



11 11234  
24  
UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

Hospital General Centro Médico "La Raza"

I. M. S. S.

INCIDENCIA DE EDEMA MACULAR CISTOIDE AL USAR  
INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA  
EN CIRUGIA DE RETINA.

*TESIS DE POSTGRADO*

Que para obtener el Titulo de la Especialidad de

CIRUJANO OFTALMOLOGO

p r e s e n t a

DR. MAURICIO COVELLI CADAVID



I.M.S.S.

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

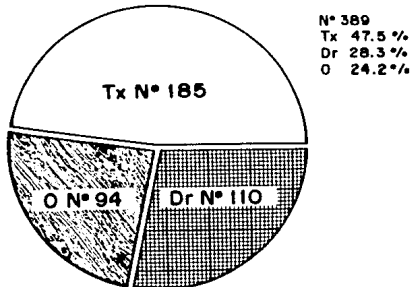
Consideraciones preliminares	1
Antecedentes científicos	4
I. Desprendimiento de retina	4
II. Edema macular cistoide	7
III. Inhibidores de anhidrasa carbónica	11
Planteamiento del problema	13
Hipótesis	14
Pacientes y métodos	15
Resultados	20
Análisis estadístico	27
Comentarios y conclusiones	28
Bibliografía	34

**CONSIDERACIONES PRELIMINARES**

El Servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, maneja un volumen considerable de pacientes con diagnóstico de desprendimiento regmatógeno de retina; es así como durante el periodo comprendido entre septiembre de 1989 y marzo de 1990, es decir: seis meses, el número de pacientes ingresados por el área de urgencias a nuestro servicio fué de 389, de ellos, 185 (47.5%) con diagnóstico de traumatismo ocular de cualquier género; 110 (28.3%) con diagnóstico de desprendimiento de retina; y finalmente 94 (24.2%) pacientes con otros diagnósticos. (Gráfica No 1).

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Servicio de Oftalmología H.G.C.M.R.**

**Ingresos areas de urgencias**  
**Septiembre-Marzo 1989-1990.**



**Gráfico N° 1**

Si consideramos que el área de influencia de nuestro hospital es esencialmente industrial, podríamos afirmar que los pacientes con diagnóstico de desprendimiento de retina, representan un porcentaje considerable de nuestros ingresos; por otro lado, se acepta hoy que la presentación del edema macular cistoide (EMC), como complicación de la cirugía de desprendimiento reomatógeno de retina, es cuando menos tan elevada como la presentada en cirugía de catarata: complicación que constituye un importante factor en la pobre recuperación funcional postoperatoria; es así como estudios recientes, establecen una incidencia del cuadro, determinado mediante estudio fluorangiográfico de la retina a la 6ª semana postoperatoria, del 5.6 al 64.0%; como se muestra en la tabla No 1. (1, 2).

Tabla N° 1

**INCIDENCIA DE EDEMA MACULAR  
CISTOIDE EN CIRUGIA DE RETINA.**

REVISION		
CLERY	5.6 %	1978
SABATES	16.0 %	1989
LAKHAMPAL	30.0 %	1987
MIYAKE	33.0 %	1983
MEREDITH	43.0 %	1980
BONNET	64.0 %	1986

Esta conjunción de factores, nos llevó a explorar la posibilidad del manejo médico del edema macular cistoide, propósito para el cual nos apoyamos en intentos previos de numerosos autores mediante el uso de esteroides o inhibidores de prostaglandinas (3); y en la impresión que se tiene en nuestro hospital de un mejor curso postoperatorio con relación al edema macular, en aquellos pacientes que por alguna razón, fundamentalmente tratamiento del glaucoma de ángulo abierto; reciben acetazolamida y son sometidos a cirugía intraocular. (4).

El objetivo de nuestro estudio por tanto, fué determinar la incidencia de edema macular cistoide, EMC; secundario a cirugía de retina, al usar inhibidores de anhidrasa carbónica.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

### I Desprendimiento de retina

Podríamos definir el desprendimiento de retina como el acúmulo de fluido entre la retina y el epitelio pigmentario retiniano.

En realidad para comprender el desprendimiento de retina, es necesaria una visión de la embriogénesis del ojo humano. La vesícula óptica secundaria esta formada por dos capas, una externa que constituye el futuro epitelio pigmentario y otra interna que se origina en la parte distal de la vesícula óptica primitiva y que da origen a la retina sensorial. Entre las dos hay un espacio virtual delimitado por la membrana limitante interna y por el epitelio pigmentario, espacio que se extiende de la ora serrata a la papila óptica. La unión entre estas dos hojas, se debe en parte a un material mucopolisacárido, producto del epitelio pigmentario: que funciona como cemento y en parte, a la acción de bomba iónica que remueve el líquido subretiniano: propia del epitelio pigmentario. Esta adhesión viene garantizada además por la integridad del gel vítreo que sirve como tamponizante y sostén. Las alteraciones de estos factores determinan una predisposición al desprendimiento de retina sino la causa "per se" del desprendimiento. (5, 6).

El desprendimiento no resulta entonces de una única y específica enfermedad sino que es el resultado de numerosos procesos patológicos que en últimas determinan el acúmulo de fluido a nivel subretiniano: procesos que incluyen malformaciones congénitas, desórdenes metabólicos, trauma y alteraciones

vasculares entre otros.

