

11234



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LEVODOPA CARBIDOPA
OCCLUSION COMPLETA CONTRA PLACEBO OCCLUSION
COMPLETA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON AMBLOPIA.**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN
ESPECIALIDAD EN OPTALMOLOGIA
P R E S E N T A :
NELLY NOHEMI GARCIA LOPEZ**

0351281

**ASESORES: DRA. LAURA ELENA CAMPOS CAMPOS
DRA. AMALIA ESPARZA GARCIA.**



IMSS

MEXICO, D. F.

SEPT. 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

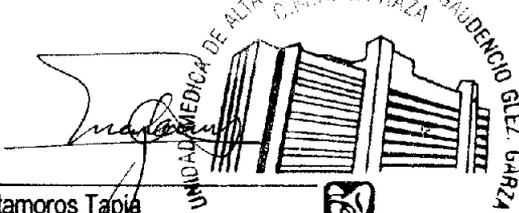
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

TITULO

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LEVODOPA-CARBIDOPA OCLUSIÓN COMPLETA CONTRA
PLACEBO OCLUSIÓN COMPLETA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON AMBLIOPIA.



Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de Educación e Investigación



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION

Dr. Eduard Artúr Muhl Garza
Profesor titular de la especialidad de Oftalmología

Dra. Laura Elena Campos Campos
Médico de Base del Servicio de Oftalmología

Dra. Amalia Esparza García
Médico de Base del Servicio de Infectología Pediátrica



AGRADECIMIENTOS:

Doy gracias a Dios que me ha permitido disfrutar de salud para concluir mi especialidad, agradezco a mis padres por haber formado una persona constante, por apoyarme en mis decisiones y respetarlas.

A mi esposo, por apoyarme de manera incondicional, alentarme a seguir mis sueños, respetarme y creer en mí como persona y como profesionalista, gracias eres lo mejor que me ha pasado.

A mi hijo que es el sol que ilumina mi sendero.

Gracias al equipo de laboratorio que aportaron su colaboración en este protocolo de investigación y a quienes reconocemos su esfuerzo.

QFB Olga Orozco Verastegui
Jefe de Sección de Bioquímica del HCMN La Raza

QBP Ramón Eduardo Lozano Morales
Adscrito a la Sección de Bioquímica Clínica HCMN La Raza

Agradecemos la colaboración del Dr. Jaime Ruiz del Departamento de Neurología Pediátrica.
Hospital Dr. Gaudencio González Garza CMNLR IMSS

RESUMEN

El tratamiento de levodopa/carbidopa oclusión es una alternativa en pacientes ambliopes con falla al tratamiento de oclusión o penalización. La levodopa/carbidopa en ambliopía es segura y tiene la capacidad de modificar la plasticidad del sistema visual., levodopa/carbidopa a dosis de 3mg/ kg. / día sin oclusión mejora la agudeza visual en 1 a 2 líneas, sin embargo existe la interrogante de cuanto mejora si se asocia a oclusión completa.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la eficacia del tratamiento con levodopa/carbidopa más oclusión completa comparado contra placebo más oclusión completa en pacientes pediátricos con ambliopía, y evaluar la respuesta en los diferentes grados de ambliopía y falla al tratamiento de oclusión y penalización óptica.

TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico, longitudinal, prospectivo, doble ciego y aleatorizado.

MATERIAL Y METODOS. Se identificaron en la consulta externa de oftalmología del Hospital Gaudencio González Garza del C.M.N.L.R. pacientes de 2-15 años con diagnóstico de ambliopía estrábica, anisométrica y ametropías. Con o sin falla al tratamiento de oclusión y penalización óptica que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron con enfermedades oftalmológicas y enfermedades sistémicas, hipersensibilidad a levodopa/carbidopa, ingesta de vitamina B₆, fenotiacidas o sometidos a una dieta hiperprotéica. Se eliminaron los que no acudieron a alguna de las citas, presentaron efectos secundarios o la administración del medicamento fue irregular. Se efectuó historia clínica, examen neurológico, oftalmológico y estudios de laboratorio. La profundidad de la ambliopía se evaluó mediante la clasificación propuesta por expertos en estrabismo El tratamiento se asignó por muestreo sistemático y doble ciego. Recibieron 3.mg de levodopa y 0.3mg de carbidopa/Kg. / día. v. o. durante 5 semanas y oclusión total en el ojo fijador por medio de parche. La capacidad visual se registro las semanas 1-3- 5 registrando cuantas líneas mejoró.

