



Tratamiento farmacológico de la presbicia

Sociedad Madrileña Oftalmología
14 de Diciembre 2018

Alfredo Castillo Gómez

Jefe de Servicio
Hospital Universitario Quironsalud Madrid
Profesor Titular Oftalmología
Universidad Europea de Madrid



Tratamiento farmacológico de la presbicia

¿Es posible?

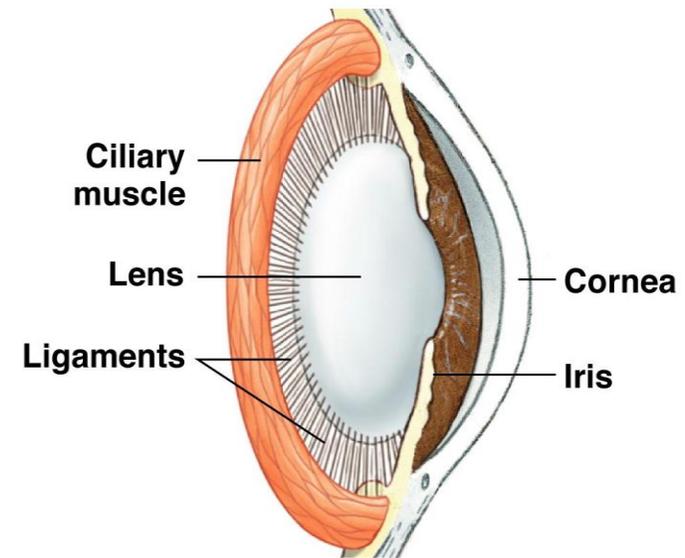
- Concepto muy sugerente (no invasivo y cómodo)
- ¿Dónde actúan?
 - Acomodación
 - Miosis
 - Mantener flexibilidad de cristalino
- Características ideales
 - Mejorar AV cerca sin afectar AV lejos
 - Acomodación real (no pseudoacomodación)
 - Pupila dinámica en condiciones de luz diferente (no miosis fija ni extrema)
 - Acción mantenida y no efectos secundarios



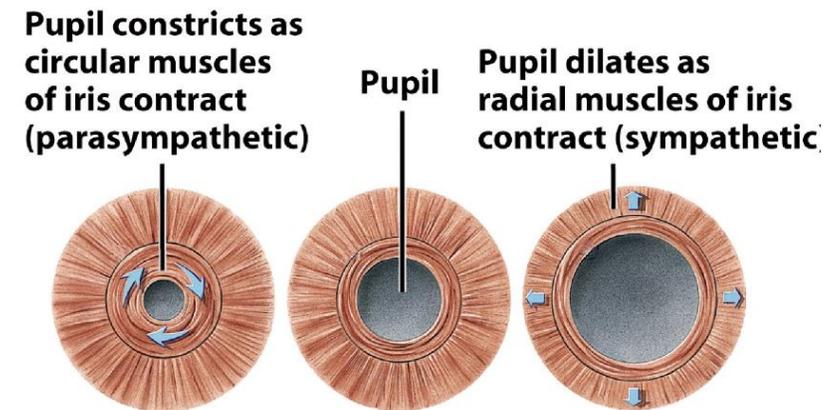
Recuerdo anatómico

Musculo ciliar /Iris

- Musculo ciliar :
 - Parasimpático: Contracción
 - Receptor muscarinico (M3)
 - Simpatico: Relajación (Beta -2)
- Iris:
 - M. Esfínter iris: Parasimpático (M3)
 - Miosis
 - M. Dilatador de iris: Simpático (Alfa-1)
 - Midriasis



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

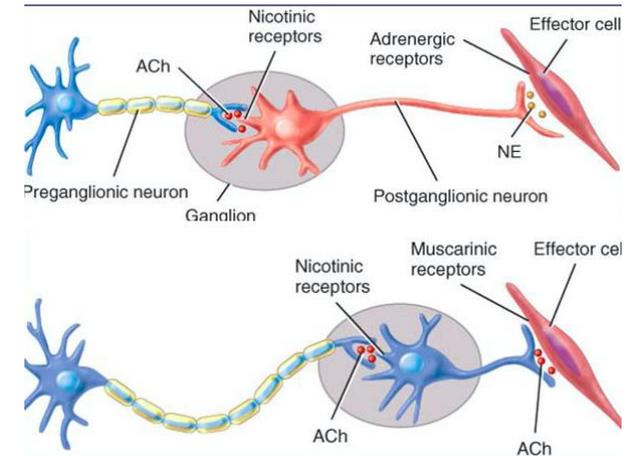


Recuerdo anatómico

Receptores



Efecto en el ojo	Efecto de la estimulación simpática Receptores	Efecto de la estimulación parasimpática Receptores
Musculo radial del iris	α_1 Contracción dilatación pupilar <i>MIDRIASIS</i>	Sin efecto
Musculo Esfínter (circular) del iris	Sin efecto	M3 Contracción constricción pupilar <i>MIOSIS</i>
Musculo Ciliar	β_2 Relajación para la visión distante . Disminuye la curvatura del cristalino	M3 Contracción para la visión cercana . ↑ la curvatura del cristalino para la acomodación cercana