Desde el punto de vista patogénico, podemos dividir los desprendimientos de retina en primarios y secundarios: los primarios, también llamados reumatógenos, son los más frecuentes: causados por una ruptura de la retina que permite el paso de líquido al espacio subretiniano desde la cavidad vítreo. Los desprendimientos secundarios a su vez, incluyen los exudativos o serosos, debidos a la presencia de procesos inflamatorios o tumorales, que determinan el acúmulo de líquido sin ruptura retiniana concomitante; y los desprendimientos de tipo traccional, que ocurren cuando adhesiones vitreoretinianas en forma mecánica, halan la retina lejos del epitelio pigmentario, siendo la causa más común la retinopatía diabética proliferativa.

El desprendimiento de retina fué reconocido como entidad clínica a principios del siglo XVIII por Sant Yves, pero la primera descripción clínica no aparece hasta casi 100 años más tarde por Beer. Con la invención del oftalmoscopio, aporte de Helmholtz en 1851, se dió un paso gigantesco, con la subsecuente y rápida sucesión de observaciones del desprendimiento. En 1858 Von Graeffe, opina que el desprendimiento de retina es causado por la efusión serosa de la coroides y al observar la ruptura de la retina, supuso que era un intento de autocuración al pasar el líquido del espacio subretiniano a la cavidad vítreo; propuso entonces como terapéutica rupturas intencionales de la retina, práctica obviamente condenada al fracaso. Años más tarde Wecker, sostuvo el punto de vista contrario: la ruptura era la causa del desprendimiento con el consecuente paso de líquido de la cavidad vítreo al espacio subretiniano, aguda observación para entonces pero desafortunadamente cayó en oídos sordos. Veinte años después,



Leber infirió correctamente el papel de la tracción vítreo en la patogénesis de la ruptura.

Jules Conin, 1870 - 1935, suizo, graduado en la escuela de medicina de Laussane en 1894, dedicó un año a estudios de postgrado en patología y entonces se aplicó a la patología ocular bajo la dirección del profesor Marc Dufnor quién a su vez fué asistente de Von Graeffe. Reportó sus primeros trabajos en los años de 1923 y 1925, tratando la ruptura retiniana con una sonda incandescente y casi como constante histórica, el procedimiento fué desatendido por sus colegas. En 1929 reportó 20 de 30 casos de desprendimiento de retina, con una evolución inferior a 3 semanas y curación anatómica del cuadro con su procedimiento si bien, con evoluciones mayores, menos de la mitad curaban. A pesar de ello, le cabe el mérito de que por primera vez curó el desprendimiento de retina y oftalmólogos de todo el mundo le visitaron y observaron sus técnicas. Su trabajo clásico "Retinal Detachment" se publicó un año antes de su muerte: una condición que invariablemente conducía a la ceguera es curada en el 60% de los casos.

A partir de entonces, la evolución en el campo de la cirugía de retina es asombrosa. En 1930 Wabe y Larson desarrollaron la diatormia; siete años más tarde Jess describe el bloqueo escleral; en 1938 Rosengreen populariza el uso del aire intravítreo para el cierre de la ruptura retiniana; en 1945 Schepens modifica y desarrolla el oftalmoscopio binocular indirecto, si bien ya había sido descrito por Girard y Teulon en 1861. En 1956 Meyer y Schwickerath introducen la fotocoagulación retiniana y tan solo en el año de 1971 Mechemer, introduce el ocutomo. (7).

El futuro depara el desarrollo de la microscopía ondoquirúrgica y el manejo farmacológico de las proliferaciones vítreas u otras condiciones concomitantes al desprendimiento de retina.

## II Edema macular cistoide

En el año de 1953, Irvine observó una inexplicada disminución de la agudeza visual en pacientes sometidos a cirugía de catarata (8). Por definición hay recuperación visual después de la cirugía, seguida de una disminución de la agudeza visual. Según Duke-Elder, el cuadro puede ocurrir en condiciones como la degeneración senil; condiciones inflamatorias como la corioretinitis e iridociclitis; condiciones degenerativas como el desprendimiento de retina y distrofias retinianas; trauma y glaucoma. Jaffe a su vez adiciona la cirugía intraocular; cirugía de desprendimiento de retina; vitrectomía; cirugía de trasplante de córnea y cirugía de glaucoma. (9).

Se define el edema macular cistoide (EMC), como un cambio retiniano que puede desarrollarse en una amplia variedad de condiciones oculares entre las que sobresalen la extracción de catarata o síndrome de Irvine Cass; tumores de la coroides; telangiectasias retinianas parafoveolares; enfermedades inflamatorias como la pars planitis; enfermedad venooclusiva y las ya mencionadas en el párrafo anterior; igualmente afecciones sistémicas como diabetes mellitus; enfermedades cardiovasculares; hipertensión arterial y colagenosis.

Característicamente se presentan espacios a modo de quistes en la región perifoveolar, los cuales se observan mejor por

oftalmoscopia directa o biomicroscopia con lente de Hruby. El exámen fluorangiográfico muestra un característico patrón de pétalos de flor, que también ha sido reportado en la intoxicación por ácido nicotínico, retinosquisis juvenil ligada al cromosoma X y en retinitis pigmentosa (10). El edema representa el acúmulo de fluido en la capa de fibras de Henle de la fovea, causando engrosamiento de la retina y determina disminución de la agudeza visual, escotoma central y metamorfopsias. (6).

La lesión es multifactorial a la luz del conocimiento actual, más se proponen dos teorías para explicarla:

Teoría de tracción vítrea: Afirma que la constante constricción y dilatación de la pupila, crea tracción sobre bandas atadas a la base del vítreo y esta fuerza a su vez es transmitida al área perimacular aunque en realidad, la observación de tales bandas, aún con instrumental especializado, es más la excepción que la regla.