RESULTADOS: De 46 pacientes se eliminaron 9, la muestra incluyó 37 pacientes. El rango de edad fue 2-15 años, X 5.7 y DS \pm 2.3, se clasificaron en grupos de 2-7 años y 8-15 años. Ingresaron 16/37 (43%) pacientes masculinos y 21/37 (57%) femeninos; por el tipo de ambliopía 35/37(95%) pacientes con ambliopía estrábica, 2/37 (5%) ametrópica y ninguno con anisométrica. De 62 ojos ambliopes, 12 con afectación monocular (19.3%) y en 50 fue bilateral (80.6%). Recibieron 33 ojos levodopa/carbidopa oclusión y 29 ojos placebo oclusión. De 31 ojos manejados con levodopa/carbidopa, en el grupo de 2-7 años de edad, 11 alcanzaron la visión normal, 17 ojos pasaron al tipo I, 3 se quedaron en el tipo II y ningún ojo permaneció en el tipo III; de 18 ojos con placebo, solo un ojo obtuvo la visión normal, 9 ojos cambiaron al tipo I, 2 quedaron en el tipo II y de los 6 ojos del tipo III no sufrieron ningún cambio. El grupo de 8-15 años tratados con levodopa/carbidopa hubo 2 ojos, cambiando solo un ojo del tipo III al tipo II; con placebo un ojo alcanzo la visión normal, en tipo I fueron 8 ojos, se registraron en el tipo II y III un ojo. El grupo de 2-7 años manejados con levodopa/carbidopa 24 ojos alcanzaron buena mejoría, regular en 3 y en 4 fue mala; en placebo 15 ojos con buena mejoría, regular 4 y mala en 8 ojos; en el grupo de 8-15 años, de 2 ojos tratados con levodopa solo un ojo mostró buena recuperación, y con placebo fue buena en 3, regular en 2 y mala en 6 ojos; con mejoría significativa a favor de levodopa/carbidopa+oclusión P.019 Por ganancia de líneas de visión en levodopa/carbidopa+oclusión ningún avance hubo en 4 ojos, una línea en 3 ojos, dos líneas en 5 ojos, 3 líneas en 8 ojos, cuatro líneas en 4 ojos y cinco líneas en 6 ojos. Los ojos de placebo+oclusión: ausencia de mejoría en 15 ojos, ganancia de una línea en 6 ojos, dos ojos avanzaron 2 líneas, 3 ojos tres líneas, cuatro líneas un ojo y cinco líneas en 2 ojos. En el análisis de la ganancia en líneas de visión de los ojos con afectación binocular, de 22 ojos con placebo mejoraron 12, ninguna ganancia tuvieron 10 ojos, y de 28 ojos que recibieron levodopa/carbidopa la mayoría mejoraron 24/28 P 0.033. De 33 ojos tratados con levodopa/carbidopa+oclusión, 5 pacientes con ambliopía monocular alcanzaron el 100% de mejoría, el rango de mejoría fue 2-6 líneas, con placebo hubo 7 y solo 2 (28%) pacientes mejoraron y el avance de líneas fue de 4-5 líneas.

CONCLUSIONES: La edad no influyo en la respuesta al tratamiento, el pronostico de la ambliopía monocular fue mejor cuando se manejo con levodopa/carbidopa+oclusión a diferencia de los pacientes con afectación binocular. El menor porcentaje de mejoría en la ambliopía binocular probablemente se debe a la oclusión del ojo menos ambliope, por lo que en este tipo de pacientes podría ser una buena alternativa la administración de levodopa/carbidopa sin oclusión. Fue mayor la ganancia de líneas de visión y mayor el número de ojos que mejoraron con levodopa/carbidopa+oclusión lo que apoya que es un tratamiento eficaz por lo que parece ser superior al tratamiento de oclusión.

INDICE

Página	No.
1. Resumen	4
2. Marco teórico	6
3. Justificación	12
4. Planteamiento del problema	13
5. Objetivos	13
6. Hipótesis	13
7. Material y métodos	13
8. Tipo de estudio	13
9. Universo de estudio y muestra	13
10. Criterios de inclusión	14
11. Criterios de No inclusión	14
12. Criterios de Exclusión	14
13. Variables	15
14. Análisis estadísticos	23
15. Metodología	23
16. Aspectos éticos	23
17. Recursos financieros	23
18. Resultados	24
19. Discusión	27
20. Conclusiones	28
21. Anexos	29
22. Gráficas	35
23. Bibliografía	43

Marco Teórico.