- ◆ Cholinergics
 - Pilocarpine HCL 0.25%-10%
 - Pilocarpine nitrated 1%, 2%, 4%
 - Pilocarpine ocuserts 20%, 40%
- ◆ Cholinesterase Inhibit
 - Echothiophate 0.03%, 0.06%
0.125%
 - Demecarium 0.125%, 0.25%
- ◆ Mixed
 - Carbachol 0.75%, 1.5%, 2.25%, 3.0%

Combinaciones/Asociaciones mióticos



- Agonista muscarínico + AINEs
- Agonista muscarínico + Agonista simpaticomimético
- Agonista muscarínico + Antagonista muscarínico

Preparation name	Content	Action
No name ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine 1% • Diclofenac 0.1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction • Reduce Inflammation
No name ^{8,9}	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine 1% • Dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction • Reduce Inflammation
No name ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine 1% • Brimonidine 0.2% 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction
No name ¹³	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine 1% • Brimonidine 0.2% 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction
Vejarano drop ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine 0.247% • Phenylephrine 0.78% • Polyethyleneglycol 0.09% • Nepafenac 0.023% • Pheniramine 0.034% • Naphazoline 0.003% 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction, mydriasis • CM relaxation • Lubrication • Reduce inflammation and parasympathomimetics adverse effects
PresbiDrops ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Unknown exact active ingredients; authors state combination of parasympathomimetic and NSAID 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • Reduce Inflammation
No name ²¹	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine 1% • Bromfenac 0.0018% 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction • Reduce Inflammation

		<ul style="list-style-type: none"> • Reduce inflammation
PresbyPlus ²²	<ul style="list-style-type: none"> • Two parasympathomimetics • One parasympatholytic 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction • Reduce parasympathomimetics adverse effects
Presbyeye drops ⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Unknown exact active ingredients; authors state combination of parasympathomimetic and NSAID 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • Reduce inflammation
Presbv drops ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine (unknown strengths) • Phenylephrine (unknown strengths) 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction • Mydriasis • CM relaxation • Vasoconstriction
PRX-100 ^{23,24}	<ul style="list-style-type: none"> • Aceclidine • Tropicamide 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis without stimulating accommodation
AGN-190584 and AGN-199201 ³²⁻³⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Presumed to be oxymetazoline and the unknown agent 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • Mydriasis • Reducing adverse effects
EV06 ²⁵⁻²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Choline ester of the lipoid acid 	<ul style="list-style-type: none"> • Lens softening
Liquid vision ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Aceclidine • Tropicamide (a cycloplegic) 	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • CM contraction • Cycloplegia for moderating accommodation

Agonista muscarínico + AINE



Efecto Farmacológico

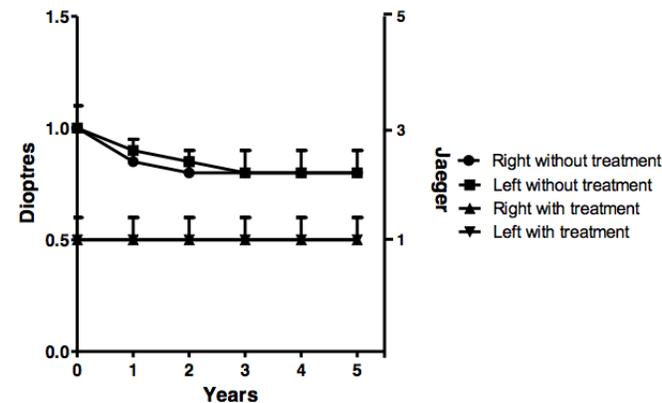
- Agonista muscarínico (Pilocarpina / Desconocido)
 - Contracción musculo ciliar: Acomodación
 - Solo en cristalinos jóvenes
 - Miosis
- AINEs:
 - Reducción de inflamación
 - Mejor tolerancia
 - Disminución espasmo de acomodación
 - Disminución exceso de miosis
 - Disminución de dispersión de pigmento y sinequia posterior
 - Al inhibir PGs mantiene el efecto parasimpaticomimético
 - ??? Teóricamente sirven para inhibir miosis

Efector en el ojo	Efecto de la estimulación parasimpática Receptores
Musculo radial del iris	Sin efecto
Musculo Esfínter (circular) del iris	M3 <i>Contracción</i> constricción pupilar <i>MIOSIS</i>
Musculo Ciliar	M3 <i>Contracción</i> para la <i>visión cercana</i> . ↑ la curvatura del cristalino para la acomodación cercana

Agonista muscarínico + AINE

Combinación Pilocarpina 1% + Diclofenaco 0.1% (Benozzi)

