

11234
66

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

FACULTAD DE MEDICINA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DELEGACION No. 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL.

DIVISION DE OFTALMOLOGIA.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

**ALTERACIONES MACULARES
ASOCIADAS A HIPOTENSORES
LIPIDICOS OCULARES.**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:**

OFTALMOLOGIA.

PRESENTA:

REYNA IVONNE TELLO MEDINA.

ASESOR: DRA LOURDES SOTO HERNANDEZ.

MEXICO , DF.

FEBRERO 2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 esta 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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 SUROESTE Unidad de adscripción HE CMN S XXI

Autor:
Apellido TELLO Materno MEDINA Nombre REYNA IVONNE

Matricula 99371115 Especialidad OFTALMOLOGIA Fecha Grad. 1 / 1

Asesor:
Apellido SOTO Materno HERNANDEZ Nombre MA. DE LOURDES
Matricula 9199744 Especialidad OFTALMOLOGIA Registro 195/03

Título de la Tesis:

ALTERACIONES MACULARES ASOCIADAS CON HIPOTENSORES LIPIDICOS OCULARES.

Resumen

LAS PROSTAGLANDINAS F 2 A Y VARIOS ESTERES DE ESTAS-TAMBIEN LLAMADOS HIPOTENSORES OCULARES LIPIDICOS- REDUCEN LA PRESION INTRAOCULAR MOSTRANDO ADENAS EFECTOS COLATERALES COMO HIPEREMIA CONJUNTIVAL, IRRITACION OCULAR Y EDEMA MACULAR CISTOIDEO (EMC). EL EMC SE HA REPORTADO CON EL USO DE LATANOPROST ESPECIALMENTE EN OJOS DE ALTO RIESGO. RECIENTEMENTE ESTAN DISPONIBLES OTRAS TRES DROGAS HIPOTENSORES LIPIDICOS OCULARES QUE SON UNOPROSTONA, TRAVAPROST Y BRIMATOPROST EXISTIENDO UNA RELACION ENTRE EL EMC Y LA INSTALACION DE ESTOS AGENTES HIPOTENSORES POR LO QUE SE PRETENDE DEMOSTRAR CON VARIOS CASOS CLINICOS EN ESTE TRABAJO.

Palabras Clave

1) PROSTAGLANDINAS 2) HIPOTENSORES LIPIDICOS 3) PRESION INTRAOCULAR OCULES.
4) EDEMA MACULAR CISTOIDES) Page 13 Ilus 3

(Anotar el Número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada.)

Para ser llenado por el Jefe de Educación e Investigación Médica.

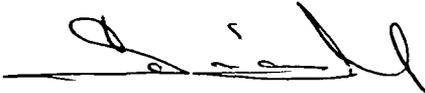
Tipo de Investigación: CI

Tipo de Diseño: CL

Tipo de Estudio: TEG

TESIS CON FALLA DE ORIGEN


DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES.
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION
EN SALUD DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN
SIGLO XXI.


DR. ERNESTO DIAZ DEL CASTILLO.
JEFE DE LA DIVISION DE OFTALMOLOGIA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI.


DRA. MA. DE LOURDES SOTO HERNANDEZ.
MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE GLAUCOMA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIMIENTO

DELEGACION 3 SUR
CMN SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
02 OCT 2008
CMN. EDUCACION E INVESTIGACION



UNIVERSIDAD
DE PUEBLO
VIEJO

A Paco, mi esposo, por todo su apoyo y por ayudarme a superar todas las adversidades y compartir conmigo lo mejor del mundo... el amor.

A mis padres por su apoyo incondicional, su confianza, su amor y por ser los mejores padres del mundo. Los quiero mucho.

A mis hermanas eternas compañeras en mis tristezas, alegrías, travesuras, gracias!

A mis maestros y amigos.

