FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS DE SALUD PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

USO DE LATANOPROST AL 0.005% EN EL TRATAMIENTO DE GLAUCOMA PEDIÁTRICO

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA:

DRA. LILIA GIL FERNANDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

OFTALMOLOGIA

ASESOR DE TESIS: TESIS CON DRA. JUDITH SANDRA SARMINA FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

ENERO 2003.





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.



TESTS CON ALLA DE CRIGEN

DR. LUIS ALCAZAR ALVAREZ
JEFE DE INVESTIGACION

DRA. GABRIELA SALAS PEREZ JEFA DE ENSEÑANZA

DRA. JUDITH SANDRA SARMINA ASESORA DE TESIS

DR ALFREDO MEDINA ZARCO VOCAL DE INVESTIGACION DE OFTALMOLOGIA

> TESIS CON FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Demostrar que el latanoprost al 0,005% disminuye la presión intraocular (PIO) en pacientes pediátricos con glaucoma congénito primario (GCP) y asociado a otras anomalías congénitas oculares, sin presentar efectos secundarios a nivel sistémico.

Estudio retrospectivo, longitudinal, y descriptivo.

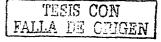
Pacientes pediátricos con GCP o asociado a anomalías congénitas oculares, que requieren manejo multidisciplinario para mejorar su estado general previo a cirugia oftalmológica.

La edad varió entre 6 años a 3 meses, 3 pacientes del sexo femenino (50%) y 3 del sexo masculino (50%), 2 casos con GCP exclusivamente (33%), uno con anomalías congénitas oculares asociada (16%), uno con anomalía ocular y sistémica asociada (16%), dos con alteraciones sistémicas (33%). El tiempo de uso del latanoprost fue en promedio 4.1 meses. Todos los pacientes estaban con monoterapia a base de timolol al 0.5% o al 0.25%

Se estudiaron un total de 11 ojos, de los cuales 7 (63%) de ellos presentaron disminución temporal de la PIO con un media de 8.4 mmHg (19.4%).

En base a nuestros resultados consideramos que debe tomarse en cuenta el tratamiento con Latanoprost solo como adyuvante y durante un periodo de tiempo conto con estrecha vigilancia de la PIO en pacientes con GCP o anomalias congénitas oculares.

Palabras clave: Glaucoma congénito, presión intraocular, latanoprost 0.005%, Timolol 0.5%.



SUMMARY

To demonstrate that the latanoprost 0.005% diminishes the intraocular pressure (IOP) in pediatric patient with primary congenital glaucoma (PCG) and associated to other ocular congenital anomalies, without presenting secondary effects at systemic level.

A retrospective, longitudinal, and descriptive study.

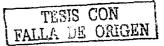
Pediatric patient with GCP or associated to ocular congenital anomalies that require handling multidisciplinary or mprove their previous general state to opthalmological surgery.

The age varied among 6 years to 3 months, 3 patients were female, (50%), and 3 patients were male (50%), 2 cases with PCG exclusively (33%), one with associated ocular congenital anomalies (16%), one with associate ocular and systemic anomaly (16%), two with systemic alterations (33%). The time of use of the latanoprost was on the average 4.1 months. All the patients were with monoterapia with the help of timolol to 0.5% or 0.25%

They were studied a total of 11 eyes, of those which 7 (63%) of them they presented temporary decrease of the IOP one with a stocking of 8.4 mmHg (19.4%).

Based on our results we consider that he/she should take into account the treatment with alone Latanoprost as adyuvante and during a period of short time with narrow surveillance of the IOP one in patient with GCP or ocular congenital anomalies.

Key Words: Congenital Glaucoma, intraocular pressure, latanoprost 0.005%, Timolol 0.5%.