- 100 pacientes (45-50 años)
- Emetropes (< 0.25 D)
- Ambos ojos tratados
- 1 gota/6 h diariamente 5 años
- Todos J1 y 20/20
- Seguridad:
 - No disminución de AVL
 - Irritación leve (20%)
 - 1% abandono
- Uso continuo



Agonista muscarínico+ AINE



Combinación Parasimpaticomimético (?) + AINE (?) (Presbidrops). Israel

- 81 pacientes (42-74años)
- -0.75 a +1.5 (LASIK, Pseudofacos)
- Astigmatismo (1.75 D)
- Ambos ojos tratados ???
- 1 gota/6 h diariamente 5 años ????
- UDVA (0.932-1.141) UNVA(0.356-0.649)

- Seguridad:
 - 25%: Nausea, cefalea, quemazon
 - En 15 minutos desaparecen
- Se esta probando intravitrea (Menos concentración)
- Uso continuo



Krader CG, Feimbaun C. Simple solution for presbyopia topical agent acts by reducing pupil size to increase depth of focus. Ophthalmology Times 2015

Agonista muscarínico+ AINE

Combinación 2 Parasimpaticomimético (?) + AINE (?) (Presbyeyedrops)

- 15 ojos (Suecia)
- Emetropes
- Ojo no dominante
- Dosis (?)
- UDVA (0.8-1) UNVA(0.54-0.8)



Combinación Parasimpaticomimético (?) + AINE (COX-2 específico) (Abad)

- COX-2 es típico de inflamación
- Dejo libre los COX-1 y se contrarresta el exceso muscarínico

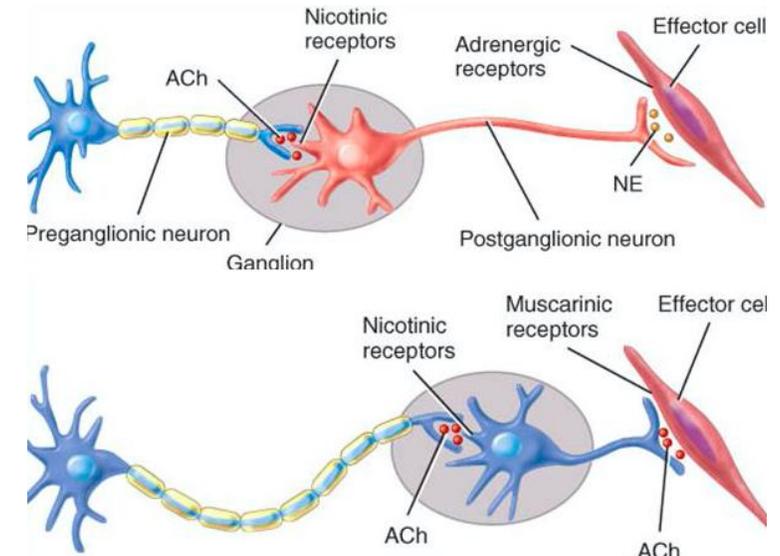
Patel S. Pharmacological correction of presbyopia. Poster ESCRS 2013, Amsterdam

Agonista muscarínico con agonista simpaticomimético



Efecto farmacológico

- Parasimpaticomimético (Carbacol 2.25%)
 - Actúa en receptores nicotínicos y muscarínicos
 - Libera adicionalmente Acetilcolina de las terminaciones parasimpaticomiméticas
 - Carbamato inhibe enzimas colinesterasa
 - Aumenta potencia x16 que la pilocarpina
 - Activa miosis en esfínter iris
- Alfa-2 agonista (Brimonidina)
 - Mantiene miosis en musculo dilatador
 - En condiciones de baja luminosidad
 - Contrarresta efecto excesivo de Carbacol
- Efecto sinérgico más mantenido y menos efectos secundarios (Kauffman)



Kaufman HE. "Preparations and methods for ameliorating or reducing presbyopia. Patent US8455494 B2. 2016

Agonista muscarínico con agonista simpaticomimético

Asociación carbachol 2.25% + Brimonidina 0.2%

- Prospectivo 48 pacientes (43-56 años)
- Emetropes (< 0.25 D)
- Ojo no dominante
- 1G/24 h durante 3 meses
- Seguridad:
 - No disminución de AVL
 - Efecto Pulfrich leve (3.3%)
 - Irritación (3.3%) cefalea leve (10%)
- Efectos secundarios > 3 meses
- Efectos alérgicos de Brimonidina del 25.7%