A ti Señor, gracias por mi existencia, por estar siempre conmigo, por rodearme de todas estas personas, por darme tus bendiciones y tu sabiduría para poder caminar por este sendero, la vida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE.

1. RESUMEN	i
2. INTRODUCCIÓN	1
3. JUSTIFICACIÓN	3
4. HIPÓTESIS	3
5. OBJETIVOS	3
6. MATERIALES Y MODOS	4
a. Diseño de estudio	4
b. Universo de trabajo	4
c. Procedimientos	4
7. PRESENTACIÓN DE CASOS	
a. Caso 1	4
b. Caso 2	7
c. Caso 3	8
8. RESULTADOS	10
9. CONCLUSIONES	11
10. BIBLIOGRAFÍA	12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resumen.

ALTERACIONES MACULARES ASOCIADAS A HIPOTENSORES OCULARES LIPIDICOS.

Dra. Soto Hernández Lourdes, Dra. Tello Medina R. Ivonné
Servicio de glaucoma. División de Oftalmología. Hospital de
Especialidades CMN Siglo XXI.

Las prostaglandinas F2a y varios ésteres de estas reducen la presión intraocular mostrando además efectos colaterales como hiperemia conjuntival, irritación ocular y edema macular cistoideo. El edema macular cistoideo se ha reportado con el uso de latanprost especialmente en ojo de alto riesgo. Recientemente están disponibles tres drogas para el tratamiento de Glaucoma: Unoprostona, Travaprost y brimatoprost. Existe una relación entre la disminución de la agudeza visual cistoideo y la instalación de un nuevo agente hipotensor ocular lipoideo que se pretende demostrar en los siguientes casos clínicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Alteraciones maculares asociados con hipotensores oculares lipídicos.

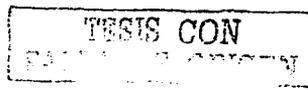
Introducción:

Se han estudiado y considerado las ventajas de una clase de hormonas locales — las prostaglandinas o hipotensores oculares lipídicos y esto para el manejo de la hipertensión intraocular en el Glaucoma.(1,5)

El nombre de prostaglandinas fué dado en 1934, varias décadas pasaron hasta que se reconociera que estas prostaglandinas son hormonas locales ubicuas que son sintetizadas por todos los tejidos del cuerpo y pueden afectar estos tejidos en varias formas. Ambache fué el primero en demostrar su síntesis por tejidos intraoculares, esto fué descubierto en conejos inicialmente extrayendo una mezcla de sustancia activa que llamó "Irin", tales extractos posteriormente se demostraron que contenían prostaglandinas (PGs) de los tipos E y F. En base a estudios más recientes del metabolismo del ácido araquidónico por la úvea anterior, esto debe ser evaluado que Irin también contenía otros eicosanoides que no se han conocido (1,2,5). Las prostaglandinas y sus análogos, en particular las formas esterificadas de estas prostaglandinas (PGF_{2a}), son efectivos agentes hipotensores oculares pero causan algunas alteraciones colaterales como son hiperemia conjuntival, irritación corneal a altas concentraciones, hiperpigmentación iridiana y de párpados, edema macular cistoideo, entre otras. Basado en estudios de la estructura y la actividad de una prodroga 17-

phenyl PGF 2^a, latanoprost (PhXA41), se encontró que tiene un índice terapéutico muy grande sin comprometer la potencia hipotensiva ocular de PGF2a. El mecanismo de disminución de la presión intraocular de estas PGF2a, incrementando el flujo uveoescleral, pueden tener grandes expectativas en relación a la fisiología, especialmente en relación al glaucoma de presión normal.(3,5,8,9). Como un análogo de prostaglandinas, el latanoprost es el primero de una nueva clase de agentes terapéuticos diseñados para bajar la presión introcular. Previos estudios en los cuales una gran dosis de de PG fueron administrados en ojos de animales canulados sugieren que estos agentes se asociaban con ruptura de la barrera hemato-acuosa y el efecto hipertensivo ocular. Sin embargo, reportes más recientes han mostrado este efecto con dosis altas , especies y agentes dependientes de PG. Experiencia con nuevos agentes de PG en bajas dosis ha mostrado un efecto hipotensivo y antiinflamatorio. Reportes clínicos de 6 meses a 1 año muestra estudios de pacientes tratados con latanoprost y han sugerido que esta droga es eficaz y segura. Sin embargo , sus efectos colaterales no son bien conocidos. (3,5,10).