INTRODUCCION

El glaucoma congénito primario (GCP), es el más común en la infancia (5). El desarrollo incompleto de las estructuras del ángulo camerular (trabeculo disgenesia aislada) de base genética provoca una mayor resistencia al flujo de salida del humor acuoso con aumento progresivo de la presión ocular. Como consecuencia aparecen los síntomas y signos característicos de fotofobia, epifora y blefaroespasmo así como una progresiva elongación del globo ocular (buftalmos) con aumento del diametro corneal y modificaciones a nivel del nervio óptico y de la mácula.

La terminologia de los glaucomas que afectan la infancia es a menudo confusa. El término glaucomas del desarrollo refiere a aquellos asociados con anomalias del mismo presentes al nacimiento. Incluyen al GCP y a glaucomas asociados con otras anomalias oculares o sistémicas, y asociados a otras enfermedades oculares como la inflamación, rauma y tumores. Dado que no todos los casos pueden ser incluidos en sindromes específicos se han desarrollado una clasificación basada en la identificación del tipo de defecto anatómico objetivo a la exploración, esta clasificación anatómica tiene en cuenta que el desarrollo puede afectar las estructuras del trabéculo aisladamente, o estructuras en combinación con iris, córnea o ambas, produciendo una serie de glaucomas reconocidos como síndromes del clivaje de la cámara anterior o disgenesias iridocorneales considerando tres grupos de anomalias; a)periféricas, b)centrales, c) combinación de ambas. (Embriotoxón posterior, anomalía de Axenfeld, anomalia de Rieger, anomalia de Peters. Aniridia.) (1).

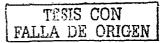
El tratamiento del glaucoma congénito no es solo regular la presión ocular, sino preservar la agudeza visual. Y evidentemente se requiere de un manejo multidisciplinario en los casos que manifiestan anomalias congénitas sistémicas.

El tratamiento del GCP es quirurgico, ya que el tratamiento médico tiene una pobre respuesta, además de los efectos secundarios de los medicamentos, así como la dificultad para la aplicación en los lactantes. Pero es de suma importancia mencionar que la medicación que se usa en el preoperatorio puede contribuir a aclarar la córnea, facilitar los exámenes preoperatorios y la cirugia. Evita daños si por algún motivo la cirugia tiene que ser postergada, o si la misma ha fracasado luego de múltiples reintervenciones (5).

Se pueden emplear betabloqueadores: timolol al 0.25% cada 12hrs. 6, inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica, y también se ha reportado en la literatura el uso de latanoprost al 0.005% este es un análogo de las prostaglandinas F2alpha (PgF2&), el cual reduce la presión intraocular (PlO) a través del incremento en el drenaje úveoescleral del humor acuoso, es uno de los más potentes y efectivos agentes hipotensores de los que se disponen actualmente para el tratamiento de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y con hipertensión ocular. Por lo que se podría considerar en el tratamiento de glaucoma pediátrico por su eficacia como monoterapia o en combinación con otros medicamentos para el glaucoma, comprobado en pacientes adultos, su dosis una vez al día, y la falta de efectos sistémicos (7), no cruza la barrera hematoencefálica disminuyendo por esto la posibilidad de efectos secundarios al sistema nervioso central, un problema particular en niños (9).

TESTS CON FALLA DE ORIGEN Pueden existir reacciones adversas tópicas asociadas con latanoprost como hiperemia conjuntival, incremento en la pigmentación del iris (8); los pacientes con parches de color café sobre un iris de fondo azul-gris, verde, o amarillo aparentemente son más susceptibles, esto es, en ojos con iris de color mixto 9. También puede ser vista la hiperpigmentación de las estructuras perioculares y de las pestañas (11), así como hipertricosis en la región del tratamiento con latanoprost (12).

Ha sido necesario retrasar el evento quirúrgico, en nuestros pacientes, por motivos tales como bajo peso al nacer, anomalías congénitas sistémicas asociadas. Por lo que se les inició terapia médica con la finalidad de disminuir la PIO durante el tiempo en el que se logra un mejor estado general del paciente y poder realizar el evento quirúrgico con un menor riesgo. Deseando con esto que durante el tiempo de espera, el cual varía en cada paciente, el daño glaucomatoso no avanzara tan rápida e intensamente que llevara al paciente pediátrico a la ceguera.



