



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

USO DE LEVOCARBIDOPA PARA EL TRATAMIENTO DE AMBLIOPIA  
REFRACTARIA A TRATAMIENTO OCLUSIVO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

PRESENTA:

ADRIANA VALDES BARRENA

ASESOR:

DRA. SILVIA MOGUEL ANCHEITA

MEXICO, DF.

FEBRERO, 2013



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.

Dra. Aura Erazo Valle Solis  
Subdirectora de enseñanza e investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dr. Luis Porfirio Orozco Gómez  
Profesor titular del curso y Jefe el Servicio de Oftalmología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dra. Silvia Moguel Ancheita  
Profesor adjunto del curso y Médico adscrito al servicio de  
Oftalmología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dra. Adriana Valdés Barrena  
Médico Residente de tercer año de la especialidad de Oftalmología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

## **AGRADECIMIENTOS:**

A Dios por llenar mi vida de bendiciones.

A Mila porque su existencia ha sido y será siempre mi fuerza para seguir adelante.

A Stavros por su infinito amor, comprensión y tolerancia.

A mis papás por estar conmigo y por mí incondicionalmente.

Al Dr. Orozco por su inmenso apoyo y enseñanzas.

A la Dra. Moguel por ser mucho más que una de mis mejores maestras, mi amiga.

A mis inmejorables compañeros y amigos, Fátima y Kike.

A todos los médicos oftalmólogos, compañeros residentes y enfermeras por las lecciones enseñadas y por el cariño brindado.

## INDICE

<b>PAGINA</b>	<b>CONTENIDO</b>
5	Resumen
8	Introducción
11	Material y métodos
13	Resultados
16	Discusión
19	Conclusión
20	Bibliografía

# Resumen

**Introducción:** La ambliopía es la principal causa de discapacidad visual en niños, afectando aproximadamente el 4% de la población general. Con una detección y tratamiento tempranos, la mayoría de los casos de ambliopía son reversibles y las formas más severas de esta condición podrían ser prevenidas. La privación visual reduce la concentración de dopamina en la retina, la levodopa/carbidopa ha demostrado que tras su administración en animales y seres humanos, la agudeza visual y la sensibilidad al contraste, mejoran. **Objetivos:** Evaluar la efectividad del uso de Levocarbidoopa como coadyuvante a la oclusión en el tratamiento de ambliopía en pacientes pediátricos. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo de pacientes con ambliopía refractaria al tratamiento oclusivo. Los pacientes fueron explorados estrabológicamente y se inició tratamiento con asociación de levodopa y carbidopa para el tratamiento de la ambliopía aunado a oclusión. **Resultados:** Se incluyeron en el presente estudio a 23 pacientes pediátricos, 11 mujeres y 12 hombres, con una edad de  $3.72 \pm 2.09$  años. Al inicio del estudio, el 77% de los pacientes se encontraba en ambliopía

moderada y severa y el resto de los pacientes en ambliopía muy severa; después del tratamiento con oclusión y manejo refractivo, 86% de los pacientes pertenecen al grupo de ambliopías severas y moderadas. Posterior al tratamiento con levocarbídopa, 83% de los pacientes tenían ambliopías leves y moderadas. **Conclusiones:** Existe la posibilidad de neuromodular el periodo crítico de recuperación de la visión para facilitar el tratamiento de la ambliopía.

### **Summary:**

**Introduction:** The amblyopia is the leading cause of visual impairment in children, affecting approximately 4% of the general population. With early diagnosis and treatment, most cases, amblyopia is reversible and the most severe forms of this condition may be prevented. Visual deprivation reduces the concentration of dopamine in the retina, levodopa / carbidopa has shown that after administration in animals and humans, visual acuity and contrast sensitivity, improve. **Objective:** To evaluate the effectiveness of the use of Levocarbídopa treatment for amblyopia in pediatric patients. **Material and Methods:** A retrospective, descriptive study of patients with refractory

amblyopia to occlusion therapy. Patients were strabologically examined and began treatment with levodopa and carbidopa association for alternative treatment to occlusion. **Results:** There were included in this study pediatric patients, 11 female and 12 male patients, with an age of 3.72 +/- 2.09 years. At baseline, 77% of patients were in moderate and severe amblyopia and the rest of the patients in very severe amblyopia, after treatment with occlusion and refractive management, 86% of the patients were in severe and moderate amblyopia. Finally, after levocarbidopa treatment, 83% of patients were in mild to moderate amblyopia. **Conclusions:** There is the possibility to neurologically modulate the critical period of visual recovery in order to ease the treatment of amblyopia.

