

Revisión y análisis del tratamiento farmacológico de la presbicia en emetropía

Jorge Arturo Palazzo

Médico oftalmólogo

Recibido: 10 de septiembre de 2018.

Aprobado: 12 de octubre de 2018.

Correspondencia

Dr. Jorge Arturo Palazzo
French 2647
Buenos Aires, Argentina.
Tel. (011) 4805-8580
palazzojorge@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2019; 12(1): 1-6.

Agradecimiento

Al comité de edición de la revista OCE del Consejo Argentino de Oftalmología por su colaboración en la corrección de este trabajo.

Resumen

La presbicia es el proceso evolutivo por el cual el ser humano va perdiendo su capacidad para la percepción visual de los objetos cercanos por déficit de acomodación.

Tradicionalmente, ese déficit se atribuye a la disminución de elasticidad del cristalino. En la actualidad una nueva teoría lo asigna a la pérdida progresiva de la acción del músculo ciliar y propone su rehabilitación farmacológica.

El presente trabajo revisa los artículos más relevantes de esa rehabilitación y analiza la teoría que la sustenta como factor primordial de la presbicia. Efectúa un estudio de la acomodación producida exclusivamente por el efecto estenopeico.

Finalmente analiza la acomodación en pseudofaquia, que solamente puede atribuirse a la acción del músculo ciliar.

Palabras clave: presbicia, acomodación, pseudoacomodación, pilocarpina, tratamiento de la presbicia, farmacología de la presbicia.

A review and analysis of pharmacotherapy for presbyopia in emmetropia

Abstract

Presbyopia is a progressive process by which the human being gradually loses the ability for visual perception of near objects due to an accommodation deficit.

Traditionally, this deficit has been attributed to a loss of flexibility of the lens. However, currently, a new theory supports that a progressive loss of ciliary muscle function may account for it, and it suggests pharmacologic rehabilitation.

This paper reviews the most relevant literature dealing with this rehabilitation therapy and analyses the theory supporting it as a major factor for presbyopia. In addition, it studies the accommodation produced exclusively by the pinhole effect.

Finally, this paper analyzes pseudophakic accommodation, which can only be attributed to the action of the ciliary muscle.

Keywords: presbyopia, accommodation, pseudoaccommodation, pilocarpine, therapy for presbyopia, pharmacology of presbyopia.

Revisão e análise do tratamento farmacológico da presbiopia na emetropia

Resumo

A presbiopia é o processo evolutivo pelo qual o ser humano vai perdendo sua capacidade para a percepção visual dos objetos próximos por déficit de acomodação.

Tradicionalmente, esse déficit se atribui a diminuição de elasticidade do cristalino. Na atualidade uma nova teoria o assigna a perda progressiva da ação do músculo ciliar e propõe sua reabilitação farmacológica.

O presente trabalho revisa os artigos mais relevantes dessa reabilitação e analisa a teoria que a sustenta como fator primordial da presbiopia.

Efetua um estudo da acomodação produzida exclusivamente pelo efeito estenopeico.

Finalmente analisa a acomodação em pseudofacia, que somente pode atribuir-se à ação do músculo ciliar.

Palavras chave: presbiopia, acomodação, pseudoacomodação, pilocarpina, tratamento da presbiopia, farmacologia da presbiopia.

Introducción

En la actualidad se consideran tres las causas posibles del mecanismo de la presbicia (teorías etiológicas de la presbicia): 1. déficit de elasticidad del cristalino; 2. déficit de energía del músculo ciliar, y 3. la teoría mixta. Esta última supone ser la más fácil de aceptar por lo abarcadora de los mecanismos en juego; a su vez, es la más difícil en asignar un porcentaje de responsabilidad a las dos primeras.

Al hacer un breve repaso acerca de la fisiología de la presbicia se destaca que el estímulo de la acomodación comienza en el núcleo de Edinger Westphal y se vehiculiza por el nervio motor ocular común para llegar al ganglio ciliar y de allí, a través de los nervios ciliares cortos, actuar sobre el músculo ciliar y el esfínter del iris. A su vez, el nervio motor ocular común vía músculo motor ocular interno completa la “trisinergia de la acomodación”.

