

Tratamiento con fluoxetina para la ambliopía en adultos: resultados preliminares

Carlos Kotlik

Área Oftalmología, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Departamento de Oftalmología Pediátrica, Hospital Notti, Mendoza, Argentina.

Recibido: 4 de julio de 2022.

Aprobado: 30 de octubre de 2022.

Autor corresponsal

Dr. Carlos A. Kotlik

Centro Oftalmológico Kotlik

Rioja 828

(5500) Mendoza, Argentina

+54-92615885771

kotlikc@yahoo.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2022; 15(4): e419-e424.

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de la fluoxetina para el tratamiento de la ambliopía en adultos.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, no comparativo, unicéntrico, de una serie de casos de pacientes adultos con ambliopía tratados con fluoxetina en Mendoza, Argentina. Se incluyeron personas mayores de 18 años de edad con ambliopía unilateral por anisometropía o estrábica, con una relación interocular $>0,23$ LogMAR y que ya habían hecho previamente tratamiento con oclusión por al menos 2 meses sin haber tenido una mejoría de la agudeza visual. Se evaluó la eficacia mediante la toma de la agudeza visual en LogMAR y la seguridad se evaluó buscando posibles efectos adversos relacionados con la fluoxetina, los que se indagaron tanto en la consulta oftalmológica como en el control clínico.

Resultados: Se incluyó en el estudio un total de 12 pacientes (5 mujeres y 7 hombres) con una edad media de $27 \pm 7,2$ años (20-40). La agudeza inicial media de la serie fue de $0,6 \pm 0,1$ LogMAR (0,4-1,0) y mejoró a $0,2 \pm 0,1$ LogMAR (0-0,5) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$), representando una mejoría visual media de $0,4 \pm 0,07$ LogMAR (0,3-0,6).

Conclusión: El tratamiento con fluoxetina 10 mg/día además de la oclusión durante 4 meses ha sido eficaz para mejorar la capacidad visual en pacientes adultos con ambliopía sin presentar efectos adversos. Serán necesarios más estudios que puedan confirmar los presentes resultados.

Palabras clave: ambliopía, fluoxetina, neuroplasticidad.

Fluoxetine treatment for amblyopia in adults: preliminary results

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of the use of fluoxetine for the treatment of amblyopia in adults.

Methods: A retrospective, non-comparative, single-center, case series study of adult patients with amblyopia treated with fluoxetine in Mendoza, Argentina was performed. The study included patients over 18 years of age, with unilateral amblyopia due to anisometropia or strabismus with an inter-ocular relation > 0.23 LogMAR and who had previously undergone treatment with occlusion for at least 2 months without improvement in visual acuity. Efficacy was evaluated by measuring visual acuity in LogMAR and safety was assessed by looking for possible adverse effects related to fluoxetine, which were investigated both in the ophthalmologic consultation and also in clinical control.

Results: A total of 12 patients (5 women and 7 men) with a mean age of 27 ± 7.2 years (20-40) were included in the study. Initial visual acuity of the series was 0.6 ± 0.1 LogMAR (0.4-1.0) and improved to 0.2 ± 0.1 LogMAR (0-0.5), with a statistically significant difference ($p < 0.01$), representing a mean visual improvement of 0.4 ± 0.07 LogMAR (0.3-0.6).

Conclusion: Treatment with fluoxetine 10 mg/day in addition to occlusion for 4 months has been effective in improving visual ability in adult patients with amblyopia, without adverse effects. Further studies are needed to confirm the present results.

Key words: amblyopia, fluoxetine, neuroplasticity.

Tratamiento con fluoxetina para ambliopia em adultos: resultados preliminares

Resumo

Objetivo: A eficácia foi avaliada pela medição da acuidade visual no LogMAR e a segurança foi avaliada pela procura de possíveis efeitos adversos

relacionados com a fluoxetina, que foram investigados tanto na consulta oftalmológica como no controle clínico.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo, não comparativo e unicêntrico de uma série de casos de pacientes adultos com ambliopia tratados com fluoxetina em Mendoza, Argentina. Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos com ambliopia unilateral por anisometropia ou estrabismo, com relação interocular $> 0,23$ LogMAR e que já haviam feito tratamento com oclusão por pelo menos 2 meses sem apresentar melhora da acuidade visual. A eficácia foi avaliada pela medição da acuidade visual no LogMAR e a segurança foi avaliada pela procura de possíveis efeitos adversos relacionados com a fluoxetina, que foram investigados tanto na consulta oftalmológica como no controle clínico.