Teoría inflamatoria: Casi todos los pacientes con edema macular cistoide áfaco muestran signos de inflamación intraocular, adicionalmente el tratamiento con corticoides tópicos u orales produce efecto benéfico, en algunos casos dramático, que persiste tanto como la medicación sea mantenida; consideración que también se aplica a los antiinflamatorios no esteroides y es así como Miyako, demostró que la aplicación tópica preoperatoria de indometacina reduce la incidencia del cuadro en cirugía intracapsular de catarata del 55 al 13%. (3).

Si bien las anteriores teorías han sido por largo tiempo admitidas, los avances en las ciencias fisiológicas nos permiten hacer otras consideraciones. Es bien sabido que existe un constante movimiento de líquido del vítreo a la coroides, debido al menos en parte, al transporte activo de iones por el epitelio

pigmentario de la retina desde su porción apical a su porción basal. Se cree que este mecanismo es el responsable de la relativa deturgescencia y constancia iónica del espacio extracelular en las capas retinianas externas y se ha considerado que un sistema enzimático mediado por la anhidrasa carbónica juega importante papel en el transporte iónico. (11, 12, 13).

Es sorprendente que a 150 años de la invención del oftalmoscopio y por tanto de la observación consistente del desprendimiento de retina, tan poca información se posea sobre los mecanismos por los cuales la retina permanece en su lugar y de la fisiología de líquidos en el espacio subretiniano: mecanismos útiles en el entendimiento de la posible acción de la anhidrasa carbónica en relación con el desprendimiento de retina y el edema macular. Independientemente de su importancia clínica, el estudio de la adhesión retiniana es de capital interés en el campo de la fisiología, ya que no existen uniones anatómicas en el espacio subretiniano y aunque nuestro conocimiento es fragmentario, queda claro que en la adhesión retiniana intervienen una mezcla de aspectos físicos y metabólicos.

Desde la década de los años 60, se han desarrollado numerosos modelos experimentales para medir la fuerza de adhesión de la retina al epitelio pigmentario retiniano; con base en ellos, se han podido obtener algunas conclusiones:

\* La adhesión retiniana es función de la temperatura y contorno hidroelectrolítico: Es sabido que la adhesión del epitelio pigmentario retiniano disminuye un 90% a los cinco minutos de la enucleación sin embargo, esta adherencia puede ser mantenida por horas a 4° centígrados, es más: las temperaturas bajas pueden reestablecer completamente la adherencia hasta 6 minutos después de la enucleación. Lo anterior se intenta explicar

sobre la base de que la temperatura actúa sobre los componentes físico-químicos de la adhesión o sobre sistemas metabólicos activos y no sobre procesos de degeneración únicamente. Recientemente se ha sugerido que el frío aumenta la adhesión al inhibir la bomba de sodio y secundariamente el edema, lo que hace más difícil de separar los segmentos externos de la retina sensorial de sus interdigitaciones con el epitelio pigmentario retiniano. También se han observado hallazgos similares con el cambio de Ph: la acidificación disminuye las concentraciones de calcio y magnesio, efectos que son bloqueados al disminuir la temperatura.

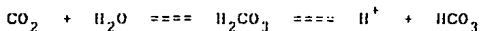
\*\* La adhesión retiniana es una función metabólica: la inhibición de la bomba de sodio con ouabain, aumenta la adhesión al disminuir el edema. Adicionalmente, la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, aumenta la adhesión retiniana cuando es dada por vía sistémica antes de la enucleación; si bien el mecanismo íntimo de acción está por dilucidar, se supone más complejo que la simple inhibición de la bomba de sodio por ejemplo; se ha comprobado que la acetazolamida aumenta el volumen de transporte de líquido en el epitelio pigmentario retiniano, efecto que no es reproducible alterando el Ph o  $PCO_2$  en forma comparable a la que sobre estas variables induce la acetazolamida, lo que sugiere una acción directa sobre el epitelio pigmentario; de tal forma que el efecto del medicamento en las alteraciones retinianas es actualmente objeto de estudio por numerosos investigadores en todo el mundo. (14).

Muchos agentes farmacológicos aumentan o disminuyen la absorción de líquido subretiniano más el único de aplicación clínica en el aumento de la absorción es la acetazolamida. En síntesis: cada uno de los mecanismos de adhesión retiniana es un riesgo de enfermedad pero cada uno también, es susceptible de tratamiento. Hasta hoy, el manejo del desprendimiento de retina ha

estado principalmente relacionado con el problema de tracción vítreo y con un burdo movimiento de líquidos, pero también vienen apareciendo otras posibilidades terapéuticas conyudantes en su manejo o el de sus complicaciones y será en el futuro se demuestre o no su mérito.

### III Inhibidores de anhidrasa carbónica

La historia de estos compuestos se remonta al año de 1930, Roughton demostró la presencia en los glóbulos rojos de la enzima anhidrasa carbónica, que cataliza la reacción:



aislándose posteriormente la enzima en corteza renal, mucosa gástrica, páncreas, ojo y sistema nervioso central.

Cuando se introdujo la sulfonilamida como agente terapéutico: se reconoció la acidosis metabólica como complicación, encontrándose que el medicamento inhibía la anhidrasa carbónica, que media la reacción anterior en forma no competitiva es decir, la hidratación o deshidratación pueden ocurrir en ausencia de la enzima.

La presencia de anhidrasa carbónica en muchas estructuras intraoculares y la gran concentración de bicarbonato en humor acuoso, han llamado la atención sobre el papel que la enzima desempeña en la secreción de este último. La acetazolamida reduce la secreción de humor acuoso con la correspondiente disminución de la presión intraocular, independientemente del estado ácido básico sistémico. (15).