La “ruta del estímulo de la acomodación” tiene las siguientes estaciones:

1. núcleo de Edinger-Westphal (mesencéfalo)-sistema nervioso autónomo;
2. núcleo del nervio motor ocular común-sistema nervioso central;
3. ganglio ciliar-nervios ciliares cortos.

El ganglio ciliar posee aproximadamente 2.500 neuronas, de las cuales aproximadamente 2.380 inervan el músculo ciliar y 120, el esfínter pupilar; es decir, una relación 20/1. Respecto de las acciones neuromusculares:

- a. músculo motor ocular interno (convergencia), músculo estriado, sistema nervioso central;
- b. contracción del esfínter pupilar (miosis), músculo liso, sistema nervioso autónomo;
- c. contracción del músculo ciliar (acomodación), músculo liso, sistema nervioso autónomo.

Se sugiere leer como referencia el trabajo sobre Irene Loewenfeld¹.

Como en la presente revisión se tratará el tema de la presbicia en emétopes, el autor ha tomado algunas licencias a fines prácticos de la concepción de emetropía:

1. Emetropía total o refracción esférica -0,50 D a +0,50 D. Astigmatismo menor de 0,75 D y eje astigmático a favor de la regla.
2. Medios transparentes.
3. Agudeza visual de 8 a 10/10 Snellen sin corrección óptica.
4. Déficit de acomodación de acuerdo con la edad.

A continuación y como complemento de la introducción, se destacarán algunos conceptos publicados por Leire y colaboradores² donde muestran las diferencias en la relación entre el cristalino, el cuerpo ciliar y la cámara anterior en visión lejana y cercana en tres grupos de pacientes²: el primero pre-presbicia y los dos siguientes en plena evolución de la presbicia (no se muestra la variación del diámetro pupilar). Se describe el uso del ultrabiomicroscopio UBM Vumax Dimension 5150 con sonda de 35 Mhz, modos A y B con el que estudiaron los cambios en el cuerpo ciliar, cristalino y cámara anterior en tres grupos de pacientes. Se analizaron ecográficamente a 25 pacientes de cada grupo (grupo 1: 30 a 45 años; grupo 2: 46 a 60 años y grupo 3: 61 a 75 años), con lo siguientes resultados que se producen durante la acomodación:

a. Dinámica del cuerpo ciliar al pasar de visión lejana a cercana: entre los 30 y 45 años el cuerpo ciliar se encuentra 0,14 mm más atrás del limbo corneal. Entre los 46 y 60 años, 0,06 mm más atrás del limbo corneal, y entre los 61 y 75 años, 0,03 mm más atrás del limbo corneal. Conclusión: durante la evolución de la presbicia el cuerpo ciliar deja paulatinamente de acercarse al cuerpo vítreo.

b. Dinámica del cristalino al pasar de la visión lejana a cercana: la cápsula anterior se adelantó 0,04 mm en el G1, 0,04 mm en el G2 y 0,01 mm en el G3. La cápsula posterior se atrasó 0,14 mm en G1, 0,06 mm en G2 y 0,03 mm en G3. El cuerpo ciliar se atrasó 0,13 mm en G1, 0,02 mm en G2 y 0,01 mm en G3. El cristalino aumentó su espesor ántero-posterior 0,17 mm en G1, 0,10 mm en G2 y 0,02 mm en G3.

Acomodación (conclusiones): al pasar de la visión lejana a la cercana, entre los 30 y 45 años el espesor anteroposterior del cristalino crece 0,21 mm, el 80% a expensas de su polo posterior. Entre los 46 y 60 años, crece 0,14 mm, el 71% a expensas de su polo posterior. Entre los 61 y 75 años crece 0,03 mm, el 66% a expensas de su polo posterior.

