniana puede desarrollar una membrana neovascular secundaria al tratamiento (9). En nuestra experiencia, la fotocoagulación con láser es controversial, ya que al ser un padecimiento autolimitado y esencialmente benigno, y por los efectos del láser ya mencionados, su indicación la hacemos en los casos de persistencia del desprendimiento seroso, en los cuadros recurrentes y en caso de ojos únicos; aunque otros autores no lo recomiendan por ser un padecimiento autolimitado, lo sugieren para estabilizar el deterioro visual y con fines sociales y económicos en el paciente (10). Estudios recientes han propuesto la utilización de terapia fotodinámica para el tratamiento de la CSCI con aparentes buenos resultados (11).

En cuanto al manejo médico, en estudios previos con inhibidores de la anhidrasa carbónica (AC) se ha visto, en modelos animales, que la aplicación sistémica de acetazolamida en altas dosis puede favorecer de manera significativa la reabsorción de líquido subretiniano pero con resultados secundarios como acidosis metabólica por la pérdida de bicarbonato (HCO_3) en orina (12). Otros estudios muestran que a dosis de 50 mg/ml, la acetazolamida administrada de forma intravenosa incrementa la fuerza de adhesión retiniana. Se sugiere que el incremento osmótico de flujo fuera del espacio subretiniano y el transporte a través del EPR suponen deshidratación del espacio subretiniano, seguido de un incremento de la viscosidad en la matriz interfotorreceptora, por posibles cambios en el comportamiento de los glicosaminoglicanos en la matriz que hacen un puente al espacio subretiniano, por la estrecha interdigitación de fotorreceptores y células del EPR (13). La brinzolamida es un inhibidor de la AC que ha mostrado buena tolerancia y confort en su aplicación (14), además se ha demostrado, utilizando microesferas de color y flujometría doppler láser, que su administración ocular tópica o por vía intravenosa aumenta el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico de conejos y gatos. Los estudios farmacocinéticos oculares tópicos demuestran que la brinzolamida alcanza concentraciones significativas en la retina aun posteriores a la administración de una sola dosis (15).

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado en la Fundación Hospital de Nuestra Señora de la Luz, de junio 2002 a octubre 2003. Se diseñó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, doble ciego. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de CSCI de reciente inicio con sintomatología que no excediera los 20 días de evolución, que no hubieran recibido algún tipo de tratamiento previamente, que su FAG evidenciara hiperfluorescencia por fuga correspondiente a un desprendimiento seroso de retina, que cumplieran con un seguimiento mínimo de tres meses posteriores a la recuperación y que hubieran dado su consentimiento por escrito. Los criterios para exclusión fueron todos aquellos pacientes mayores de 50 años, pacientes que tuvieran algún antecedente de patología ocular agregada o patologías sistémicas. Fue-

ron eliminados aquellos pacientes que no cumplieron con sus citas, estudios o que hubiesen recibido algún tipo de medicamento durante su evolución.

A todos los pacientes se les realizó una evaluación oftalmológica completa, la agudeza visual fue valorada con la cartilla del ETDRS. Además se tomaron fotografías estereoscópicas del fondo de ojo, FAG, TCO 3, pruebas de sensibilidad al contraste y de visión a los colores (15 tonos de Farnsworth Munsell) al inicio y mensuales. Se interrogaron a los pacientes acerca de la presentación de efectos secundarios y la tolerancia a la aplicación del medicamento. Se instruyó a los pacientes en la utilización de la cartilla de Amsler para la detección del posible deterioro en su evolución. El seguimiento clínico de los pacientes fue semanal durante el primer mes, mensual los siguientes tres meses y posteriormente semestral.