Recientemente se ha localizado la enzima a nivel apical y basal del epitelio pigmentario retiniano, en las células de Müller, en el segmento interno de los conos y en las células del endotelio capilar. La importancia de la enzima en la dinámica de los líquidos de la retina ha sido probada experimentalmente y así, los inhibidores de anhidrasa carbónica causan un aumento en la tasa de aclaramiento de fluoresceína desde el vítreo. (12).

Lamentablemente este compuesto tiene importante toxicidad sistémica, asociándose a malestar general, pérdida de peso, depresión, anorexia, parestesias y pérdida de la libido como manifestaciones frecuentes. Adicionalmente se asocia con nefrolitiasis en una proporción hasta 11 veces mayor que en la población general (16); teratogénesis (17, 18); y complicaciones aún más serias como discrasias sanguíneas (19, 20). Si bien estos efectos indeseables no se encuentran con frecuencia en la práctica oftalmológica, han llevado a intentar recientemente, la aplicación tópica del compuesto; interesante aspecto que escapa a nuestro proyecto pero que sentimos tendrá aplicación en un futuro inmediato.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya expusimos, la incidencia del diagnóstico de desprendimiento regradatógono de retina en nuestro servicio es considerable. Grandes series norteamericanas publicadas recientemente (7); en un periodo de 8 años captaron 1.101 pacientes con el diagnóstico en cuestión, aclarando sus autores que muchos de tales pacientes (sin citar números); eran meras remisiones para valoración y no fueron intervenidos por ellos; aun así, corresponde a una media anual de 137 pacientes; poco más de la mitad de nuestra casuística anual sólo en el área de urgencias.

Por otro lado, conocida y aceptada la presencia de edema macular cistoide (EMC) como frecuente complicación de la cirugía de retina; condicionante de pobre recuperación funcional, el presente trabajo esta dirigido a la determinación de la incidencia de EMC secundario a cirugía de retina, en pacientes que concomitantemente reciben inhibidores de anhidrasa carbónica; apoyandonos en nuestras impresiones anteriormente expuestas y las consideraciones fisiológicas enunciadas.



-----HIPOTESIS

H<sub>0</sub>: El tratamiento con inhibidores de anhidrasa carbónica no modifica el cuadro de edema macular cistoide (EMC) secundario a cirugía de desprendimiento reumatógeno de retina; determinado este mediante estudio fluorangiográfico.

H<sub>1</sub>: Los pacientes sometidos a cirugía de desprendimiento reumatógeno de retina que en forma concomitante reciben inhibidores de anhidrasa carbónica no desarrollan edema macular cistoide secundario a esta o su cuadro fluorangiográfico es significativamente menor.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo encaminado a determinar la efectividad de la acetazolamida en la modificación de la incidencia del edema macular cistoide como complicación de la cirugía de retina.

Se estudiaron 47 pacientes con diagnóstico de desprendimiento regmatógeno de retina, quienes cumplieron con los siguientes criterios:

\* Criterios de inclusión:

Pacientes con desprendimiento regmatógeno de retina, no recidivante, cuya claridad de medios refringentes durante el examen clínico prequirúrgico supuso practicabilidad de estudio fluorangiográfico de calidad.

Pacientes cuya evaluación clínica preoperatoria no detectó vitreoretinopatía proliferativa superior al grado A, según el comité de terminología de la Sociedad de Retina de los Estados Unidos de Norteamérica.

Pacientes de cualquier edad, sexo, con tratamiento profiláctico al desprendimiento o sin el, sin importar tratamientos concomitantes de otras condiciones patológicas oculares o generales: siempre que el uso de la acetazolamida no fuera contraindicado por estas.

\*\* Criterios de no inclusión:

Pacientes con desprendimiento regmatógeno recidivante de retina o cuya claridad de medios refringentes presupuso pobre calidad del estudio fluorangiográfico.

Pacientes cuyo examen clínico preoperatorio detectó la presencia de vitreoretinopatía proliferativa grados B, C o D.

Pacientes con contraindicación para el uso de inhibidores de anhidrasa carbónica, específicamente acetazolamida (hipersensibilidad a las sulfonamidas o embarazo).

\*\*\* Criterios de exclusión:

Pacientes quienes por alguna razón no aceptaron el tratamiento médico o quirúrgico, no cumplieron con este, no completaron el seguimiento o los efectos indeseables del medicamento se hicieron intolerables.

En cada paciente se determinó la agudeza visual mediante el uso de optotipos de Snellen, tanto en el preoperatorio como a la finalización del seguimiento 12 semanas después de la cirugía. Se practicaron igualmente estudios biomicroscópicos mediante lámpara de hendidura: tonometría por aplanación; fundoscopia mediante oftalmoscopia indirecta y de contacto y estudio fluorangiográfico de la retina a la 6ª semana postoperatoria.

Los pacientes se distribuyeron en dos grupos razonablemente homogéneos, uno de los cuales recibió acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica; por vía oral. Para la determinación de la dosis, consideramos que esta varía de 125 mgs. cada 12 horas (250 mgs. al día) a 500 mgs. cada 4 horas (3 Grs. al día), siendo la más común 250 mgs. cada 6 horas (1 Gr. al día). (21). Con base en lo anterior, se utilizó la dosis de 250 mgs. cada 8 horas (750 mgs. al día). Este medicamento y dosis fué mantenido por 30 días, descontinuándolo y practicando fluorangiografía retiniana dos semanas más tarde. En ningún caso el tratamiento superó esta dosis o tiempo de administración.

Los estudios fluorangiográficos de cada paciente, practicados a la 6ª semana postoperatoria como se enunció arriba, fueron presentados independientemente a dos retinólogos adscritos

a nuestro servicio, quienes carecían de información clínica sobre cada caso individual; solicitámbles graduar el resultado según el siguiente criterio:

\*\*\*\* Criterio fluorangiográfico:

Grado 0 : Ausencia fluorangiográfica de edema macular cistoide.