Durante la evolución de la presbicia el cuerpo ciliar va dejando de acercarse al cuerpo vítreo y produce un aumento de la tensión zonular posterior, lo que no permitiría aumentar la convexidad

del polo posterior del cristalino, lo que disminuye su poder de acomodación.

Tratamiento farmacológico de la presbicia

El tratamiento farmacológico se basa en la teoría del déficit de acción del músculo ciliar. Objetivo: rehabilitación de su función mediante el uso de drogas activas.

Tras haber realizado una revisión bibliográfica sobre el tema en PubMed —donde se tomó un intervalo de 2005 a 2016— se encontraron 56 trabajos del tema de los cuales se han seleccionado cinco. Los restantes no se tuvieron en cuenta por tratarse de comunicaciones unitarias, casuísticas no significativas y modelos estadísticos no estandarizados.

Entre los *no seleccionados* se destacan:

1. Garner: 11 pacientes. Edad promedio 21,2 años. La cámara anterior disminuye = 0,24 mm equivalente a 5,53 dioptrías. El cristalino aumenta 0,28 mm = 3,10 mm equivalente a 3,10 dioptrías³.

2. Pardue *et al.*: con 16 pacientes, concluye que el músculo ciliar conserva su capacidad de contracción toda la vida⁴.

3. Citol *pilocarpina 2%: pilocarpina HCl 20 mg (colinérgico) cloruro de benzalconio (conservante) Laboratorio Oftálmica (producto encontrado en el vademecum farmacológico de Paraguay, sin referencia en revistas científicas indizadas).

Los artículos *seleccionados* serán evaluados a continuación:

1. Abdelkader: Fórmula: carbachol 2,25% (colinérgico), brimonidina 0,20% (alfaagonista), 48 pacientes. Edad: 43 a 56 años. Dosis: cada 24 horas. Efecto: en 19 pacientes duración 8 horas. Farmacodinamia: miosis y profundidad de foco⁵.

2. Renna: Fórmula: pilocarpina 0.247% (colinérgico), fenilefrina 0.780% (vasoconstrictor), nepafenac 0.023% (AINE), feniramina 0.034% (vasoconstrictor), nafazolina 0.003% (vasoconstrictor), polyethyleneglycol 0.090% (vehículo). Catorce pacientes de 41 a 55 años. En el 50% de los casos se logró una mejoría de Jaeger 3,5 a 1,5. Duración del efecto: 5 horas⁶.

3. Benozzi: Fórmula: pilocarpina, clorhidrato 1% a 4% 2,5 ml (colinérgico), bromfenac 1,8 mg 2,5 ml o diclofenac 0,1 % (AINE), solución salina balanceada 2,5 ml colirio = 7.5 ml. Cien pacientes: dosis 2 a 3/día. Duración del efecto: 6 horas⁷⁻⁸.

4. Kraeder: en un desarrollo llamado “liquid vision presbyopia therapies” se está investigando “Liquid vision”, una gota que produce 1,6 mm de miosis sin espasmo acomodativo. Steven J. Dell. Nombre comercial: Presbydrops. Principios activos: parasimpaticomimético (?), AINE (?). Ochenta y un pacientes entre 46 y 63 años. Farmacodinamia: miosis 1,6 mm. Resultados: mejoría de 3 a 7 líneas Jaeger. Duración: desconocida⁹.

5. EV06: es un desarrollo de Encore Vision cuyo principio activo es el ácido lipoico estercolina. Se transforma en el interior del cristalino en ácido dihidrolipoico, un antioxidante que rompe los enlaces disulfuro y aumenta la elasticidad. El producto EV06 reduce el ácido lipoico a ácido dihidrolipoico, que disminuye los enlaces disulfuros y restaura los microfluidos del cristalino. La empresa ya ha comunicado los resultados de fase 1 y 2 en la FDA y continúa su desarrollo actual¹⁰⁻¹¹.

Estudios personales

a. Sobre la miosis del estudio UBM antes descrito

Evolución del diámetro pupilar en acomodación.