# Introducción

La ambliopía es la principal causa de discapacidad visual en niños, afectando aproximadamente el 4% de la población general. Bajo detección y tratamiento tempranos, la mayoría de los casos de ambliopía son reversibles y las formas más severas de esta condición podrían ser prevenidas.

Los estudios de Wiesel y Hubel demostraron cambios bioquímicos e histológicos en la corteza occipital (capa IV de la corteza visual) y de las láminas del ganglio geniculado lateral correspondientes al ojo que sufre la privación sensorial. Dentro de las características del ojo ambliope han sido descritas varias alteraciones como baja de agudeza visual, sensibilidad al contraste, alteraciones en el procesamiento del movimiento y trastornos en la localización espacial, esta última debido a la pérdida de la binocularidad.

La visión se desarrolla en los primeros seis años de vida. La plasticidad sensorial es mayor en los dos primeros años y el tratamiento en este período promueve rápida recuperación visual, sin embargo después de los cuatro años de edad, esta plasticidad es significativamente menor, lo que resulta en una ambliopía más intensa y más difícil de tratar (2). La privación monocular

temprana causa atrofia de las columnas de dominancia en la corteza estriada y en la vía corticofuga correspondiente al ojo ocluido o desviado que no hace sinapsis adecuada, y el ojo preferente hace una sinapsis mayor a lo normal, invadiendo terreno del ojo ambliope. Estas alteraciones son las que provocan una cascada de alteraciones neurológicas, afectando la función de ambos hemisferios y actividades cerebrales que dependen de la función binocular.

(3) Se ha considerado como ambliopía irreversible a niños no tratados mayores de 8 años de edad (2).

Las causas de ambliopía pueden ser variables, por ejemplo como resultado de estrabismo, errores refractivos o por privación. La binocularidad y la estereopsis son más probablemente preservables cuando la alineación binocular se mantiene intacta (1). La ambliopía responde muy bien al tratamiento si éste es iniciado a temprana edad, sin embargo, un tratamiento tardío puede resultar en severa discapacidad visual. El primer paso en el tratamiento es proveer a la retina de una imagen clara al ojo ambliope en caso de privación; el segundo paso es la penalización u oclusión del ojo dominante (2). Muchos pacientes se comportan refractarios a este manejo y son considerados irrecuperables, por lo que tratamiento farmacológico se convierte en una opción (1).

La levodopa es un precursor de la dopamina, un neurotransmisor clave del sistema extrapiramidal. La dopamina no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que el fármaco utilizado es la levodopa ya que aumenta su concentración en el sistema nervioso central. Sin embargo, la levodopa también se puede convertir en dopamina a nivel periférico dando efectos indeseables, la carbidopa se administra simultáneamente para inhibir esta transformación. En estudios en animales se ha demostrado que la privación visual reduce la concentración de dopamina en la retina del pollo y del mono; los neurotransmisores están implicados en la plasticidad de la visión y pueden restaurar parcialmente la agudeza visual en los gatos adultos. En los seres humanos, se detectó dopamina en grandes cantidades en células amacrinas y plexiformes. En pacientes con Parkinson, donde hay deficiencia de dopamina, hay cambios en los potenciales evocados y electroretinograma, lo que indica el compromiso de la dopamina en la fisiología visual (2,3). También se ha propuesto la posibilidad de cambiar farmacológicamente el periodo crítico de recuperación de la visión para facilitar el tratamiento de la ambliopía (2).