Grado 1 : Edema macular cistoide ocupando menos de 180° del área perimacular.

Grado 2 : Edema macular cistoide ocupando 180° o más del área perimacular.

En las tablas No 2 y No 3 se esquematizan las características clínicas de los dos grupos en relación con edad, sexo, miopía y grado, estado del cristalino (faco, áfaco o pseudofaco), compromiso macular en el desprendimiento y duración de este último iniciando en el momento en que el paciente percibió los síntomas.

En relación con la mejoría visual, el número de líneas se determinó de la siguiente manera:

Percepción luminosa.

Movimiento de manos.

Cuenta dedos a menos de 3 metros.

20 : 200 optotipos de Snellen.

20 : 100.

20 : 80.

20 : 60.

20 : 40.

20 : 30.

20 : 25.

20 : 20.

así, cada apartado equivale a 1 línea.

Tabla N° 2

## CARACTERISTICAS CLINICAS

### Grupo acetazolamida

PTE.	EDAD AÑOS	SEXO	MIOPIA DIOPTRIAS	CRISTALINO	MACULA	DURACION DIAS
1	28	M	>5	F	+	1
2	63	F	<3	F	+	5
3	47	M		F	-	30
4	55	M	3-5	F	+	15
5	70	F		F	+	60
6	52	F		F	+	15
7	28	F		F	+	60
8	59	F		EECC 2 m	+	60
9	60	M		F	-	15
10	62	F		F	+	90
11	28	M	>5	F	+	30
12	28	M	>5	F	-	30
13	49	M		F	+	20
14	55	M		F	+	90
15	73	F	3-5	F	+	90
16	34	M		F	+	7
17	31	M		F	+	15
18	62	M		F	-	45
19	23	F	3-5	F	+	30
20	19	F	>5	F	+	60
21	44	F		F	-	60

Tabla N° 3

## CARACTERISTICAS CLINICAS

### Grupo control

PTE	EDAD AÑOS	SEXO	MIOPIA DIOPTRIAS	CRISTALINO	MACULA	DURACION DIAS
1	64	M		F	-	15
2	34	M		F	-	5
3	63	M		F	+	20
4	46	M	3-5	F	-	1
5	43	F	> 5	F	+	3
6	38	M		EICC 60	-	6
7	19	M		F	+	1
8	66	F		F	+	1
9	25	F		F	-	ND
10	53	M		F	-	60
11	16	F		F	-	45
12	52	M		F	-	45
13	34	M		F	+	20
14	42	M	> 5	F	+	6
15	31	M		F	-	15
16	44	F		F	+	2

RESULTADOS

Diez pacientes no completaron el estudio, siete pertenecientes al grupo que recibió acetazolamida y tres al grupo que no la recibió de tal forma que se estudiaron 37 pacientes: 21 en el primer grupo y 16 en el segundo. Las causas de abandono se esquematizan en la tabla No 4.

Tabla N° 4

**CAUSAS DE ABANDONO**

<b>GRUPO ACETAZOLAMIDA</b>	
PERDIDA DURANTE EL SEGUIMIENTO:	4
DEGENERACION MACULAR:	2
RECIDIVA:	1 N°= 7
<b>GRUPO CONTROL</b>	
TECNICA FLUORANGIOGRAFICA	2
SEGUNDA CIRUGIA:	1 N°= 3

Sólo un paciente acusó efectos gastrointestinales atribuibles a la acetazolamida sin que estos impidieran que finalizara el estudio.

De los pacientes que completaron nuestro estudio, 22 casos correspondieron al sexo masculino y 15 al femenino: 19 presentaron compromiso del ojo derecho, 15 del ojo izquierdo y un caso presentó compromiso bilateral (No 11 y No 12 del grupo acetazolamida); sus edades fluctuaron entre 19 y 66 años con un promedio de 44.7; quince pacientes del grupo tratado con acetazolamida y siete en el grupo control, presentaron inclusión del área macular en el desprendimiento al examen clínico inicial. Siempre se utilizó crioterapia e implante epiescleral. Estos resultados se resumen en la tabla No 5.

Tabla No 5

**RESULTADOS**

<b>PACIENTES N°</b>	<b>37</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	22
Femenino	15
<b>Edad</b>	19-66 años X 44.7años
<b>Afección</b>	
Ojo derecho	19
Ojo izquierdo	16
Ambos ojos	1
<b>Mácula</b>	
Acetazolamido	15:21
Control	7:16

Los resultados generales en relación con agudeza visual inicial y final, compromiso macular en el desprendimiento, resultado fluorangiográfico y mejoría visual en líneas; se individualizan en la tabla No 6.



Tabla N° 6

## INCIDENCIA DE EDEMA MACULAR CISTOIDE AL USAR INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA EN CIRUGIA DE RETINA

### RESULTADOS

N°	AVI	AVf	M+/-	FAR	ML	AVI	AVf	M+/-	FAR	ML
1	MM	200	+	0	2	60	60	-	0	0
2	PL	60	+	0	6	30	30	-	0	0
3	25	20	-	0	1	PL	PL	+	2	0
4	CD	+	0			CD	40	-	0	5
5	30	60	+	0	-2	60	200	+	2	-3
6	MM	80	+	0	4	200	20	-	0	7
7	PL	80	+	0	5	100	200	+	2	-1
8	CD	+		2 Afq.		CD	100	+	1	2
9	60	60	-	1	0	100		-	1	
10	CD	40	+	0	5	30	30	-	0	0
11	CD	25	+	0	7	40		-	0	
12	CD	25	-	0	7	60	20	-	0	4
13	CD	100	+	1	2	PL	CD	+	2	2
14	20	20	-	0	0	CD	200	+	1	1
15	CD	40	+	0	5	60	20	-	1	1
16	CD	200	+	1	Cat.	PL	40	+	0	8
17	40	20	-	0	3					
18	25	20	-	0	1					
19	CD	60	+	0	4					
20	100	60	+	0	2					
21	100	40	+	0	3					

AVI= Agudeza visual inicial; AVf: Agudeza visual final; M+/-: Compromiso macular;  
 FAR=Resultado fluorangiográfico; ML: Mejoría en líneas.