Los pacientes se dividieron en dos grupos. El grupo 1 fue manejado con brinzolamida (Azopt) aplicada cada doce horas en el ojo afectado durante el cuadro activo. El grupo 2 fue el grupo control y se manejó con alcohol polivinílico (Lubrik) como medicamento placebo a la posología antes mencionada. El etiquetado y control de medicamentos fue realizado de forma aleatoria por un tercero ajeno al estudio, con la finalidad de conservar el doble ciego y cumplir con el diseño propuesto. Los medicamentos empleados para el presente estudio no presentaron ningún costo para los pacientes evaluados y no hubo participación o incentivos por parte de algún laboratorio para la realización del presente estudio.

Fueron analizadas las siguientes variables:

1. Tiempo de resolución clínica, el cual se consideró como la absorción completa del líquido subretiniano (LSR) mediante la exploración con una lente de 90 dioptrías en la lámpara de hendidura;
2. El tiempo de resolución sintomática, que se determinó por la ausencia completa de síntomas;
3. Las complicaciones: atrofia del EPR, recidivas, persistencia de LSR y aparición de membranas neovasculares (MNV). Cada complicación recibió un valor de acuerdo con el grado de severidad (de 0 para la ausencia de complicaciones hasta 4 para la presencia de MNV);

4. El número de puntos calientes;
5. La agudeza visual inicial y final.

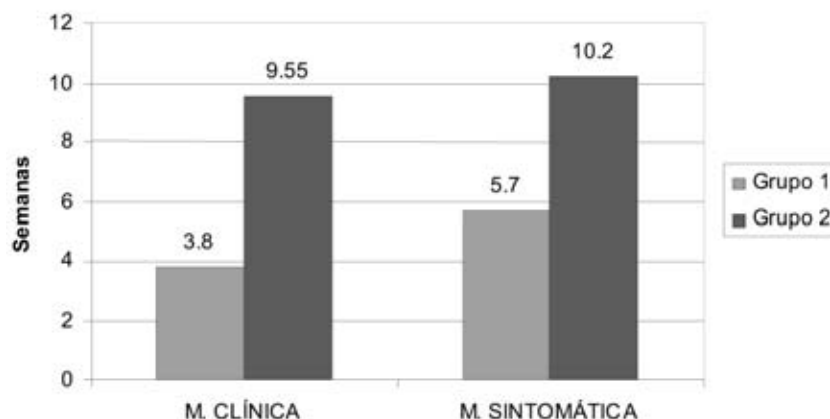
RESULTADOS

Fueron incluidos 16 pacientes en el presente estudio, de los cuales se eliminaron tres de ellos, el primero por presentar alergia a la fluoresceína, el segundo por no acudir a sus consultas y estudios adecuadamente y el tercero por haber presentado una conjuntivitis durante su seguimiento y haber sido tratado con esteroides tópicos.

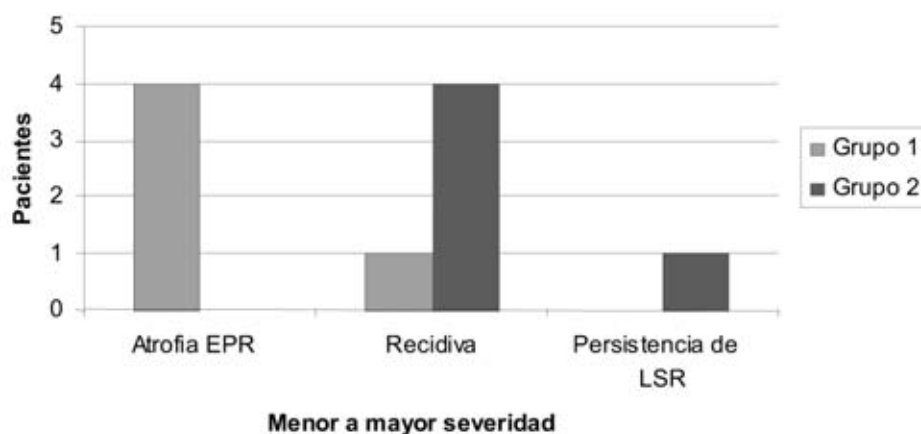
En el grupo 1 participaron 7 pacientes de los cuales 4 fueron del género masculino (57.1%) y tres del género femenino (42.9%); las edades fueron de 33 a 45 años con una media de 38.7 años; 2 ojos derechos y 5 izquierdos. La mejoría clínica fue de 1.1 a 8.5 semanas con una media de 3.8 semanas, la mejoría sintomática fue de 1.7 a 9.2 semanas con una media de 5.7 semanas. En cuatro casos se presentó atrofia del EPR y solamente un caso recidivó a los dos meses, los otros dos casos permanecieron sin complicaciones. Todos los pacientes presentaron un punto caliente excepto uno que presentó dos. Las agudezas visuales iniciales fueron de 20/50 a 20/20 con una media 20/34 y las finales fueron de 20/20 a 20/40 con una media de 20/25.