Las prostaglandinas F2a y varios ésteres de estas reducen la presión intraocular mostrando además efectos colaterales como hiperemia conjuntival, irritación ocular y edema macular cistoideo. El edema macular cistoideo se ha reportado con el uso de latanprost (Xalatan ; Pharmacia, Peapack, New Jersey) especialmente en ojo de alto riesgo (ej. ojos con múltiples procedimientos quirúrgicos y con cápsula posterior abierta o ausente) . Recientemente están disponibles tres drogas para



el tratamiento de Glaucoma: Unoprostona (Rescula; Novartis, Duluth, Georgia) ,Travaprost (Travatan ; Alcon, Fort word, Texas) y Brimatoprost (Lukmigan; Allergan, Irving, California) (2).

Muchas de estas prostaglandinas tienen propiedades vasoactivas , estudios preclínicos demostraron claramente que latanoprost no fué vasoactivo a concentraciones arriba de las usadas terapéuticamente (4,10). Sin embargo se encontraron que otras prostaglandinas tienen efectos pronunciados en la barrera hematoacuosa cuando se usa en dosis excesivas, principalmente en conejos y se ha dado una considerable atención para la posibilidad de disrupción de la barrera hemato-retiniana o de la barrera hemato-acuosa. Además , en varios estudios clínicos, se publicaron reportes clínicos y se describieron varios efectos adversos donde se aparecía el edema macular cistoideo (EMC) involucrando un pequeño número de ojos relacionado al número que ha sido tratado (6,7).

El EMC angiográfico se refiere a un patrón petaloide de escape de fluoresceína macular visto en la fluorangiografía, pero que no se asocia con disminución de la agudeza visual. El EMC clínico está asociado con el mismo patrón macular de escape fluorangiográfico en la angiografía pero asociado con síntomas visuales y disminución de la agudeza visual de al menos dos líneas de Snellen. El EMC angiográfico ocurre de manera más común que el EMC clínico, sin embargo su prevalencia precisa no se conoce. La liberación de prostaglandinas en el mecanismo del EMC es solo parte de la historia, ya que en la mayoría de los ojos de alto riesgo que reciben hipotensores

lipídicos oculares y en los ojos que se sometieron a cirugía complicada, no se desarrolló. La mejor forma de probar que los lipídicos hipotensivos oculares causa EMC es con los estudios prospectivos comparando los lipídicos hipotensivos oculares con un placebo en ojos de alto riesgo (1,4). Generalmente es aceptado que al menos algunas PGs juegan un papel en la inflamación ocular. Sin embargo, hay una evidencia indirecta sugestiva que las PGS están involucradas en la patogénesis del EMC, particularmente porque el inhibidor tóxico de la cyclo-oxygenasa ha mostrado ser efectivo en la prevención y tratamiento del EMC de áfacos y pseudofacos.(6)

Justificación.

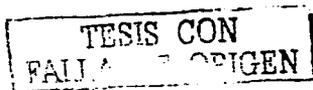
Los hipotensores oculares lipídicos pudiesen ocasionar alteraciones en la barrera hematoacuosa o hematorretiniana provocando alteraciones maculares.

Hipótesis

Existe una relación entre el edema macular cistoideo y otras alteraciones maculares y la instalación de un nuevo agente hipotensor ocular lipóideo.

Objetivos:

Demstrar alteraciones maculares secundarias al uso de agentes hipotensores lipídicos oculares.