MATERIALES Y METODOS

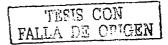
Es un estudio retrospectivo, longitudinal, y descriptivo, se revisaron expedientes de 6 pacientes pediátricos, de ambos sexos, con un total de once ojos (el ojo número doce no recibió tratamiento con latanoprost) con diagnóstico ya establecido de GCP, asociado a anomalías congénitas oculares y/o sistémicas, con contraindicación temporal de la cirugía oftalmológica, por patología sistémica, a los cuales se les administró latanoprost al 0.005% previo al evento quirúrgico. Los pacientes se captaron en la consulta externa del servicio de Oftalmología subespecialidad en Glaucoma del Hospital Reg. Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE en el periodo comprendido de Marzo 2000 a Octubre 2002. los casos la exploración se realizó bajo sedación en sala de quirofano, y se tomaron los siguientes parametros: diámetro córneal horizontal y vertical con compas de Barraquer, tonometria por indentación con tonómetro de Schiotz, con pesas de 5.5 y 10, con conversión a mmhg con la tabla de calibración y se tomó el promedio de ambas mediciones, tomándose como PIO basal la presión medida inmediatamente antes del inicio del latanoprost al 0.005% en pacientes que va previamente utilizaban timolol al 0.5%, así como fondo de ojo con oftalmoscopio directo, en los pacientes con medios ópticos transparentes. Al nervio óptico se le evaluaron su forma, color, emergencia de vasos. excavación, anillo neurorretiniano, presencia o no de atrofia peripapilar. Estas mediciones fueron realizadas siempre por el mismo explorador.

Los pacientes estaban en un rango de edad de 6 años a 3 meses, 3 del sexo femenino y 3 del sexo masculino, 2 de los casos sin enfermedad sistémica concomitante, uno con anomalías congénitas ocular asociada, uno con anomalía ocular y sistémica asociada, y dos con alteraciones sistémicas, el tiempo de uso del latanoprost 0.005% varió de 10 días a 8 meses. En todos los casos los pacientes estaban con monoterapia a base de timolol al 0.5%

o al 0.25%.

En el primer caso, se trata de un paciente fermenino de 6 años de edad con diagnóstico de glaucoma infantil con uso de timolol al 0.5% en ambos ojos. El segundo caso masculino de 8 meses de edad, con diagnóstico de GCP con uso de timolol al 0.5%, en el tercer caso masculino de 1 año de edad con diagnóstico de aniridia más glaucoma con uso de timolol al 0.25%, el cuarto caso fermenino de 7 meses de edad con diagnóstico de síndrome de Axenfeld, en ojo derecho y ojo izquierdo esclerocórnea, así como cardiopatía, y TORCH con títulos positivos para IgG a citomegalovirus y rubéola. El quinto caso se trata de un paciente masculino de 3 meses de edad con diagnóstico de GPC, más diagnóstico de hidronefrosis izquierda secundaria a estenosis ureteropiélica, y TORCH positivo con IgG para herpes, citomegalovirus, toxoplasma, y rubéola, con uso de timolol al 0.25%. El sexto caso es un paciente femenimo de 1 año de edad con diagnóstico de GCP y antecedente de TORCH con títulos positivos de IgG para citomegalovirus. Uso de timolol al 0.25%. Análisis estadistico descriptivo.

Ver Tabla 1 para características de pacientes.



RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 6 pacientes pediátricos y se estudiaron un total de 11 ojos, de los cuales 7 (63%) de ellos presentaron disminución temporal de la PIO con un media de 8.4 mmHg (19.4%). El promedio del diametro comeal horizontal fue de 11.7 mm. con un máximo de 14.5mm a un minimo de 8mm, el diámetro vertical promedio fue de 11.3mm en rangos máximo y mínimo de 16mm a 5.5 mm respectivamente, observando que el paciente con los diámetros comeales más grandes fue el paciente que no respondió al efecto hipotensor de los medicamentos, por el contrario presentó hipertensión ocular en la PIO final con respecto a la PIO basal. (caso 5) esto muy probablemente se deba a que la tonometria con Shiotz está suieta a la elasticidad y resistencia tanto de la córnea como de la esclera. En cuanto a las características del nervio óptico solo fue posible evaluarse en 8 ojos (72.7) con una excavación promedio de 6.0 dd.