G1: 30 a 45 años. Visión lejana: 4,37 mm. Visión cercana: 3,09 mm. Dif: 1,28 mm (29,29%).

G2: 46 a 60 años. Visión lejana: 3,71 mm. Visión cercana: 2,45 mm. Dif: 1,26 mm (34%).

G3: 61 a 75 años. Visión lejana: 2,82 mm. Visión cercana: 2,55 mm. Dif: 0,27 mm (9,57%).

b. Sobre el componente estenopeico de la miosis

Se intenta evaluar el componente estenopeico de la miosis y la profundidad de foco en la visión cercana. En 32 ojos de pacientes fágicos sin catarata —entre 46 y 73 años de edad— se probó la agudeza visual cercana sin corrección óptica de su presbicia interponiendo una lente estenopeica

de 1,5 mm de diámetro. El 100% logró leer el tipo Jaeger 2 en las condiciones mencionadas (tabla 1).

Revisión de pseudoacomodación

¿Qué sucede con la acomodación cuando se ha extraído el cristalino y se implantó una lente intraocular monofocal de visión lejana? ¿Existe acomodación? ¿Cómo se produce? Veamos a continuación lo que algunos autores nos explican.

Ming Chen refiere evidencia de acomodación pseudofágica con lentes intraoculares acomodativas (AIOLs) y no acomodativas (NAIOLs) hasta 12 meses de postoperatorio¹². La mayoría de los IOL disminuyeron la acomodación luego de los 12 meses.

Niessen publicó un trabajo en 1992 donde estudió el desplazamiento del IOL en el bag capsular durante la acomodación del ojo fágico congénere en 19 casos y como resultado encontró que el IOL se desplaza hacia adelante entre 0,02 mm y 0.18 mm, correspondiendo a una acomodación de 0.03 a 0,27 dioptrías¹³. El desplazamiento hacia adelante no es suficiente para restaurar la acomodación.

Sobre el tema, el autor de la presente revisión tiene algunos datos que compartir, respecto de un estudio que ha realizado acerca de la pseudoacomodación y el efecto estenopeico.

Se analizaron 30 casos de pseudofaquia monofocal (edades de 69 a 88 años) y el efecto de interponer una lente estenopeica de 1,5 mm de diámetro. Como resultados, 26 pacientes lograron visión cercana Jaeger 2 y cuatro pacientes, Jaeger 3 (tabla 2). Conclusiones: el efecto estenopeico (como el que podría producir la miosis farmacológica) es suficiente por sí mismo para lograr visión cercana Jaeger 2. En la acomodación pseudofágica todo cambio refractivo estaría directamente relacionado con el desplazamiento hacia adelante de la lente intraocular. Tal desplazamiento debería ser adjudicado con exclusividad al músculo ciliar.

Reacciones adversas de la pilocarpina

Como la pilocarpina es la droga activa más usada en el tratamiento farmacológico de la pres-

Tabla 1. Pacientes fáquicos sin catarata.

NN	EDAD	REF	AV	Presbicia	Jaeger	Pinhole
		lejos	lejos	adición	sin c/o	sin c/ óptica
B.P.	46	0	10/10	+1.00	3*	2
B.P.	46	0	10/10	+1.00	3*	2
J.Z.	48	0	10/10	+1,25	7	2
J.Z.	48	+0,50x0	10/10	+1,25	7	2
N.S.	53	0	10/10	+1.50	5	2
N.S.	53	0	10/10	+1.50	5	2
G.M.	56	0	10/10	+2,00	3*	2
G.M.	56	0	10/10	+2,00	3*	2
O.V.	64	+2,50	10/10	+2,50	7	2
O.V.	64	+2,50	10/10	+2,50	7	2
C.A.	67	+0,25	10/10	+2,50	>7	2
C.A.	67	0	10/10	+2,50	7	2
D.N.	68	+1,00	9/10	+2,50	5	2
D.N.	68	+0,75	9/10	+2,50	5	2
M.A.	70	+1,25	10/10	+2,25	7	2
M.A.	70	+1,50	10/10	+2,25	7	2
A.A.	73	+1,50+.75	10/10	+2,50	7	2
S.M.	73	+1,50	10/10	+2,25	7	2
S.M.	73	+1,50	10/10	+2,25	7	3

bicia es conveniente hacer un repaso histórico de su uso como medicación oftalmológica.