Los pacientes 4 y 8 del grupo acetazolamida y los pacientes 9 y 11 del grupo control, no asistieron a refracción final. Afq: ataquia; Cat: Catarata.

Como se observa, 17 pacientes del grupo tratado con acetazolamida (80.95%) y 9 del grupo control (56.25%) no presentaron evidencia fluorangiográfica de edema macular cistoide a la 6ª semana postoperatoria. Cuatro pacientes en el grupo tratado con acetazolamida (19.05%) y siete en el grupo control (43.75%) presentaron evidencia del cuadro; adicionalmente, la severidad del EMC fué mayor en el grupo control cuando se presentó así, el 25.00% de los pacientes de este grupo presentaron evidencia fluorangiográfica de EMC grado 2 según los criterios anteriormente expuestos; tan sólo el 4.76% de los pacientes tratados con acetazolamida presentaron esta situación (Tabla No 7).

Tabla N° 7

---



---

**INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE EMC EN CIRUGIA DE RETINA**


---



---

**GRUPO ACETAZOLAMIDA**

0	17	80.95 %		
1	3	14.29 %		
2	1	4.76 %	No : 4	19.05 %

**GRUPO CONTROL**

0	9	56.25 %		
1	3	18.75 %		
2	4	25.00 %	No : 7	43.75 %

---



---

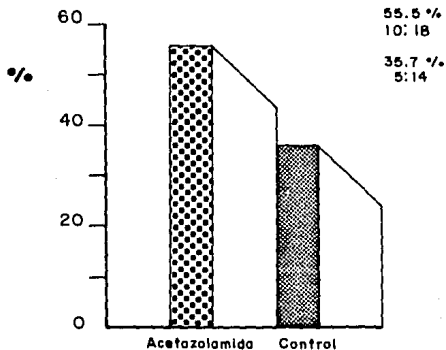
Igualmente se deduce del cuadro No 5, que obtuvimos una mejoría de 3 o más líneas según el criterio anteriormente expuesto, en 10 de 18 pacientes del grupo tratado con acetazolamida (55.5%) y en 5 de 14 en el grupo control (35.7%) (gráfica No 2). En relación con el compromiso macular, los pacientes que lo presentaron obtuvieron una mejoría media de 3.5 líneas en el grupo que recibió inhibidores de anhidrasa carbónica y sólo de 1.2 líneas en el grupo control (gráfica No 3); por el contrario, cuando la mácula se encontró libre del desprendimiento, la mejoría en el grupo tratado fué de 2 líneas y de 2.8 líneas en el grupo control; diferencia esta última no significativa.

No encontramos relación entre mejoría visual y duración del desprendimiento. El número de pacientes áfacos fué en extremo bajo (dos pacientes). Finalmente, 4 pacientes: dos en cada grupo, no asistieron a refracción final a la 12ª semana postoperatoria y un paciente (No 16 del grupo acetazolamida) desarrolló catarata en ese lapso.

**INCIDENCIA DE EDEMA MACULAR CISTOIDE AL  
USAR INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA  
EN CIRUGIA DE RETINA.**

---

**MEJORIA VISUAL  $\geq$  A 3 LINEAS**



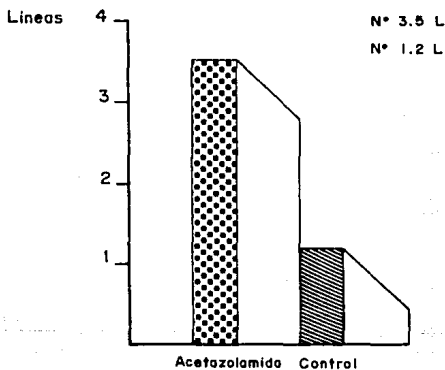
---

Gráfica N° 2

# INCIDENCIA DE EDEMA MACULAR CISTOIDE AL USAR INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA EN CIRUGIA DE RETINA

---

Desprendimiento con afección macular y mejoría visual ( líneas ).



---

Gráfica N° 3

---

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

A los anteriores resultados, se aplicó la prueba estadística conocida como  $\chi^2$ , determinando la significancia según las tablas descritas por Geiby (22) y Selgel (23).

Es de enfatizar que todos los pacientes que presentaron edema macular cistoide (EMC) sin importar el grado del mismo, fueron considerados para efectos de análisis estadístico.

El valor de  $\chi^2$  fué 2.72 por tanto:  $P < 0.05$ , estadísticamente significativa. El análisis anterior se esquematiza en la tabla No 8.

Tabla N° 8

---

**INCIDENCIA DE E.M.C. AL USAR INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA EN CIRUGIA DE RETINA**


---

EDEMA	SI	NO	TOTAL
ACETAZOLAMIDA	4	17	21
CONTROL	7	9	16
TOTAL	11	26	37
$\chi^2 = 2.72 \quad P < 0.05 \text{ Sig.}$			

---

FUENTE : Documento Geiby, Límites de significancia en la distribución de  $\chi$ .