No se logró asociar algún efecto secundario sistémico en ninguno de los casos, ya que las manifestaciones concomitantes estaban bien documentadas, en la gran mayoría, como parte de la enfermedad de fondo diagnosticada por los médicos de los servicios interconsultantes, cabe mencionar que el paciente 6 tiene bajo peso y frecuentemente sufre de cuadros virales de infección de vías respiratorias altas, sin que la madre nos refiera alguna otra manifestación que pudiera pensarse como efecto secundario sistémico del latanoprost 0.005%. Con respecto a los efectos secundarios tópicos, los pacientes en su totalidad presentaron aumento en el tamaño de las pestañas, no se observó hiperpigmentación peripalpebral en ninguno de los casos, no se documentó si hubo o no

cambios de hiperpigmentación en el iris.

El caso uno respondió satisfactoriamente a la administración de latanoprost 0.005% logrando una disminución de la PIO de 7mmHg(21%) y 5mmHg (14%) de su PIO basal para los ojos derecho (OD) e izquierdo (OI) respectivamente, en un periodo de 5.4semanas. El caso número 2 solo el ojo derecho disminuvó 1 mmHg (3.4%), notando

paradójicamente un incremento de la PIO en el ojo izquierdo de 10mmHg (33%).

El caso número tres se comportó muy similar con el caso número 2, ya que presentó disminución de la PIO el ojo derecho de 4.4 mmHg (17.9%) e incremento de 3.9 mmHg en el ojo izquierdo (14.7%).

El caso cuatro mostró disminución de la PIO en ambos ojos de 14.1 (37.6%) y 31,7mmhg (37.9%) para el ojo derecho e izquierdo respectivamente,, cabe mencionar que esta paciente tiene el diagnóstico de Síndrome de Axenfeld OD y esclerocórnea en ojo izquierdo el cual clínicamente se observaba en evolución a la ptisis bulbis razón por la cual muy probablemente se observa una disminución de la PIO asombrante en este oio.

El quinto caso presentó paradójicamente aumento de la PIO de 14.6 mmhg(55%) y 6.7

mmhg(15%) para el ojo derecho e izquierdo respectivamente.

El sexto caso solo se evaluó la PIO del OI que disminuyó 1.1 mmhg (4.3%) va que en el OD no se adicionó latanoprost 0.005%.



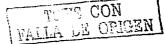
DISCUSIÓN.

El glaucoma congénito primario constituye del 50 al 70% de los glaucomas congénitos, la frecuencia en la población es de 8 cada 100,000 niños, y constituye del 0.01 al 0.07 de las enfermedades oculares, esto es importante comentar, ya que por la baja frecuencia de presentación de la enfermedad y por ser su manejo de primera elección quirúrgico, hay pocos reportes en la literatura nacional e internacional que hablen de terapia medica como manejo inicial en el GC o como hipotensor coadyuvante en el seguimiento posterior a la cirugia, especificamente del latanoprost 0.005% que es un análogo de PgF2& (Xalatan), fármaco motivo de nuestro estudio.