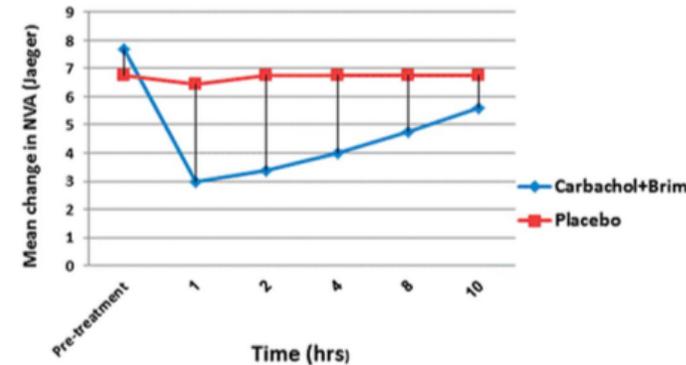


FIG. 1. Distribution of mean change in near visual acuity (Jaeger) over time for presbyopic subjects ≥ 50 years (2.25% carbachol plus brimonidine versus placebo). Brim, brimonidine; NVA, near visual acuity. [full color online](#)

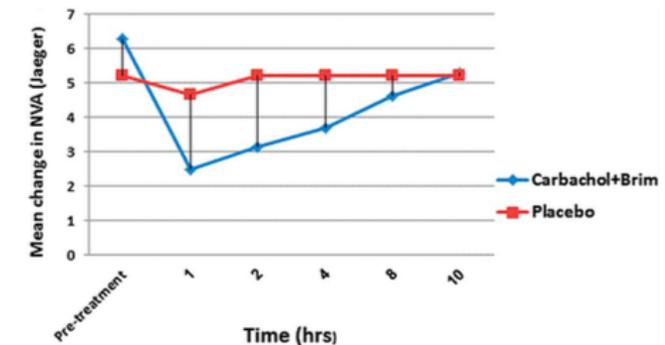
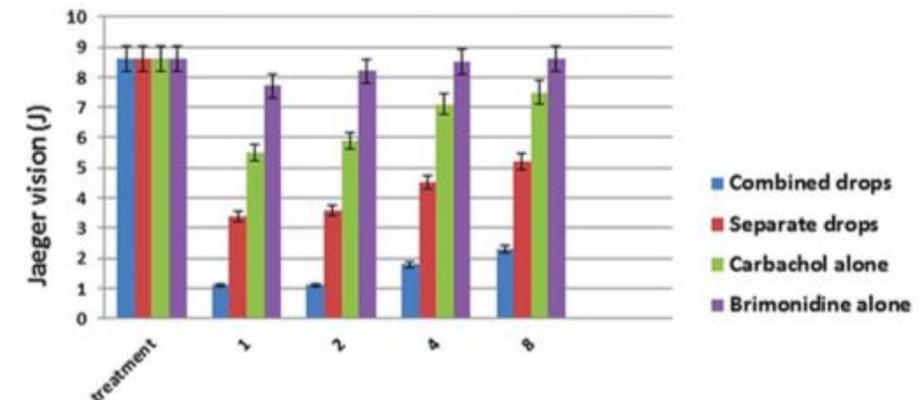
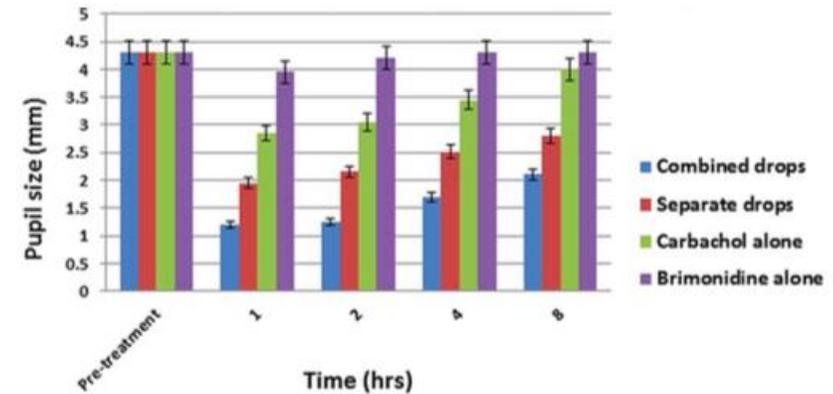


FIG. 2. Distribution of mean change in near visual acuity (Jaeger) over time for presbyopic subjects <50 years (2.25% carbachol plus brimonidine versus placebo). Brim, brimonidine; NVA, near visual acuity. [full color online](#)

Agente muscarínico con agonista simpaticomimético

Combinación carbachol 3% + Brimonidina 0.2% vs Asociación vs componentes separados

- Prospectivo 10 pacientes (43-56 años)
- Emetropes (< 0.25 D)
- Ojo no dominante
- 1 dosis/24 h forma cruzada (1 semana separación)
- Más eficaz la combinación que la asociación y la separada
- Debido a :
 - Mayor penetración de carbachol (Cl Benzalkonio)
 - Efecto sinérgico a la vez (dilatador/constrictor)
- Seguridad:
 - No disminución de AVL
 - No efecto Pulfrich
 - Irritación (10%) cefalea leve (10%)
- Efectos secundarios > 3 meses ?