En el grupo 2 participaron 6 pacientes de los cuales 5 fueron del género masculino (83.3%) y uno del género femenino (16.6%). Las edades fueron de 28 a 40 años con una media de 32.3 años, 3 ojos derechos y 3 izquierdos. La mejoría clínica fue de 3.7 a 20 semanas con una media de 9.5 semanas; la mejoría sintomática fue de 3.7 a 22.1 semanas con una media de 10.2 semanas. Cuatro de los casos presentaron recidivas (al primer, tercer, quinto y octavo mes), otro paciente persistió con LSR y otro paciente no presentó complicaciones. Todos los pacientes presentaron sólo un punto caliente. Las agudezas visuales iniciales fueron de 20/40 a 20/20 con una media de 20/25.8 y las finales fueron de 20/20 en su totalidad.

Se correlacionaron ambos grupos mediante la t de Student. En cuanto a la recuperación clínica se obtuvo una $p=0.03$ y en cuanto a la recuperación sintomática una $p=0.07$ (gráfica 1). Las com-



Gráfica 2. Complicaciones



plicaciones encontradas en el presente estudio fueron desde atrofia del EPR hasta persistencia del desprendimiento seroso, no encontramos MNV, por lo que obtuvimos una $p=0.03$ (gráfica 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto el número de puntos calientes y agudezas visuales.

No encontramos pacientes con efectos secundarios a la utilización de brinzolamida, además de ser bien tolerada.

DISCUSIÓN

La sintomatología presentada en el cuadro activo de la CSCI, el tipo de personalidad y el deterioro de la agudeza visual en estos pacientes hacen que la patología sea de potencial interés para estos y, por lo tanto, el tratamiento debe ser lo más conservador dentro de lo posible. El rendimiento laboral de los pacientes se puede ver involucrado e incluso propiciando su incapacidad laboral mientras la patología se resuelve, por ello pensamos que el tratamiento debe ser encaminado a una pronta recuperación completa y, de ser posible, evitar la aparición de complicaciones subsecuentes.

Para el presente estudio se hizo una revisión de los expedientes del Servicio de Retina y Vítreo de los últimos tres años de nuestra Institución. Se encontraron 60 pacientes de primera vez que acudieron a su control con diagnóstico de CSCI, 38.3% femeninos y 61.67% masculinos, teniendo 2.14 de pacientes de primera vez por mes. Tomando en cuenta esta cifra, consideramos que la muestra del presente estudio es significativa, ya que en nuestro medio es difícil detectar de forma temprana a estos pacientes y más llevar un seguimiento adecuado; la muestra de ambos grupos fue constituida por 30.7% de pacientes femeninos y 69.3% de pacientes masculinos.