John Newport Langley fue el primero en estudiar la acción de drogas liberadas por el sistema nervioso autónomo de acción parasimpaticomimética como la pilocarpina, nicotina, etc¹⁴⁻¹⁵. Desde comienzos del siglo XX la pilocarpina fue la droga de elección para el glaucoma simple hasta aproximadamente 1977 en que apareció la aplicación antiglaucomatosa de los bloqueantes betaadrenérgicos. Los menores efectos colaterales, la menor dosificación y la mejor tolerancia a la nueva medicación desplazaron a la pilocarpina como droga de elección para el glaucoma simple.

Efectos adversos y colaterales de la pilocarpina tópica: espasmo acomodativo, congestión ciliar, reducción del campo visual (miosis), reducción de la visión escotópica (miosis), sinequias pupi-

Tabla 2. Pseudofáquicos.

N.N.	EDAD	R.P.LEJOS	A.V.LEJOS	PRESBICIA	Jaeger pin hole
J.P.	79	0	10/10	esf+1,50	2
J.P.	79	esf-1	7/10	0	2
A.C.	75	esf+0,50	10/10	esf+2,25	2
A.C.	75	0	10/10	esf+2025	2
R.A.	82	cil-1,50 X100	9/10	esf+2,50	3
R.A.	82	esf-0,75 cil-1	9/10	esf+2,50	3
A.A.	75	esf+0,50x40	9/10	esf+3	2
A.O.	75	0	10/10	0	2
M.C.	84	0	10/10	esf+2,50	2
M.C.	84	0	10/10	esf+2,50	2
G.P.	85	0	10/10	esf+2,50	3
G.P.	85	0	10/10	esf+2,50	2
L.C.	85	esf+1,75	8/10	esf+3	3
L.C.	85	esf+1,25	8/10	esf+3	3
E.D.	68	cil+1,50 x50*	8/10	esf+2,50	2
A.G.	69	0	9/10	esf+2,50	2
O.T.	85	cil+0,75x15*	7/10	esf+2,50	2
M.F.	80	esf+0,75cil50	8/10	esf+2,50	2
A.A.	73	esf+1,50cil,75	10/10	esf+2,50	2
I.K.	75	esf+0,50-cil1.75	8/10	esf+2,50	2
I.K.	75	esf-0,75	8/10	esf+2,50	2
M.S.	74	esf+1cil-1x170*	10/10	esf+2,50	2
D.P.	88	cil-1,25x5*	9/10	esf+2,50	2
R.P.	86	esf+0,75-1x170*	7/10	esf+2,50	2
R.P.	86	esf+0,50-1x90*	9/10	esf+2,50	2
L.Z.	84	esf+2-1.50x100*	8/10	esf+2,50	2
B.V.	87	cil+0,50x15*	9/10	esf+2,50	2
B.V.	87	cil+0,75x20*	9/10	esf+2,50	2
E.B.	88	cil-1x95*	8/10	esf+2,50	2

lares posteriores, picazón, ardor o dolor ocular, hiperemia conjuntival, lagrimeo o congestión ocular, hiperemia palpebral, cefalea, dolor superciliar, sialorrea. Precauciones: asma, enteropatías, úlceras, hipertensión, cardiopatía, hipertiroidismo, crisis convulsivas, Parkinson, obstrucción de vías urinarias, embarazo y lactancia.