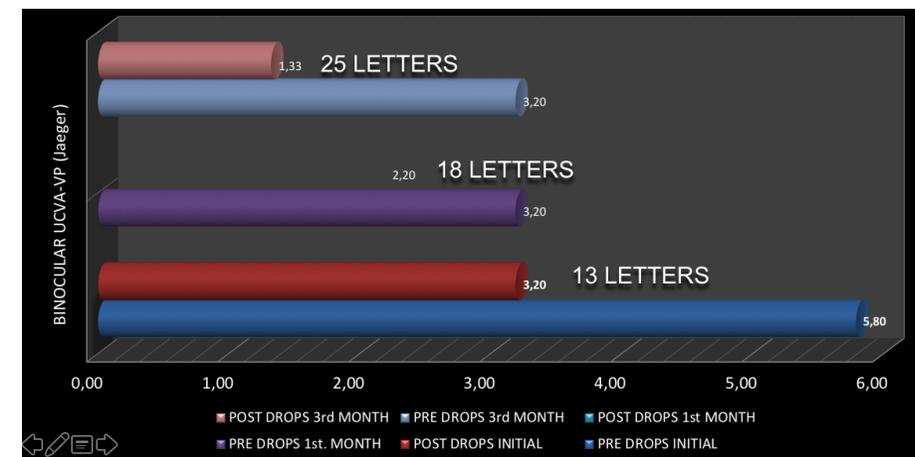
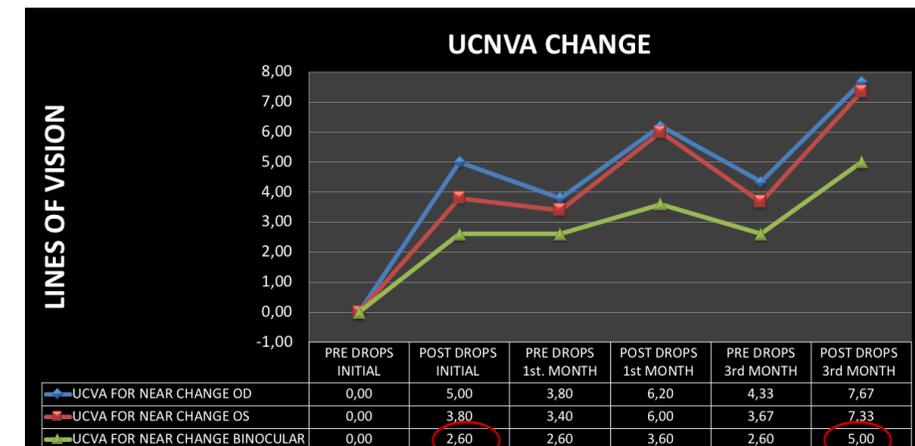