En este estudio se agregó. Xalatan a los pacientes previamente tratados con timolol, al 0.5% o al 0.25% y que requerían de una disminución de la PIO mientras se llevaba a cabo el evento quirirrigico que mejor correspondia a cada caso en particular tomando como PIO basal la medida en la exploración previa al inicio del latanoprost, se incluyeron 11 gios de 6 pacientes pediátricos con diagnósticos de glaucoma congénito primario, aniridia mas glaucoma y axenfeld mas esclerocómea, con un promedio de edad de 19.1 meses; encontramos que 7 ojos (63%) respondieron en promedio a las 14.1 semanas de tratamiento con una disminución promedio en la PIO de los ojos tratados de 8.4 mmHg; cabe mencionar que este efecto fue temporal va que al realizar otra exploración en el día que los pacientes tenían programada su cirugia la PIO prequirurgica estaba tan elevada como la PIO basal o incluso un poco más, este dato se obtuvo del expediente de los pacientes que tenían registrada la toma de PIO prequirúrgica, no todos los casos estaban registradas por lo que no se tomó como una variable más, así también notamos que se obtuvieron mejores resultados en el ojo derecho del paciente con respecto a su ojo izquierdo, no en todos los casos, solo en tres casos de cuatro, (75%) los últimos dos casos no se pueden comparar va que uno presentó elevación de la PIO en ambos ojos, y en el último caso solo se agregó Latanoprost al ojo izquierdo; esto se podría explicar como mala técnica para aplicar la segunda gota en el ojo izquierdo por la obvia falta de cooperación de los pacientes.

Aun existen controversias acerca del funcionamiento de Latanoprost en la población infantil y esto se ha atribuido a que las vías del flujo uvecescleral en los niños es diferente de los adultos. Observamos como efectos colaterales; tópicos: crecimiento longitudinal de las pestañas en el 100 % de los casos, no se observaron efectos secundarios sistémicos y en ningún paciente hubo necesidad de descontinuar el fármaco por intolerancia o efectos adversos serios.

Reportamos también el hecho de que I paciente en la segunda medición tuvo un incremento en la PIO sobre la basal del 55% en ojo derecho y del 15% en ojo izquierdo en este mismo paciente los diámetros comeales fueron los mayores y en la revisión de su expediente se ha visto que es el que ha tenido peor respuesta al tratamiento médico y quirúrgico, cuenta ya con trabeculotomía en ambos ojos más trabeculectomía con mitomicina en ojo izquierdo y continua con hipertensión ocular.



CONCLUSIÓN.

Hemos observado una disminución inicial, transitoria y no dependiente de dosis en la PIO con el tratamiento coadyuvante con Latanoprost que obviamente retarda la progresión del daño al nervio óptico, sin embargo, observamos un rebote en la PIO que limita el tiempo de uso del fármaco.

En cuanto a los efectos secundarios solo se observó crecimiento en las pestañas y no observamos efectos sistémicos lo que proporciona al latanoprost una ventaja sobre los otros hipotensores en el uso de pacientes con características similares a las de este estudio.

Por el momento consideramos debe tomarse en cuenta el tratamiento con Latanoprost solo como adyuvante y durante un periodo de tiempo corto con estrecha vigilancia de la PIO.



TABLA 1: PACIENTES

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	
EDAD EN MESES	72	1	12	7	3	[]	
SEXO	F	М	M	P	M	F	
DX. OCULAR	GCP	GCP	ANIRIDIA + GLAUCOMA	SINDROME AXENFELD + ESCLEROCORNEA	GCP	GCP	
ENFERMEDAD SISTEMICA CONCOMITANTE	NO	NO	NO SE DESCARTO TUMOR DE WILMS	CARDIOPATIA + TORCH POSITIVO A IgG PARA CMV Y RUBEOLA	TORCH POSITIVO A IgG PARA TOXOPLASMA RUBEOLA CMV Y HERPES CARDIOPATIA HIDRONEFROSIS	BAJO PESO AL NACER TORCH POSITIVO I _E G PARA CMV	
TIEMPO PREVIO DE USO DE TOMOLOL	5 MESES	8 MESES	7 MESES	7 MESES	6 MESES	7 MESES	
DIAMETRO CORNEALH/V	OD / OI 13/12.5 13.5/13	00 / 01 125/125 12/10	OD / OI 10/10 10/10	00 / 01 N7 8/5.5	OD / OI , 13.5/14 14/16	OD / OI 11/12 14.5/14	
NERVIO OPTICO Y EXCAVACION	0.544 / 0.544	0.564 / 3.544 N.O ALARGADO	5.544 / 6.644 PALIDO	NV / 0.7 dd PALIDO Y OBLICUO	NV / NV	NV / 0.644 PALIDO	