Materiales y Métodos.

Diseño de estudio: presentación de casos clínicos.

Universo de trabajo:

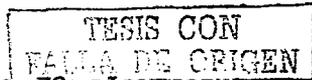
Pacientes del servicio de glaucoma de la División de Oftalmología del CMN S XXI, con diagnóstico establecido de Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en tratamiento con agentes lipoideos oculares.

Procedimientos:

De los pacientes que acuden al servicio de glaucoma con diagnóstico ya establecido de GPAA o de Glaucoma primario de ángulo cerrado tratados con agentes oculares lipoideos ,se realiza su revisión completa que incluye : agudeza visual en ambos ojos con cartilla de Snellen, biomicroscopia con lámpara de hendidura Top con, tonometría con tonómetro de Goldmann, gonioscopia con goniolente y revisión de fondo de ojo con lupa de 90 dioptrías. Dicha revisión queda registrada en el expediente clínico.

Presentación de casos:

CASO 1: Paciente masculino de 76 años con antecedentes de importancia: tabaquismo + desde los 14 años. Antecedentes oftalmológicos : ojo derecho en no percibe luz (NPL) de varios años de



evolución. Padecimiento actual: disminución de la agudeza visual (AV), ojo rojo y lagrimeo de larga evolución en ambos ojos. A la exploración física oftalmológica : AV ojo derecho (OD) NPL, ojo izquierdo (OI) CD a 1.5 mts, Biomicroscopia AO Cámara anterior (CA) estrecha, escleritis nuclear grado II, opacidad subcapsular posterior (OSCP) ++, presión intraocular (PIO) OD 16mmhg, OI 15mmhg, Gonioscopia AO 0-I, Excavación AO 0.95x0.95, Diagnostico: Glaucoma primario de ángulo cerrado OI, Absoluto OD. Se realiza TBC más EECC+LIO OI, mejorando posteriormente su AV a 20/50, a los 16 meses se incrementa la PIO y se agrega travaprost , al año de su uso tiene disminución de la agudeza visual en OI a CD a 50 cms, se encuentra edema macular corroborado por FAR tratándose con FC , evoluciona a membrana y cicatriz macular.

Hiperfluorescencia con fuga en
área macular.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



- CASO 2.** Femenino de 64 años con antecedente HTA en tratamiento médico. Antecedentes oftalmológicos de Glaucoma Primario de Angulo Abierto (GPA) de 3 años de evolución. Padecimiento actual: refiere dolor ocular pulsátil, de moderada intensidad de ambos ojos. A la exploración física oftalmológica: AV AO 20/25, BM: AO: iris café, homogéneo, cristalino OSCP+, PIO AO 24mmhg, Gonioscopia AO : III, Excavación AO 5/10x5/10 se inicia tratamiento con latanoprost reduciendo satisfactoriamente la PIO manteniendo adecuada agudeza visual por 7 meses ya que presenta disminución la AV en OD a 20/200, PIO AO 12mmhg, FO: OD agujero macular OI sin alteraciones .Se corrobora el agujero macular por fluorangiografía. Se cambia tratamiento.

OD.



OI



Hiperfluorescencia por defecto de ventana debido a cambios por atrofia del epitelio pigmentario de la retina. La elevación de los bordes del agujero puede dar bloqueo parcial del colorante, haciendo contraste con el agujero.