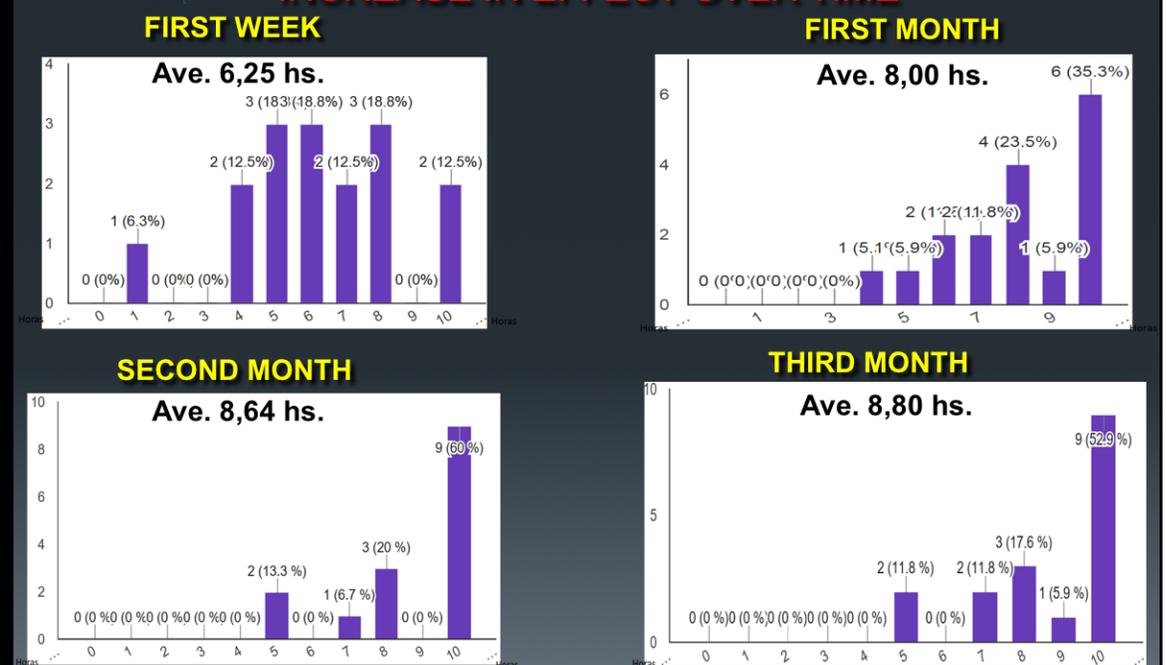
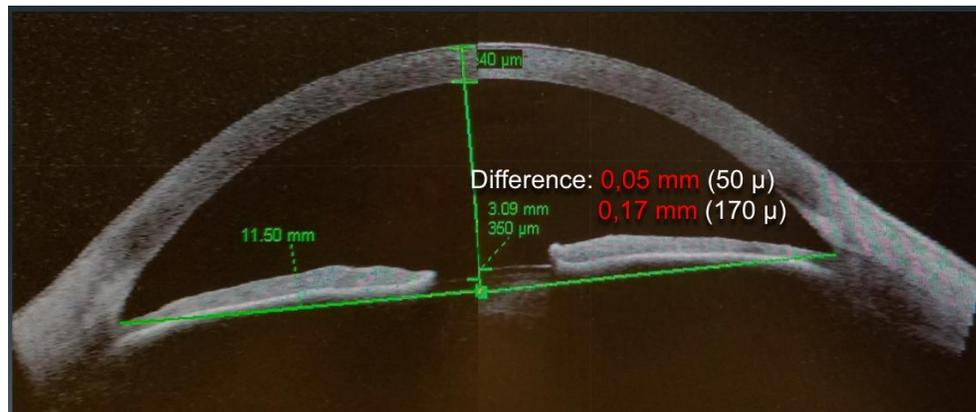
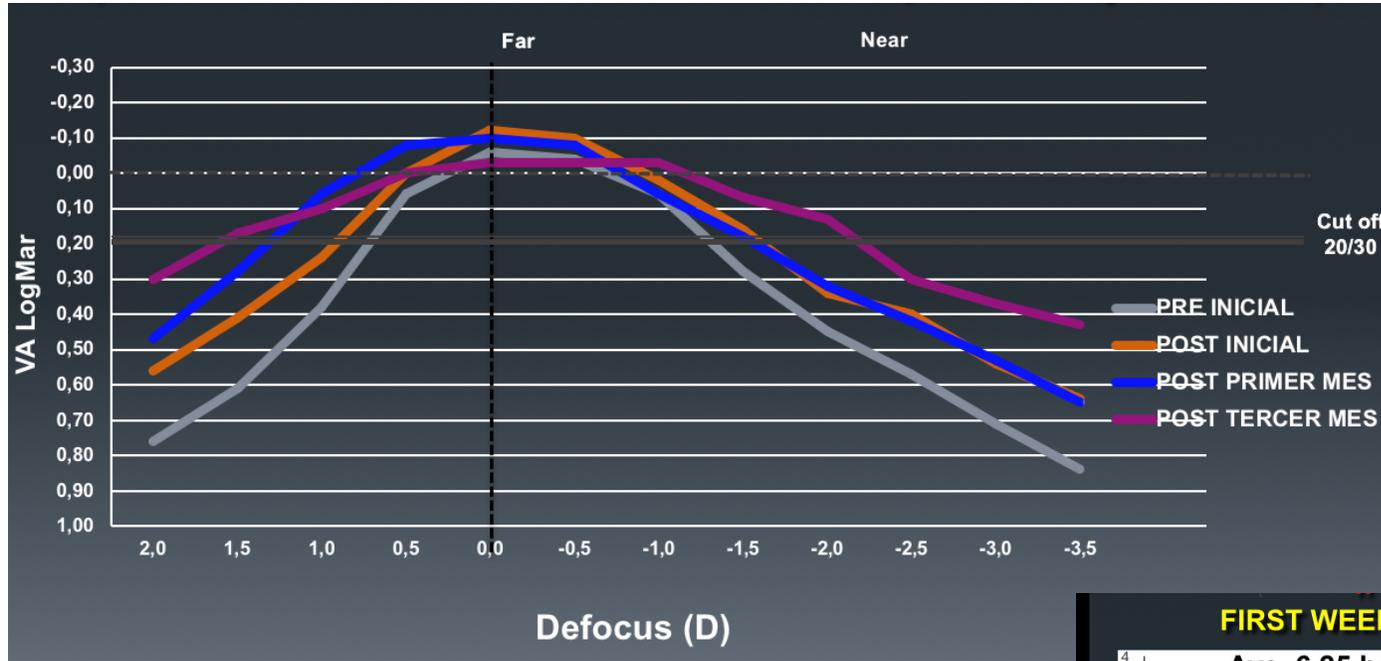
Agente muscarínico con agonista simpaticomimético

Combinación Pilocarpina 0.247% + Fenilefrina 0.78%+ Polietinglicol 0.09% + Nepafenac 0.023% + Feniramina 0.034% + Nafazolina 0.003%. (Felipe Vejarano)