Resultados: Um total de 12 pacientes (5 mulheres e 7 homens) com idade média de $27 \pm 7,2$ anos (20-40) foram incluídos no estudo. A acuidade inicial média da série foi de $0,6 \pm 0,1$ LogMAR (0,4-1,0) e melhorou para $0,2 \pm 0,1$ LogMAR (0-0,5) com uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$), representando uma melhora visual média de $0,4 \pm 0,07$ LogMAR (0,3-0,6).

Conclusão: O tratamento com fluoxetina 10 mg/dia associado à oclusão por 4 meses foi eficaz na melhora da capacidade visual em pacientes adultos com ambliopia sem apresentar efeitos adversos. Mais estudos serão necessários para confirmar os presentes resultados.

Palavras-chave: ambliopia, fluoxetina, neuroplasticidade.

Introducción

La ambliopía es la causa más frecuente de desorden visual cuya prevalencia global es de 1,3%, aunque este dato es variable y relacionado con características del desarrollo de cada región, alcanzando valores de hasta el 10%¹⁻². La definimos como la disminución de agudeza visual (y más modernamente, de otras funciones de integración como la misma inteligencia) sin daño estructural visible al microscopio óptico, sino solo al microscopio electrónico en las capas internas

de la retina, cuerpo geniculado externo y occipital, donde observamos disminución del número de dendritas, de sinapsis y de conexiones (células horizontales de Cajal y amácrinas, en retina y astrocitos en cuerpo geniculado y occipital) por falta de estímulo que evita que estas conexiones se establezcan en el niño durante la llamada “edad plástica”, que es hasta alrededor de los 9 años³⁻⁴. Es decir, el sistema visual debe tener imágenes enfocadas en ambos ojos en lugares correspondientes para producir dendritas, sinapsis y glía³. Pero también el estímulo visual debe estar en óptimas condiciones en el niño para desarrollar la vía óptica⁴. Así, entonces, la ambliopía es una enfermedad del llamado sistema visual o “cerebro óptico” que va desde las capas internas de la retina por el cuerpo geniculado externo hasta la corteza occipital.

El tratamiento de todas las ambliopías se orienta a solucionar el problema que la originó (como por ejemplo indicar la graduación necesaria, operar la catarata o levantar el párpado en casos de ptosis) y de inmediato se procede a ocluir el ojo fijador para estimular el otro⁵. Este tratamiento es muy efectivo durante el período que llamamos “plástico” (hasta los 8-9 años de edad)⁶. Esta edad, este tiempo, lo llamamos período crítico para el tratamiento de la ambliopía. Luego de ello disminuye mucho la llamada “plasticidad sensorial”⁵.

Teniendo en cuenta, entonces, los aspectos neurológicos de la ambliopía, ya en 1990 se comenzaron a evaluar psicofármacos como base del tratamiento de la ambliopía en un modelo en gallinas⁷. El mismo grupo publicó los primeros resultados de un ciclo de tratamiento de una semana en humanos en 1992⁸. En la Argentina, entre 1995 y 1996, la doctora Myriam Berman, de Tucumán, hizo estudios en pacientes mayores fuera de la edad crítica usando la L Dopa como coadyuvante con el objetivo de que los estímulos ante la oclusión del ojo contralateral lograsen disminuir la ambliopía⁹. En 2008, la prestigiosa revista *Science* publicó un artículo donde planteaban el potencial efecto beneficioso de la fluoxetina como tratamiento complementario de la ambliopía en adultos, debido a que restauraba la neuro-plasticidad¹⁰. Pero en la actualidad, si hacemos una búsqueda en PubMed asociando los

términos “fluoxetine AND amblyopia” encontramos 9 resultados en total (búsqueda de octubre 2022).