En el presente trabajo hemos analizado la respuesta y eficacia del uso de levocarbidoa en el tratamiento de pacientes con ambliopía.

# Material y Métodos

Es un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo de pacientes con ambliopía estrábica tratados en el Centro Médico 20 de Noviembre, México. Los sujetos se clasificaron en 5 grupos etarios: 1) 0-2.11 años, 2) 3 a 5.11 años, 3) 6 a 8.11 años, 4) 9 a 11.11 años y 5) de 12 a 16 años. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo. La ambliopía se clasificó en estrábica, exanopsia, anisométrica y ametrópica. Los antecedentes personales patológicos fueron reportados y clasificados. La agudeza visual se evaluó con optotipos de Snellen para letrados y con cartilla de LEA para iletrados; para su análisis estadístico se usaron unidades logMAR.

Todos los pacientes fueron explorados estrabiológicamente. Se aplicó tratamiento del estrabismo abarcando las tres áreas correspondientes: refractiva, sensorial y motora. Para la sensorial en la primera fase de tratamiento se indicó penalización con tratamiento oclusivo directo con parche en horarios parciales, siendo aplicado para ambliopía leve 3 h de oclusión, moderada: 4 h de oclusión, severa: 6 h de oclusión. El tiempo límite de seguimiento para evaluar el resultado en esta primera fase fue de 8

meses. La segunda fase de tratamiento se indicó en pacientes refractarios al tratamiento previo para lo que se indicó levocarbidoopa en dos dosis preestablecidas, 75 mg para niños mayores de 3 años y 37.5 para niños menores de tres años, en dosis diaria. Se registraron los efectos adversos o secundarios a la administración del medicamento.

Para el análisis de la capacidad visual los pacientes se dividieron en cuatro grupos: grupo 1) aquellos pacientes con agudeza visual logMar mayor de 1.5, grupo 2) agudeza visual de 0.54-1.49, grupo 3) de 0.18-0.53; grupo 4) visión mejor a 0.10 logMar. Se estudió el nivel de comorbilidad de los pacientes y se expuso a estadística de correlación. El análisis de comorbilidad fue evaluado analizando los padecimientos asociados según la severidad, inestabilidad e influencia en el deterioro visumotor; asignándoles el valor de un punto a patologías concomitantes sistémicas sin afección neurológica; 2 puntos a patologías con afección neurológica pero estables y no progresivas; 3 puntos a patologías con alta afección neurológica, de difícil control e inestables. Esto estableció un valor final de comorbilidad neurológica, con el cual se determinó el coeficiente de correlación con el grado de mejoría en la ambliopía en pacientes con medidas cuantificables. Se aplicó estadística descriptiva y correlación de Pearson para el reporte de resultados.

# Resultados

Se incluyeron en el presente estudio a 23 pacientes pediátricos de ambos géneros, 11 mujeres y 12 hombres, con una edad de  $3.72 \pm 2.09$  años. La comorbilidad fue la siguiente: retraso del desarrollo psicomotor ocupó el primer lugar presente en 5 de los pacientes estudiados, en segundo lugar prematuridad severa presente en 4 de ellos, epilepsia en 2 pacientes y con presencia en un solo paciente: catarata congénita, síndrome de Marfán, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia gravis, celulitis orbitaria, hipoxia neonatal, hipertensión pulmonar, leucomalasia, agenesia de cuerpo calloso, síndrome de Duane, persistencia del conducto arterioso, asfixia neonatal y ceguera nocturna.

Se encontró estrabismo en 21 pacientes con la siguiente distribución: 13 pacientes con endotropía, de las cuales una fue microtropía; 9 pacientes con exotropía, 2 de las cuales se presentó como exotropía intermitente; hipertropía en 2 pacientes, hipotropía en un paciente y desviación vertical

disociada en 3 pacientes. La magnitud promedio de desviación fue de 30 dioptrías prismáticas.