- Fenilefrina + Nepafenac + Feniramina:
 - Contrarrestar efecto Pilocarpina
 - Feni es alfa-1 y no actúa sobre m.ciliar
- Nafazolina:
 - Potencia pilo : Aumenta la relajación de musculo dilatador (miosis)
- Polietinglicol: Lubricación y tolerancia
- Prospectivo 14 pacientes (41-55 años)
- Emetropes (< 0.25 D)
- Binocular
- 1 dosis/24 h forma cruzada (1 semana separación)
- Ventajas
 - No disminución de AVL
 - No efecto sobre pupila (no miosis)
 - Tolerancia
 - Lo ha probado el mismo 5 años
 - Incrementa el efecto con el tiempo
- Como maneja la ↓ de la AV durante 1 hora ?
(La feni actua dilatando y la pilo no actua hasta una hora después por reservorio del iris)



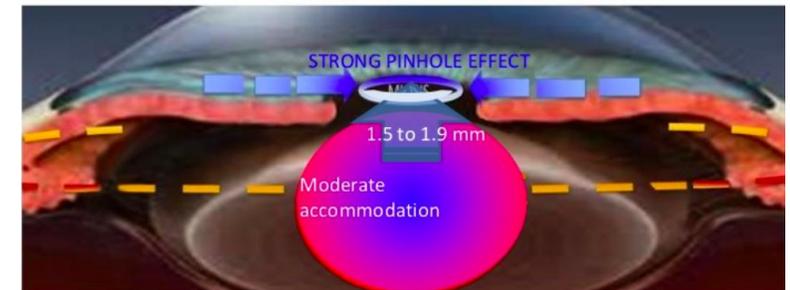


Agonista muscarínico+ Antagonista muscarínico

Combinación Aceclidina + Tropicamida (PRX-100). Liquid Vision (Pesbyopia Ther)

- Aceclidina: Miótico > acomodación
- Tropicamida: Modera acomodación (receptor M3 en iris)
- Binocular
- Pupila de 1.6 -1.9 mm
- Tarda 30 min en hacer efecto
- Duración de efecto 8 horas
- UDVA mejoro y UNVA J1
- Seguridad:
 - Hiperemia leve
- Fase IIa/IIb US Trial

LIQVIDVISION Eye Drops:
Aceclidine (miotic)/Tropicamide (cycloplegic)
(No Pilocarpine)

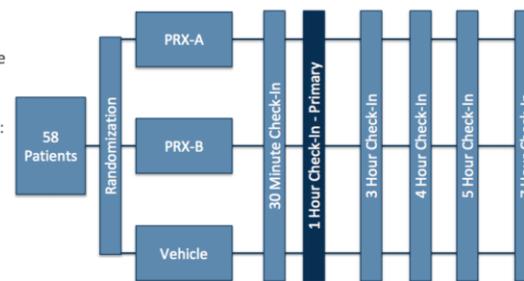


BOTH PINHOLE OPTICS & MODERATE ACCOMMODATION FOR IMPROVED BINOCULAR NEAR & DISTANCE VISION

PHASE 2B TRIAL DESIGN

Randomized double-masked placebo controlled single site cross-over design

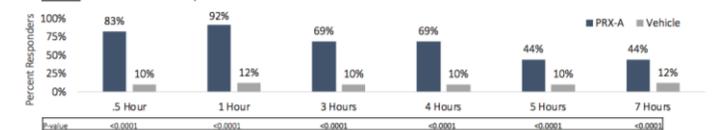
- N = 58
- PRX A: Aceclidine + Tropicamide
- PRX B: Aceclidine
- Key Inclusion/Exclusion Criteria:
 - Age 47-64
 - Sphere -4.50 to +1.00
 - Cylinder < -2.00 D
 - BCDVA ≥ 20/20-2



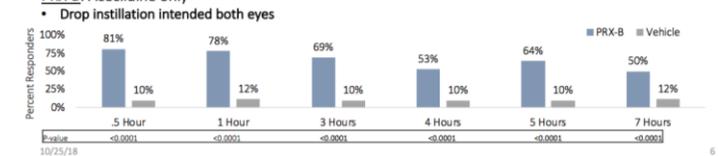
Primary Endpoint: Percentage of subjects with a 3-line or greater improvement in monocular best-corrected distance visual acuity (BCDVA) at 45 cm from baseline (pre-treatment) to the 1 hour post-treatment time point versus vehicle

MONOCULAR VISION: 2 LINE IMPROVEMENT - mITT

PRX-A: Aceclidine + Tropicamide



PRX-B: Aceclidine only



Agonista muscarínico+ Antagonista simpaticomimético



Pilocarpina + Timoxamina/Dapiprazol

- Timoxamina/ Dapripazol
 - Alfa-1 antagonistas
 - Se han empleado para revertir la dilatación farmacológica (fenilefrina)
- Efecto sinérgico con la pilocarpina en miosis
 - Dosis muscarínica menor
 - Evitaria el espasmo acomodativo
 - Evitar dolor ocular
- Pupila de 1.6 mm / 1 D de acomodación
- Duración de gota 10 horas (Timoxamina)
- Seguridad:
 - Hiperemia leve
- Fase II US Trial