Teniendo en cuenta que existía evidencia de su potencial utilidad, el autor de este artículo ya había comenzado a utilizar la fluoxetina (como tratamiento *off label*) en algunos casos de ambliopía en el adulto que habían fracasado previamente desde 2019. Considerando que no había estudios similares ni en la Argentina ni en Latinoamérica y con la necesidad de poder conocer y divulgar científicamente los resultados preliminares, el objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de la fluoxetina en el tratamiento de la ambliopía en adultos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, no comparativo, unicéntrico, de una serie de casos donde se revisaron historias clínicas de pacientes adultos con ambliopía tratados con fluoxetina en el Centro Oftalmológico Kotlik, Mendoza, Argentina, entre enero de 2020 y enero de 2022. Se consideraron los principios establecidos en la declaración de Helsinki y el estudio fue evaluado y aprobado por las autoridades de la institución participante.

Como criterios de inclusión se seleccionaron pacientes que hubieran aceptado el consentimiento informado, mayores a 18 años de edad, con ambliopía unilateral por anisometropía o estrábica, según la definición estipulada por la Academia Americana de Oftalmología¹¹, con una relación interocular de más de 0,23 LogMAR que ya había hecho durante el último año tratamiento con oclusión, por al menos 2 meses sin haber tenido una mejoría de la agudeza visual.

Para evaluar la potencial inclusión de participantes, se realizó previamente una consulta con un médico clínico a quien se le explicó la finalidad del tratamiento farmacológico indicado, expresándole que se realizaría un uso “off label” dentro de un estudio de investigación independiente no auspiciado. Se le solicitó al médico clínico, una evaluación donde además de la exploración clínica general se realizara un control cardiológico y

Tabla 1. Serie de pacientes ambliopes tratados con fluoxetina y resultados visuales.

Caso	Edad	Sexo	AV inicial	AV final	Ganancia visual
1 AR	25	F	0,7	0,3	0,4
2 PJ	38	M	0,6	0,2	0,4
3 SMV	20	M	0,8	0,4	0,4
4 CN	20	F	1	0,4	0,6
5 SJ	32	M	0,8	0,5	0,3
6 AR	40	M	0,5	0,1	0,4
7 SA	35	F	0,7	0,2	0,5
8 UG	21	M	0,4	0	0,4
9 PS	23	M	0,5	0,1	0,4
10 JE	26	M	0,7	0,3	0,4
11 AS	22	M	0,6	0,3	0,3
12 SG	22	F	0,9	0,5	0,4

*AV: agudeza visual expresada en LogMAR.

analíticas hematológicas (incluyendo ionograma, hepatograma y evaluación de la función renal). Asimismo, se solicitó evaluar y descartar mediante una consulta con psiquiatría cualquier tipo de enfermedad de salud mental. Tanto el estudio clínico como el de salud mental fue realizado antes de comenzar como al finalizar el estudio.

Parámetros a evaluar

La eficacia se evaluó mediante la toma de la agudeza visual mejor corregida a través del cartel del *Early Treatment Diabetes Research Study* (ETDRS) en LogMAR. Los aspectos de seguridad se evaluaron buscando y analizando posibles efectos adversos relacionados con la fluoxetina, los que se indagaron tanto en la consulta oftalmológica como en el control con médico clínico. La comparación de los resultados de la agudeza visual se realizó mediante un test de Student pareado.

Tratamiento utilizado

A los pacientes se les indicó fluoxetina 10 mg (Foxetín 10mg[®], Gador) para tomar en cualquier

horario del día una vez por día desde una semana antes de empezar a ocluir. En relación a la oclusión, se debía ocluir 5 horas por día. Esto fue realizado durante 4 meses, en los cuales los pacientes fueron seguidos y evaluados asistiendo a la consulta con el parche colocado. Finalmente se realizó un control que medía la opinión del paciente acerca de si había notado alguna una mejoría subjetiva.