Tablas científicas, 6° Ed. Basilea:  
JR. Geiby, 1965: 36-9

## COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Nuestro estudio evidencia que el uso de la acetazolamida modifica o resuelve el cuadro de edema macular cistoide en el postoperatorio de la cirugía de retina; lo que de alguna manera está determinado por el reestablecimiento de la función de bomba iónica del epitelio pigmentario retiniano sin que a la fecha se conozca su mecanismo íntimo.

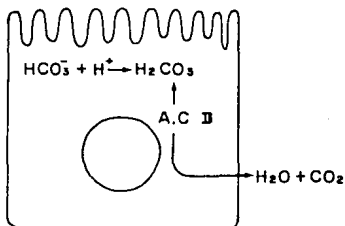
Consideramos que el edema debe cuando menos, estar generado por dos condiciones: primero, un aumento del líquido extracelular y segundo, una reducción del transporte activo de iones a nivel retiniano. La acetazolamida actuaría sobre estos mecanismos facilitando la evacuación de este líquido pero también influiría sobre factores metabólicos que a su vez determinan la adhesión retiniana, como son la modificación del Ph o de las concentraciones hidroelectrolíticas; interesantes aspectos que se intuyen en nuestro estudio pero que no fueron motivo del mismo y por tanto no se consideraran.

Con relación a nuestra primera proposición: aumento del líquido extracelular, debemos apoyarnos en aspectos ya conocidos de la dinámica del humor acuoso. Si la producción de bicarbonato esta ligada a la producción de humor acuoso, se debe intuir que los inhibidores de la anhidrasa carbónica modulan la producción de bicarbonato; hipótesis correcta al demostrarse una disminución de la concentración de bicarbonato en cámara posterior después de la administración sistémica de acetazolamida. (24).

En términos simples, es sabido que la acetazolamida disminuye la producción de humor acuoso mediante una serie de reacciones que se esquematizan en la gráfica No 4.

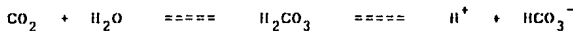
## INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBONICA

### Mecanismo de acción



Gráfica No 4

donde la clave esta dada por la reacción:

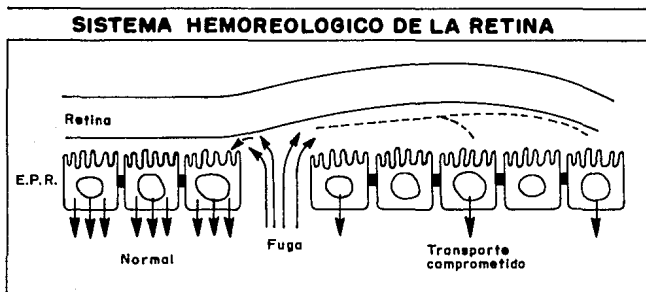


que determina la producción de bicarbonato, el cual se liga al sodio y genera humor acuoso; conversión que es bloqueada por los inhibidores de anhidrasa carbónica.



La pregunta es entonces: Qué papel juega la anhidrasa carbónica en la génesis del edema macular cistoide?. Recientemente se han identificado varias isoenzimas de anhidrasa carbónica mediante estudios histoquímicos a saber: AC I, AC II, AC III y AC IV; siendo la más activa la AC II y encontrándose no sólo en el epitelio pigmentario y no pigmentario del cuerpo ciliar sino también en las células de Müller de la retina (25, 26); lo que viene a dar claridad a nuestra proposición.

Nuestra segunda proposición hace relación con el transporte activo de iones a nivel retiniano; para su explicación hemos de apoyarnos en estudios realizados sobre el desprendimiento seroso de la retina, cuadro que típicamente involucra una pérdida de fluido desde la coroides. Experimentalmente se ha comprobado que la inyección de fluido en el espacio subretiniano, es seguida de una reabsorción del mismo a una velocidad considerable mediante un sistema de transporte activo (27). Se podría anticipar que el daño en el epitelio pigmentario destruiría este sistema de transporte más el resultado es exactamente opuesto: si se daña este epitelio mediante quemaduras con laser por ejemplo, el líquido inyectado en el espacio subretiniano lo abandona aún con mayor rapidez bajo influencias físicas como la presión intraocular o los gradientes osmóticos de la coroides (28, 29); en otras palabras, fuerzas tanto activas como pasivas condicionan el desprendimiento o para extrapolarlo a nuestro estudio, la remoción normal de fluido; pero definitivamente es el sistema de transporte activo el necesario en principio ya que el epitelio pigmentario retiniano se comporta como una barrera en el movimiento de líquidos a semejanza de la barrera hematoacuosa. (gráfica No 5).



Gráfica No 5

Pensamos que el mecanismo de acción de la anhidrasa carbónica compromete varios aspectos fisiológicos, algunos aún desconocidos; pero esta claro que se requieren cuando menos dos condiciones en la génesis del edema: una fuente de presión positiva que favorezca el flujo contra gradiente en el espacio subretiniano y un sistema de transporte activo comprometido que normalmente hace permanecer el espacio subretiniano seco y sobre ambos aspectos, hay fuerte evidencia de acción de la anhidrasa carbónica.

Es por esta complejidad de factores que el manejo del edema macular ha sido frustrante, ciertamente se puede arguir respuesta a los corticoides en cuadros inflamatorios como la pars planitis; a la fotocoagulación en cuadros como la retinopatía diabética o la trombosis de vena, mas en otras condiciones retinovasculares el valor de estos procedimientos es dudoso y los resultados inconsistentes. Por otro lado, los reportes de utilidad en el uso de la acetazolamida se han limitado a cuadros que afectan esencialmente el epitelio pigmentario como lo son las distrofias retinianas (30); y no a cuadros vasculares; nuestro estudio apoya esta última idea es decir, consideramos que el compuesto es aplicable en cuadros con sustrato eminentemente vascular.