Conclusiones

1. El supuesto déficit de energía del músculo ciliar es un factor secundario de la pérdida de acomodación. Irene Loewenfeld, al estudiar la pupila tónica de Adie, demostró en 1979 que el ganglio ciliar contiene muchas más fibras nerviosas dirigidas hacia el músculo ciliar que las dirigidas al esfínter pupilar, aproximadamente en relación 20/1. Por otra parte, el volumen del músculo ciliar es mayor que el esfínter pupilar en esa misma relación¹.

2. La menor elasticidad del cristalino es el principal factor de la pérdida de acomodación.

3. El diámetro pupilar (miosis) es un factor importante en la acomodación.

4. En la pseudofaquia, la acomodación —aunque insuficiente y de corta duración debido a la ausencia del cristalino natural— se produce a expensas de la acción del músculo ciliar. Por lo tanto, el músculo ciliar, como la mayoría de los músculos lisos, no ha perdido actividad.

5. Se ha descrito el objetivo, la acción, los efectos colaterales y las reacciones adversas del principio activo del tratamiento farmacológico de la presbicia. La evaluación de la relación riesgo/beneficio del tratamiento queda a consideración de cada profesional.

Este trabajo está dirigido a demostrar que el único mecanismo por el cual se produce —suficiente o parcial— dicha pseudoacomodación tal como surge de esta investigación, es por la acción del músculo ciliar que no ha perdido su actividad a pesar de los años transcurridos desde el comienzo de la presbicia, en promedio 30 años antes.

El supuesto déficit del músculo ciliar es la base del tratamiento farmacológico de la presbicia; en esta presentación queda cuestionado tal déficit.

Referencias

1. Thompson HS, Kardon RH. Irene E. Loewenfeld, PhD physiologist of the pupil. *J Neuro-Ophthalmol* 2006; 26: 139-48.

2. Leiro J, Facal S, Benozzi G, Pérez C, Orman B, Benozzi J. La ultrabiomicroscopía en la aco-

modación. *Rev Argent Radiol* 2014; 78: 13-21.

3. Garner LF, Yap MK. Changes in ocular dimensions and refraction with accommodation. *Ophthalmic Physiol Opt* 1997; 17: 12-7.

4. Pardue MT, Sivak JG. Age-related changes in human ciliary muscle. *Optom Vis Sci* 2000; 77: 204-10.

5. Abdelkader A. Improved presbyopic vision with miotics. *Eye Contact Lens* 2015; 41: 323-7.

6. Renna A, Alió JL, Vejarano LF. Pharmacological treatments of presbyopia: a review of modern perspectives. *Eye Vis (Lond)* 2017; 4: 3.

7. Benozzi J, Benozzi G, Orman B. Presbyopia: a new potential pharmacological treatment. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2012; 1: 3-5.

8. Benozzi G, Leiro J, Facal S, Perez C, Benozzi J, Orman B. Developmental changes in accommodation evidenced by an ultrabiomicroscopy procedure in patients of different ages. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2013; 2: 8-13.

9. Krader CG, Feinbaum C. Simple solution for presbyopia: topical agent acts by reducing pupil size to increase depth of focus. *Ophthalmol Times* 2015. Disponible en: <http://www.ophtalmologytimes.com/modern-medicine-feature-articles/simple-solution-presbyopia>

10. Crawford KS, Garner WH, Burns W. Diop-tin: a novel pharmaceutical formulation for restoration of accommodation in presbyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 3.765-

11. Novack GD. Eyes on new product development. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32: 401-2.

12. Ming Chen. Accommodation in pseudophakic eyes. *Taiwan J Ophthalmol* 2012; 2: 117-21.

13. Niessen AGJE, De Jong LB, Van Der Heijde GL. Pseudo-accommodation in pseudophakia. *J Cataract Ref Surg* 1992; 2: 91-94.

14. Nozdrachev A.D. John Newport Langley and his construction of the autonomic (vegetative) nervous system. *J Evol Biochem Physiol* 2002; 38: 537.

15. Maehle AH. "Receptive substances": John Newport Langley (1852-1925) and his path to a receptor theory of drug action. *Med Hist* 2004; 48: 153-74.