Resultados

Se incluyó en el estudio un total de 12 pacientes (5 mujeres y 7 hombres) con una edad media de $27 \pm 7,2$ años (20-40). En la tabla 1 se presentan los datos de la serie completa y sus resultados visuales, antes y luego del tratamiento. Al analizar la serie en su conjunto encontramos que la AV inicial media de la serie fue de $0,6 \pm 0,1$ LogMAR (0,4-1,0) y mejoró a $0,2 \pm 0,1$ LogMAR (0-0,5), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$), representando una mejoría visual media de $0,4 \pm 0,07$ LogMAR (0,3-0,6).

Luego de 4 meses de tratamiento (más una semana previa de terapia con fluoxetina sin

oclusión), todos los pacientes mejoraron por lo menos una octava (vieron un ángulo el doble más chico), es decir, 0,3 LogMAR, cuando antes de la fluoxetina no había mejorado nada. Respecto de la opinión subjetiva, todos los pacientes refirieron que sentían que veían mejor.

No se reportaron efectos colaterales de la fluoxetina en ningún caso, lo que se confirmó mediante un control clínico y la evaluación psiquiátrica de salud mental, donde no se encontraron alteraciones hematológicas ni tampoco en la exploración realizada por el médico clínico, como tampoco se encontró ningún sujeto que hubiera experimentado alteraciones en el estado de ánimo ni episodios maníacos.

Discusión

En este estudio se comprobó —en una serie corta de pacientes— que la fluoxetina puede ser un buen recurso terapéutico adyuvante a la oclusión en casos de ambliopía en adultos. En esta serie se trató de pacientes donde con su ojo ambliope veían al menos 0,23 LogMAR menos que con el ojo contralateral, y en todos los casos el tratamiento con la oclusión previa había resultado ineficaz. Cada 0,3 LogMAR tenemos una octava, que significa que el ángulo visual se achicó o agrandó a la mitad o al doble según aumente o disminuya. En nuestra serie encontramos que todos los casos mejoraron, incluso uno mejoró hasta 2 octavas (la visión mejoró al doble del doble de lo que tenía inicialmente).

La fluoxetina fue introducida en Estados Unidos en 1988, actúa inhibiendo de forma selectiva la recaptación de serotonina en la membrana presináptica neuronal, con lo que se potencia el efecto de este neurotransmisor¹². Esta es la base de su indicación como antidepresivo, pero en nuestra serie ninguno de los pacientes tenía depresión, habiendo sido esto constatado previamente en interconsulta con psiquiatría. Postulamos, entonces, que su efecto benéfico en la ambliopía puede desarrollarse mediante la vía llamada parvocelular o ventral¹⁰, por lo que a su vez sería un tratamiento compatible con otros métodos que están apareciendo en la actualidad, como la terapia

dicóptica (Bynocs) que actúa por la magnoce-lular o vía dorsal¹³. Para conocer más acerca del mecanismo de acción de la fluoxetina en el tratamiento de la ambliopía en adultos será interesante evaluar a los pacientes mediante neuroimágenes, con tomografía por emisión de positrones con resonancia magnética nuclear (RMN), con lo cual podemos tener una imagen de la calidad y la resolución de la RMN, pero adosado el funcionamiento de la región cerebral correspondiente a través del consumo de glucosa o de oxígeno marcado con positrones.

En 2019, Sharif y colaboradores publicaron un estudio donde también evaluaron la fluoxetina como tratamiento de la ambliopía en pacientes de entre 10 y 40 años¹⁴. Fue un estudio clínico, randomizado, controlado y a doble ciego, que incluyó dos grupos: uno de 20 pacientes con ambliopía y otro de 15 pacientes como grupo control. El tratamiento se realizó por 4 meses y también evaluó como parámetro principal la ganancia de visión. Ellos encontraron una ganancia media de $0,240 \pm 0,068$ LogMAR, que fue inferior a lo que encontramos en nuestra serie de casos, donde la ganancia media tras 4 meses fue de $0,4 \pm 0,07$ LogMAR.