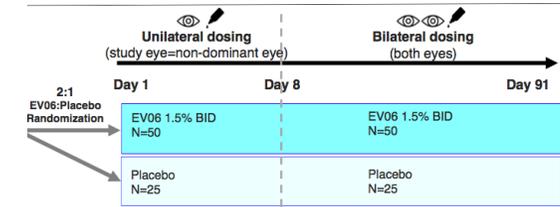


Efactor en el ojo	Efecto de la estimulación simpática Receptores	Efecto de la estimulación parasimpática Receptores
Musculo radial del iris	α_1 Contracción dilatación pupilar <i>MIDRIASIS</i>	Sin efecto
Musculo Esfínter (circular) del iris	Sin efecto	M3 Contracción constricción pupilar <i>MIOSIS</i>
Musculo Ciliar	β_2 Relajación para la visión distante . Disminuye la curvatura del cristalino	M3 Contracción para la visión cercana . \uparrow la curvatura del cristalino para la acomodación cercana

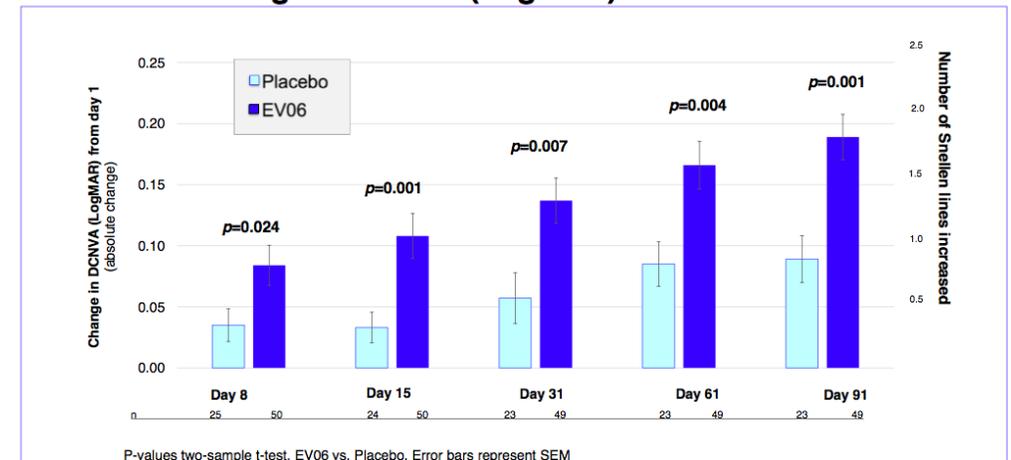
Intervención directa sobre el cristalino

Ester colina de ácido lipoico (LACE) 1.5%. (EV06) Novartis

- Ácido lipoico es un antioxidante
- Inhibe la formación de uniones disulfuros (mantiene elasticidad de cristalino)
- Estudio Fase I/II. Grupo Control
- 75 pacientes 45-55 años
- Duración 90 días
- Bilateral mas eficaz que monolateral
- 16% efectos oculares
- 16% Disgeusia
- Efectos secundarios sobre otras estructuras oculares?



EV06 (UNR844) Showed Improved Bilateral Near Vision Over Time Mean Change in DCNVA (LogMAR) From Baseline OU



	Placebo Control*		Active EV06*		
Subjects with:	n = 23		n = 49		
	n	%	n	%	
Improvement in DCNVA					
1 line (≥ 0.10 LogMAR)	12	52%	41	84%	p=0.009
2 lines (≥ 0.20 LogMAR)	5	22%	26	53%	p=0.021
3 lines (≥ 0.30 LogMAR)	0	0%	11	22%	p=0.013
4 lines (≥ 0.40 LogMAR)	0	0%	6	12%	p=0.167
Any Loss in DCNVA (≥ 0.10)	1	4%	1	2%	p=0.540
No Change in DCNVA (-0.09 to 0.09)	10	44%	7	14%	p=0.015

*non-LOCF, % calc based on n per day

p values for Fisher's Exact Test EV06 vs. Placebo

Tratamiento farmacológico de la presbicia



Conclusiones

- Falta de estudios bien diseñados muestras amplias (4 estudios publicados)
- Sólo dos mecanismos:
 - Miosis pupilar
 - Mantener elasticidad cristalino
- Miosis pupilar
 - Acción reducida en tiempo
 - Inducción de miopía
 - Efectos secundarios (Pulfrich)
 - Respuesta variable de diámetro pupilar según iris
 - Taquifilaxia (?)
 - Agonista muscarínico + antagonista simpaticomimético
- Mantener elasticidad de cristalino : Estadios iniciales