La agudeza visual registrada en la primera consulta de los pacientes fue: para el ojo derecho  $0.68 \pm 0.40$  y para el ojo izquierdo de  $0.59 \pm 0.49$ . El tratamiento establecido en la primera fase se realizó de la siguiente manera: 19 pacientes con terapia oclusiva de los cuales 2 fueron de tiempo completo y 17 fueron de forma horaria, un paciente se pasó a lente de penalización ante la mejoría parcial de la visión; para la corrección de la desviación se usó toxina botulínica en 7 pacientes, cirugía en un paciente; debido a la edad o a la severidad de la ambliopía se inició levocarbidoa en 3 pacientes desde la primera fase de tratamiento. Con esta primera fase de tratamiento se obtuvieron las siguientes agudezas visuales: ojo derecho:  $0.38 \pm 0.07$  y ojo izquierdo  $1.02 \pm 0.85$ . Posterior a la primera fase del tratamiento, el total de ojos se clasificó de la siguiente manera: grupo 1: 3 ojos, grupo 2: 11 ojos, grupo 3: 15 ojos, grupo 4: 1 ojo, es decir, 86% de los pacientes pertenecían al grupo 2 y 3.

En la segunda fase del tratamiento (levocarbidoa), el resultado fue: terapia oclusiva horaria en 10 pacientes, penalización óptica en un paciente; se realizó cirugía en 1 paciente. La duración del tratamiento con

levocarbidoa fue de 10.2 +/- 5.7 meses. Se presentaron efectos secundarios en 2 de los pacientes: uno de ellos presentó náuseas y otro mareo, en ambos casos los padres decidieron suspender el medicamento. Un paciente suspendió la medicación con levocarbidoa por contraindicación del cardiólogo pediatra. Cinco pacientes más no se presentaron a las consultas de seguimiento. Las agudezas visuales resultantes de la segunda fase del tratamiento analizando 15 casos, un total de 30 ojos, fueron: para ojo derecho de 0.3 +/-0.27 y para ojo izquierdo de 0.24 +/-0.19.

El resultado de visión por grupo fue: grupo 1: 0 ojos, grupo 2: 5 ojos, grupo 3: 16 ojos, grupo 4: 9 ojos, es decir, el 83% del total de ojos se ubicaron en los grupos 3 y 4. El promedio de comorbilidad fue de 3.13 +/- 4.14. El coeficiente de correlación entre la comorbilidad y la mejoría en la ambliopía fue de 0.32, demostrando un valor estadísticamente significativo, en el que a mayor nivel de morbilidad neurológica existió mayor resistencia a la mejoría visual y por ende, a menor lesión neurológica mejor recuperación de la ambliopía.

# Discusión

La primera fase de tratamiento corresponde al manejo habitual de la ambliopía, que incluyen la indicación de una adecuada corrección refractiva, la terapia oclusiva o bien penalización óptica, más el tratamiento motor seleccionado para el estrabismo ya sea con toxina botulínica o con cirugía, todo ello con la finalidad de mejorar las funciones visuales. Con este tipo de tratamiento, en el presente estudio se mejoró la agudeza visual de 0.68 a 0.38, es decir, 4 líneas de visión, pero con rangos importantes en los que existió detenimiento de la mejoría e incluso recaídas. En este nivel el grupo del estado visual con mayor número de pacientes fue el grupo 3, lo que corresponde a una ambliopía moderada; el segundo grupo con más pacientes fue el grupo 2, que es ambliopía severa, esto obliga a ofrecer más alternativas de tratamiento para mejorar las funciones visuales, por lo que en la segunda fase se instituyó el tratamiento farmacológico con levocarbidoopa.

En el trabajo de levodopa para la ambliopía en seres humanos realizado por Gottlob y Stangler Zuschrott en 1990, se estudiaron pacientes adultos con ambliopía severa demostrando que después de 90 minutos de la administración de 200 mg de levodopa hubo una mejora significativa en la sensibilidad al contraste y una disminución significativa del escotoma del ojo ambliope.