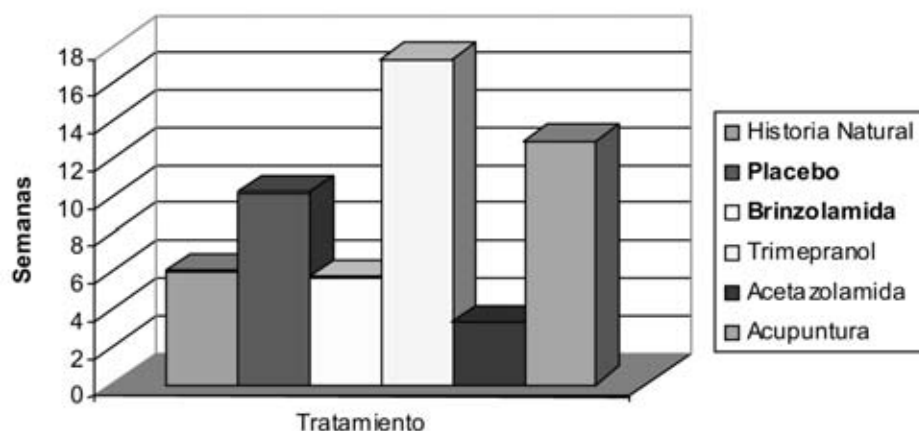
Encontramos que en muchos de los casos no era congruente la recuperación sintomática con la aplicación clínica de la retina, por este motivo diferenciamos la recuperación en cuanto a la clínica ($p=0.03$) y a la sintomatología referida ($p=0.07$).

Cabe mencionar que los análisis estadísticos realizados con respecto a la recuperación clínica muestran una diferencia estadísticamente significativa; y en el caso del tiempo de la recuperación sintomática, no muestran dicha repercusión estadística, pero sí una tendencia a una mejoría más rápida en el grupo 1 (brinzolamida). Sin embargo, encontramos que en el grupo 2 (placebo) se presentó un mayor número de complicaciones durante su seguimiento con una diferencia estadísticamente significativa, esto puede ser explicado con el estudio de Mihori Kita y col. en el que encontraron un aumento de la adhesividad retiniana en modelos animales al usar inhibidores de la anhidrasa carbónica (14). La incongruencia para encontrar un paralelismo clínico y sintomático fue aclarada por la TCO y no así por la FAG; ya que pacientes al referir la persistencia del escotoma o la cromatopsia y clínicamente presentar la retiniana aplicada, fluorangiográficamente sólo mostraban hiperfluorescencia por transmisión y no así en la TCO, en donde se apreciaba un pequeño espacio entre los fotorreceptores y el EPR.

No encontramos una relación entre el tiempo de recuperación y el número de puntos de fuga en la FAG. No podemos ser concluyentes ya que sólo un paciente mostró dos puntos de fuga en el estudio y el resto de los pacientes sólo uno. Dicho paciente se incluyó en el grupo 1 y fue el que presentó mayor tiempo en su recuperación en dicho grupo, aun si hubiese sido excluido tendríamos unos resultados como una $p=0.02$ en la recuperación clínica y una $p=0.05$ en la recuperación sintomática, lo cual haría una clara diferencia entre ambos grupos, pero nuestro estudio presentaría un importante sesgo.

Las agudezas visuales fueron prácticamente recuperadas en su totalidad en el 100% de los casos. En el grupo 2 se obtuvo una agudeza visual final de 20/20 en todos los casos y no fue así en el caso del grupo 1 en el que hubo pacientes con agudezas finales de hasta 20/40. Dicha diferencia se debe a que los pacientes en el grupo 1 presentaron errores refractivos más importantes como astigmatismos de -4.00 dioptrías a diferencia del grupo 2 en el que la mayoría eran pacientes emétopes.

Gráfica 3. Comparación con otros resultados.