OI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



CASO 3. Paciente femenino de 49 años sin antecedentes de importancia, Padecimiento actual oftalmológico: sólo refiere disminución de la agudeza visual AO de larga evolución, se diagnostica GPAA según la exploración física oftalmológica.. A su ingreso AV OD 20/40, OI: 20/50, BM AO: ENGI, OSCP +, PIO OD 22 mmhg, OI 30 mmhg, Gonioscopia AO : III, Excavación AO 8/10x8/10. Inicia tratamiento con latanoprost logrando llevar la PIO a la normalidad, en su evolución hay deterioro de la agudeza visual a los 6 meses de inicio del medicamento en OI hasta de 20/200 nm , se encuentra PIO AO 12mmhg, a la refisión del FO: OI con cicatriz macular que se corrobora por FAR. Se decide retiro de agonista de prostaglandina y se inicia otro tratamiento con beta bloqueador tópico.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Inicialmente hay hiperfluorescencia en área foveolar que indica tracción foveolar, progresando a estadios II, III y IV. Esta FA nos muestra una FA grado III.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Resultados:

Reportamos tres casos de alteraciones maculares asociadas con el uso de algún agente hipotensor lipídico ocular . La relación de la disminución de la agudeza visual causada por las alteraciones maculares y la instalación de un nuevo hipotensor lipídico ocular es similar a las que ya se han descrito en casos reportados previamente, principalmente con el uso del latanoprost. En ausencia de Fluorangiografías pretratamiento y el cambio de la droga sospechosa, pudiese existir una relación causal aún no totalmente establecida . Sin embargo estos tres casos podrían aumentar la posibilidad de tal complicación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

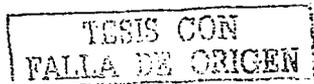
Conclusiones :

Se ha demostrado en animales de experimentación que las prostaglandinas causan efectos en la barrera hematoa-acuosa principalmente en ojos de conejo así como también se ha estudiado la posibilidad de disrupción de la barrera hemato-retiniana o la barrera hemato-acuosa aunque esto no se ha comprobado completamente en ojos humanos, sin embargo existe relación en los casos ya presentados de aparición de edema macular cistoideo y agujero macular secundario a la instalación de estas drogas, ya que los análogos de prostaglandinas inducen inflamación ocular y esto acreditaría nuestra hipótesis por lo que debe de reconocer el uso de estas drogas y su relación con el desarrollo del edema macular cistoideo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bibliografía:

1. Warwar R. Bullock J, et al. Cystoid macular Edema and Anterior Uveitis Associated with Latanoprost Use.. *Ophthalmology* 1998; 105, 263-268 .
2. Wand M, Gaudino R, Cystoid Macular Edema Associated with Ocular Hypotensive Lipids. *Am. J. Ophthalmology* 2002; 133: 403-405.
3. Laszlo Z. Bitó. Prostaglandins: A New Approach to Glaucoma Management with a New, Intriguing Side Effect. *Surv Ophthalmology* 41 (Suppl 2) S1-S14, 1997.
4. Wand M and Shields B. Cystoid Macular Edema in the Era of Ocular Hypotensive Lipids. *Am J. Ophthalmol* 2002, 133: 393-397.
5. Laszlo Z. Bitó, New York. Prostaglandins, Old Concepts and New Perspectives. *Arch Ophthalmol*- Vol 105, Aug 1987.
6. Shumert, Robert A, Camras, Carl Latanoprost and Cystoid Macular Edema: Is There a causal relation?. *Current Opinion in Ophthalmology*, vol 11(2), April 2000, 94-100.
7. Rowe J, Hattenhauer H . Adverse Side Effects Associated with Latanoprost. *Brief Reports. Am Journal of Ophthalmol* vol 124, Num 5, pp 683-685.
8. Suryanarayanan Nagasubramanian. Gyandev P. Sheth . Intraocular Pressure reducing Effect of PhXA41 in Ocular Hipertensión. *Comparasion of Dose Regimens. Ophthtalmology* 1993;100: 1305-1311.
9. Astin M, Stjernschantz J, Selen G: Role of nitric oxide in PGF2a induced ocular hyperemia. *Exp Eye Res* 1994, 59, 401- 407.



10. Astin M. Effects of prostaglandin E₂, F_{2a} and latanoprost acid on isolated ocular blood vessels in vitro. J. Ocul Pharmacol Ther 1998, 14; 119-128.

TEMS CON
FALLA DE ORIGEN