TABLA 2: RESULTADOS

PIO basal PIO final					empo Efectos secundarios le Tx				
	OD	01	OD	01	OD	01	Semanas	Tópicos	Sistémicos
PI	32	34	25	29	21%	14%	5.4	Aumento de pestadas	Ninguno
P2	29	30	28	40	3.4%	33% 🛈	5.3	Aumento de pestalina	Ninguno
P3	24.5	26.5	20.1	30.4	17.9%	14.7%	23	Aumento de pentalan	Ninguae
P4	81.7	81.7	23.1	50	37.690	37.90	32	Aumento de pentadas	Ninguo
P5	26.2	40.2	40.8	46.9	55%	15%	10.2	Aumento de pestañas	Ninguao
P6	30	25.5	No inicio Xulotan	24.4	Ne valerada	4.3%	9.1	Aumento de pestañ sa	Ningune



BIBLIOGRAFIA

- George o. Waring III, M.D., M Rodrigues: Anterior Chamber Cleavage Syndrome. A stepladder classification.. Survey Of Opht. Vol. 20: 3-27, 1975.
 Lee M. Burian, M.D. Alson Braley: A New Concept of the Development of the Anterior Chamber Angle. Arch. Of Opht. Vol. 53 pag. 783-797, 1955.
- 3.- Lee M. Burian M.D., Alson Braley: The Anterior Border Ring of Schwalbe and the Pectinate Ligament, Arch Of Opht. Vol 53 pag. 799-806, 1955.
- 4.- Jack J. Kanski, MD. Oftalmologia clinica. Edicion No. 4 2000.
- 5.- Paulo De Arruda Mello , MD., Principios Generales Diagnóstico y Tratamiento Edición 1era, 1999.
- 6.- Zimmerman Tj, Kooner HS, Morgan KS: Safewty and efficacy Of timolol in pediatric glaucoma. Surv. Ophthalmol 1983;28:262.
- 7.- Laura B. Enyedi, MD, and Sharon F. Freedman, MD. Latanoprost for the Tratment of Pedriatic Glaucoma. Surv Ophthalmol 47 Suppl 1 29-32, 2002. 8.- Jonatan A. Rowe, MD. G. Hattenhauer, MD and Herman MD. Adverse Side Effects Asociated With Latanoprost. American Journal of Ophthalmology. Vol. 124 No. 5 683-685, 1997.
- 9.- Sandra M. Brown, MD. Increased Iris Pigment in a Child Due to Latanoprost. Arch Ophthalmol. Vol. 116, pag: 1683-1684. Dic 1998.
- Ramesh S. Ayyala, MD Denise A. Cruz, MD, Cols. Cystoid Macular Edema Associated With Latanoprost in Aphakic and Pseudophakic Eyes. Am J Ophthalmol Vol. 126: 602-604 Oct 1998.
- 11.-Martin Wand, MD. Latanoprost and Hyperpigmentation of Eyelashes. Arch Ophthalmol Vol. 115 pag.: 1206-1208. Sep 1997.
- 12.- Murray A. Johnstone, MD. Hypertrichosis and Increased Pigmentation of Eyelashes and Adjancent Hair in the Region of the 1psilateral Eyelids of Patients Treated With Unilateral Topical Latanoprost Am J Opthalmol. Vol. 124, No 4 pag: 544-547. Oct. 1997.
- 13.- Enyedi LB, Freedman SF, Buckley EG: The effectiveness of Latanoprost for the Treatment Of Pedriatic Glaucoma . J AAPOS 3: 33-9, 1999.
- 14.- Chales B. Yang, MD, Sharon F. Freedman, MD, Buckley. Use of the Latanoprost in the Treatment of Glaucoma Associated With Sturge-Webwer Syndrome. Am J Ophthalmol. Vol. 126:600-602, oct 1998.

TESIS CON FALLA DE CRIGEN