En la literatura mundial se encuentran múltiples alternativas para el tratamiento de la CSCI, desde los tratamientos ya comentados anteriormente hasta la aplicación de la acupuntura con recuperación en tres meses en 86% de los casos (16). En nuestra revisión de la literatura mundial no encontramos alguna referencia hacia el tratamiento de la CSCI con brinzolamida. Consideramos que la brinzolamida es un medicamento seguro, de mínimos efectos adversos; en nuestro estudio no encontramos ninguna complicación sistémica con el empleo de esta sustancia. En la historia natural de la enfermedad el tiempo de recuperación es de 5 a 8 semanas (2); con la utilización de betabloqueadores no selectivos (trimepranol) por vía oral a dosis de 2 x 5 mg/día, se logra reapiación en cuatro o más meses, por lo que no hay un beneficio real con su empleo (17). La acetazolamida ha mostrado que, por vía oral en dosis de 500 mg tres veces al día, logra recuperación en 3.3 ± 1.1 semanas, dejando ver un acortamiento en la historia natural, pero con el inconveniente de parestesias, nerviosismo y trastornos gástricos (18) (gráfica 3).

CONCLUSIONES

En el presente estudio encontramos un acortamiento en el tiempo de recuperación clínica así como una tendencia a una mejoría sintomática con la utilización de brinzolamida. Por otro lado la aparición de complicaciones fue más evidente en el grupo tratado con placebo, no encontrando una causa que lo justificara. No hubo evidencia estadística en cuanto al número de puntos calientes, pero sí sugiere que a mayor cantidad de ellos mayor tiempo en la recuperación. La agudeza visual final no se vio comprometida.

La brinzolamida es un medicamento seguro con resultados favorables para la resolución de la CSCI.

REFERENCIAS

- Gass DM. Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnosis and treatment. Vol 1. 3a Ed. Mosby.
- Ryan SJ. Retina. Vol 2. Mosby.
- Yanuzzi LA. The Retina Atlas. Mosby.
- Loo RH, Scout IU y cols. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002; 22(1):19-24.
- Carr re, Noble KG. Central serous chorioretinopathy (Central Serous Retinopathy). *Ophthalmology* 1980; 87(8):841-846.
- Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA y cols. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1057-1062.
- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS y cols. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 120(1):65-74.
- Sherman J, Bass SJ, Noble KG, Nath S, Sutija V. Visual evoked potencial (VEP) delays in central serous choroidopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27(2): 214-221.
- Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(5):431-48.
- Scheider A, Nasemann JE, Lund OE. Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1993; 115(1):50-56.
- Klein ML, Van Buskirk EM, Freidman E, Gragoudas E, Chandra S. Experience with nontreatment of central serous choroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1974; 91:247-250.
- Canakis C, Livir-Rallatos C, Panayoitis Z, Livir-Rallatos G y cols. Ocular photodynamic therapy for serous macular detachment in the diffuse retinal pigment epitheliopathy varian of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136 (4):750-2.
- Marmor MF, Negi A. Pharmacologic modification of subretinal fluid absorption in the rabbit eye. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:1674-1677.
- Kita M, Marmor MF. Retinal adhesive force in living rabbit, cat and monkey eyes. Normative data and enhancement by mannitol and acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(6):1879-1882.
- Silver LH. The brinzolamide primary therapy study group.

- Clinical efficacy and safety of brinzolamide (azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(3):400-408.
16. Alcon Journal. Farmacología de Azopt. Alcon Laboratorios de Argentina S.A. Alcon Inc. 1998-2002.
17. Lu JG, Friberg TR. Idiopathic central serous retinopathy in China: a report of 600 cases (624 eyes) treated by acupuncture. *Ophthalmic Surg* 1987; 18(8):608-11.
18. Chrapek O, Spackova K, Rehas J. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta blockers. *Cesk Slov Oftalmol* 2002; 58(6):382-6.
19. Pikkell J, Beiran I, Ophir A, Millar B. Acetazolamide for central serous retinopathy 2002; 109(9):1723-5.

Cita histórica:

Los primeros resultados de facoemulsificación en humanos fueron publicados en 1973 por Kelman. (*Kelman CD. Phaco-emulsification and aspiration of senile cataracts: A comparative study with intra-capsular extraction. Can J Ophthalmol* 8:24, 1973.)