Pero la fluoxetina, como otros fármacos no están exentos de efectos adversos e interacciones. De todos los descritos, quizás el más alarmante es su relación con el suicidio en adultos jóvenes de entre 18 a 24 años¹⁵. Por eso, en nuestro caso previamente a utilizarla solicitamos el control clínico y psiquiátrico de los pacientes. Esto es algo a considerar antes de su utilización, ya que si bien el tratamiento es simple y fue bien tolerado por todos los pacientes, siempre existen riesgos que se deben ponderar previamente, avisar al paciente y a su vez monitorear durante el tratamiento, a lo que debemos sumar el aspecto de que es un tratamiento “off label”, hecho que se debe explicar al paciente y obtener su consentimiento informado previamente.

Este estudio tiene como limitación que es retrospectivo de una serie corta, pero los resultados son alentadores para poder avanzar a una investigación clínica que pueda ser incluso multicéntrica. Estudiar opciones terapéuticas para la población ambliope adulta es relevante, no sólo porque se le está ofreciendo una solución a un

grupo para el cual antes no había nada que otorgar, sino que mediante este tipo de estudios se está incrementando nuestro conocimiento sobre cómo superar los límites de la neuroplasticidad¹⁶. Estos conceptos posiblemente podrán ser extrapolables a otras áreas de las neurociencias.

Conclusión

El tratamiento con fluoxetina 10 mg/día, además de la oclusión durante 4 meses, ha sido eficaz para mejorar la capacidad visual en pacientes adultos con ambliopía sin presentar efectos adversos. Serán necesarios más estudios que puedan confirmar los presentes resultados.

Referencias

1. Hashemi H, Pakzad R MSc, Yekta A *et al*. Global and regional estimates of prevalence of amblyopia: a systematic review and meta-analysis. *Strabismus* 2018; 26: 168-183.
2. Hu B, Liu Z, Zhao J *et al*. The global prevalence of amblyopia in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2022; 10: 819998.
3. Gopal SKS, Kelkar J, Kelkar A, Pandit A. Simplified updates on the pathophysiology and recent developments in the treatment of amblyopia: a review. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67: 1392-1399.
4. Castaldi E, Lunghi C, Morrone MC. Neuroplasticity in adult human visual cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 112: 542-552.
5. Papageorgiou E, Asproudis I, Maconachie G *et al*. The treatment of amblyopia: current practice and emerging trends. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257: 1061-1078.
6. Hensch TK, Quinlan EM. Critical periods in amblyopia. *Vis Neurosci* 2018; 35: E014.
7. Gottlob I, Stangler-Zuschrott E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 776-780.
8. Gottlob I, Charlier J, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after one week levodopa administration in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2722-2728.
9. Berman M, Dilascio E, Graneros G, Lucciardi H, Santana M. Tratamiento de la ambliopía fuera del período de plasticidad sensorial con levodopa-carbidopa y oclusión. Trabajo libre presentado en el XII Congreso del Consejo Latinoamericano de Estrabismo, anexo Smith-Kettlewell Oculomotor Symposium. Realizado del 8 al 11 de mayo de 1996 en Buenos Aires. Disponible en: <http://www.ofthalmologos.org.ar/catalogo/files/original/abb3369f4bdb00fd-33316da32315e043.pdf>
10. Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A *et al*. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science* 2008; 320: 385-388.
11. Shoshany TN, Michalak SM, Chinn RN *et al*. Evaluating amblyopia treatment success using the American Academy of Ophthalmology IRIS50 measures. *Ophthalmology* 2020; 127: 836-838.
12. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986; 32: 481-508.
13. Abdal MO, Bhombal F, Nankani GJ *et al*. Evaluation of the efficacy of a new dichoptic digital platform to treat the anisometric and isometric amblyopia. *Brain Sci* 2022; 12: 815.
14. Sharif MH, Talebnejad MR, Rastegar K *et al*. Oral fluoxetine in the management of amblyopic patients aged between 10 and 40 years old: a randomized clinical trial. *Eye (Lond)* 2019; 33: 1060-1067.
15. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review. *Neurol Int* 2021; 13: 387-401.
16. Leet MP, Bear MF, Gaier ED. Metaplasticity: a key to visual recovery from amblyopia in adulthood? *Curr Opin Ophthalmol* 2022; 33: 512-518.