En resumen, los inhibidores de la anhidrasa carbónica representan una nueva arma terapéutica en una amplia variedad de padecimientos en los que no se habían utilizado y es razonable tratar con estos agentes casos sin respuesta al tratamiento tradicional.

Otras consideraciones recaen sobre la significancia del compromiso macular en el desprendimiento de retina, el uso de inhibidores de anhidrasa carbónica y el pronóstico visual: si bien no sólo la presencia de EMC determina este pronóstico, hay una franca ventaja en el grupo tratado con acetazolamida al compararlo con el grupo que no la recibió (3.5 y 1.2 líneas de mejoría visual respectivamente); situación que no se presentó cuando la mácula no estaba comprometida en el desprendimiento. El no haber encontrado relación entre el tiempo de evolución del desprendimiento y el pronóstico visual, consideramos fué debido primordialmente a la subjetividad del momento de inicio del padecimiento, determinado este por los síntomas referidos por el paciente con la subjetividad que este criterio implica.

Por último cabe señalar que el número de pacientes perdidos durante el seguimiento fué considerable: en relación 2:1 con numerosos trabajos similares, lo que consideramos debido a factores socioculturales, situación que enfatiza la necesidad de proporcionar una mejor educación médica a nuestra población para corregir al menos parcialmente, este fenómeno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lakshampal V, Schockl SS: Pseudophakic and aphakic retinal detachment mimicking cystoid macular edema. *Ophthalmology* 94:785, 1987.
2. Meredith TA: Cystoid macular edema after retinal detachment surgery. *Ophthalmology* 87:1090, 1980.
3. Miyako K, Sakamura S, Miura H: Long term follow up study on prevention of aphakic cystoid macular edema by topical indomethacin. *Br J Ophthalmol* 64:324, 1980.
4. Mata FF: Comunicación personal. Servicio de oftalmología hospital general centro médico "La Raza", D.F. México.
5. Scudery G, Marone G, Brancato R: Atlas de oftalmoscopia clínica. Barcelona 1986 Masson.
6. Fraunfelder FT, Roy FH: Current ocular therapy. Philadelphia 1981 Saunders p 557.
7. Hilton GF, McLean EB, Chuang EL: Retinal detachment. *Ophthalmology monographs* 1. San Francisco 1989 American Academy of Ophthalmology.
8. Irvine SR: A newly defines vitreous syndrome following cataract surgery interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. *Am J Ophthalmol* 36:559, 1953.
9. Jaffe NS: Cataract surgery and its complications. St Louis 1984 The CV Mosby Co p 426.
10. BByer NE: The natural history of asymptomatic retinal breaks. *Ophthalmology* 89:1033, 1982.
11. Pederson JE, Cantrell HL: Experimental retinal detachment. Fluid movement through the retinal hole. *Arch Ophthalmol* 102:136, 1985.
12. Tsuboi S, Pederson JE: Experimental retinal detachment. Effect of acetazolamide on vitreous fluorescein disappearance. *Arch Ophthalmol* 103:1557, 1985.
13. Marmor MF, Negi A: Pharmacologic modifications of subretinal fluid absorption in the rabbit eye. *Arch Ophthalmol* 104:1674, 1986.

14. Ryan SJ: Retina. St Louis 1989 The CV Mosby Co p 767.
15. Godman LS, Gildman A: Las bases farmacológicas de la terapéutica. México 6° ed. 1982. Editorial panamericana p 838.
16. Kass MA, Kolker AE, Gordon M et al: Acetazolamide and urolithiasis. *Ophthalmology* 88:261, 1981.
17. Maren TH: Teratology and carbonic anhydrase inhibition. *Arch Ophthalmol* 85:1, 1971.
18. Layton WM, Hallesy DW: Deformity of forelimb in rats. Association with high doses of acetazolamide. *Science* 149:306, 1965.
19. Fraunfelder FT, Meyer SM, Bugby CG et al: Hematologic reactions to carbonic anhydrase inhibitors. *Am J Ophthalmol* 100:79, 1985.
20. Mogk LG, Cyrill MN: Blood discrasias and carbonic anhydrase inhibitors. *Ophthalmology* 95:768, 1988.
21. Kolker AE, Hetherington J: Becker-Schaffer's. Diagnosis and therapy of the glaucomas. St Louis 5° ed. 1983 The CV Mosby Co p 384.
22. Geigy JR: Documenta Geigy. Límites de significancia en la distribución de  $\chi^2$ . Tablas científicas 6° ed. Basilea 1965 p 35.
23. Selgel S: Estadística no paramétrica. México 7° ed. 1982. Editorial trillas p 130.
24. Kinsey VE, Reddy DV: Turnover of carbon dioxide in the aqueous humor and the effect thereon of acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 62:78, 1958.
25. Wistrand PJ, Schenholm M, Lonnerholm G: Carbonic anhydrase isoenzymes ca I and ca II in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:419, 1986.
26. Hewett-Emmett D, Hopkins PJ, Tashian RE et al: Origins and molecular evolution of the anhydrase isoenzymes. *Ann NY Acad Sci* 429:338, 1984.
27. Frambach DA, Marmor MF: The rate and route of fluid resorption from the subretinal space of the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:121, 1982.
28. Negi A, Marmor MF: The resorption of subretinal fluid after diffuse damage of the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:1475, 1983.

29. Neigl A, Marmor MF: Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. Arch Ophthalmol 102:445, 1984.
30. Cox SN, Hay E, Bird AC: Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. Arch Ophthalmol 106:1190, 1988.