En 1991, Leguire presentó un estudio piloto para comprobar la tolerancia y la eficacia de la levodopa / carbidopa. El estudio incluyó cinco niños con ambliopía y dos adultos normales. Con la administración de levocarbidoa a dosis de 4mg/kg para niños y 5mg/kg en los adultos, la agudeza visual de los ojos ambliopes mostraron una mejora estadísticamente significativa, la prueba de sensibilidad al contraste mostró una mejoría en los pacientes con ambliopía en ambos ojos; el análisis de los potenciales evocados mostró mejoría en tres de los cinco con discapacidad visual y ningún cambio en los pacientes normales.

Gottlob en 1992 reportó el efecto de la levodopa/carbidopa cuando se toma durante una semana a dosis de 6mg/kg/día en adolescentes y adultos; encontraron un mayor número de pacientes que mejoraron la agudeza visual en este estudio (70%) en comparación con dosis única (22%) (4).

Comparando con el trabajo de Leguire, se obtuvo una mayor mejoría de la agudeza visual ya sea debido a que se usaron dosis mayores o por el hecho de haber empleado un grupo de niños menores de 12 años.

Leguire en 1993, continuando con el estudio de tolerabilidad y eficacia de la levodopa/carbidopa, publicó el primer trabajo con uso de levodopa/carbidopa de más de 3 semanas. Leguire en 1998, concluye que la oclusión parcial más la administración de levodopa es más eficaz que la levodopa sola en la mejora de la agudeza visual en niños mayores con ambliopía (6).

En 1999 Procianoy realizó un estudio que incluyó a 78 niños con discapacidad visual, exclusivamente por el estrabismo, entre 7-17 años de edad y concluyeron que la dosis media de 0,51 mg/kg/día es bien tolerado y produce una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la agudeza visual a corto plazo en niños ambliopes.

En el presente estudio hemos asignado una dosis fija preestablecida por edad considerando que a menor edad puede haber mejor respuesta a dosis menores de levocarbido y a mayor edad menor respuesta a la misma con base en las funciones de capacidad de neuromodulación. En la primera fase de tratamiento hubo incluso recaída de la ambliopía y las visiones se

registraron en algunos casos de menor cantidad que su inicio. En la segunda fase hemos registrado mejoría franca de la visión y mantenimiento de la misma incluso ante la suspensión de la levocarbidoa; es evidente que las respuestas al tratamiento farmacológico son muy independientes de paciente a paciente, en algunos casos puede observarse una mejoría rápida de la visión incluso desde las primeras dosis, sin embargo en otros pacientes es necesario mantener la dosis por más tiempo. Asimismo, se muestra que aún en pacientes con compromiso neurológico es posible lograr una neuromodulación con levocarbidoa La tolerancia a la levocarbidoa fue en general buena.

## **Conclusión**

Como hemos demostrado en el presente trabajo existe la posibilidad de neuromodular el periodo crítico de recuperación de la visión para facilitar el tratamiento de la ambliopía.

# Bibliografía

1. Wu C, Hunter D. Amblyopia: Diagnostic and therapeutic options. Amer Jour Opht 2006.141(1):175-183.
2. Procianoy E, Fuchs F, Procianoy F, Procianoy L. Uso de levodopa em pacientes com ambliopia. Arq Bras Oftalmol 2000. 63 (5): 399-402.
3. Moguel S. Estabilidad del tratamiento de la ambliopía estrábica. Rev Mex Pediatr 2010. 77 (5): 5-9.
4. Proclanoy E, Procianoy F, Procianoy L. Resultados do tratamento da ambliopia com levodopa combinada a oclusao. Arq Bras Oftalmol 2004 67 (5): 712-720.
5. Gottlob I, Charlier J, Reinecke R. Visual acuities and scotomas after one weak levodopa administration in human amblyopia. Invest Ophtalmol Vis Sci 1992. 33. 2722-2728.
6. Leguire L, Rogers G, Bremer D, Walson P, McGregor M. Levodopa/Carbidopa for Childhood Amblyopia. Invest Ophtalmol Vis Sci 1993. 34 (11): 3090-3095.

7. Leguire L, Rogers G, Bremer D, Walson P, McGregor M. Occlusion and levodopa-carbidopa treatment for childhood ambliopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1998; 2: 257-264.