La ambliopía se define como la condición que disminuye la agudeza visual en ausencia de anomalías estructurales o patológicas, que puede ser unilateral o bilateral, con afectación en la visión central y repercusión en la discriminación de las formas; desafortunadamente es frecuente que la detección en los menores de 6 años de edad sea tardía. (1)

Durante el desarrollo visual normal, el cerebro, para aprender a ver recibe de forma simultánea imágenes focalizadas y claras de ambos ojos. Cualquier factor que interfiera en el proceso de aprendizaje visual del cerebro, provocará una reducción en la visión y de acuerdo a la precocidad, intensidad y duración del factor, la alteración puede ser menor, mayor y llegar a provocar ceguera.

El desarrollo de la agudeza visual inicia con la estimulación de la luz sobre la retina, estímulo que al pasar a las vías visuales, favorece la maduración del sistema visual; la agudeza visual al año de edad es de 20-40 y a los 6-7 años alcanza la visión normal del adulto 20-20. (2)

En el niño, el cerebro ignora las imágenes de un ojo mal alineado o con visión borrosa, por lo que se produce supresión de las imágenes y no causa visión doble. La supresión constituye la forma más grave de ambliopía y conlleva a la interrupción de la fusión en la visión y pérdida de la estereopsis, siendo mejor el pronóstico de la ambliopía cuando es leve.

La mayor plasticidad sensorial se produce en los primeros años de vida y disminuye progresivamente entre los 6-7 años edad, momento en que se alcanza la madurez visual; siendo de suma importancia el examen visual, ya que nos informa si esta presente la ambliopía, el grado de afectación y pronóstico, debido a que son mayores las probabilidades de éxito, si el diagnóstico y tratamiento es temprano (3)

En la fisiología de la ambliopía los fotorreceptores son responsables de la agudeza visual; los conos funcionan con niveles altos de iluminación, la densidad de los conos es mayor en la fóvea y menor en la periferia de la retina. La dopamina es un importante neurotransmisor, presente en la retina de las células amacrinias, plexiformes y en el sistema nervioso central (SNC). Por acción de los receptores D1 y D2 de la retina, la dopamina participa en las propiedades receptoras de las neuronas de la retina, en las uniones de las células horizontales mediante movimientos adaptativos a la luz entre conos y bastones, y en el proceso de información al cerebro. La participación de la dopamina en la ambliopía se demostró, al identificar una concentración deficiente de dopamina en animales ambliopes. (4)

La levodopa es un precursor de la dopamina. La carbidopa es un inhibidor de la descarboxilación periférica que previene la destrucción de la levodopa en sitios periféricos y favorece el paso hacia la barrera hematoencefálica. La concentración de la dopamina es mayor en

el SNC, y a nivel del sistema nigroestriado; actúa como modulador en el cerebro medio y del locus ceruleus, y su deficiencia ocasiona varias enfermedades. Los estímulos lumínicos fotópicos liberan dopamina y estimulan a las células horizontales, creando un campo receptivo; la sinapsis de las células horizontales en la retina depende de la inervación dopaminérgica con las células plexiformes y bipolares, que amplifican los campos receptivos.

El sitio exacto de acción de la dopamina en la ambliopía no se conoce, pero se sabe que la disminución de la dopamina en el hombre produce efectos en la sensibilidad al contraste, propia de una baja iluminación y en modelos animales la disminución de dopamina se asoció con la presencia de campos receptivos anormales. (4)

La prevalencia de la ambliopía es difícil de evaluar y se ha estimado un promedio en niños sanos de 1-3.5% y en niños portadores de algún problema oftalmológico de 4-5.3%. (3)

Existen varias clasificaciones de la ambliopía:

Por presentación clínica:

- Ambliopía estrábica.
- Ambliopía anisométrica.
- Ambliopía ametrópica.
- Ambliopía nistágmica.
- Ambliopía por privación de las formas.
- Ambliopía por microestrabismo. (5)

La evaluación de la agudeza visual de pacientes ambliopes por clasificaciones ya conocidas tienen dificultades en la medición, porque no califican con líneas de visión, y existe el riesgo de eliminar pacientes ambliopes con fijación central estable de 20/20 a 20/200 que son considerados normales y no candidatos a tratamiento.

Lo que dio por resultado la utilización de la siguiente clasificación que ha sido validada por expertos de estrabismo.

Niños de 2 a 3 años:

TIPO I: 20/50 a 20/60

TIPO II: mayor 20/60 a 20/100

TIPO III: mayor de 20/100

Niños mayores de 4 años:

TIPO I: 20/40 a 20/60

TIPO II: Mayor de 20/60 a 20/100

TIPO III: Mayor de 20/100

Clasificación de la agudeza visual

Edad	Agudeza visual (6)
1	20/50
2	20/48
3	20/40
4	20/40 – 20/30
5	20/30 – 20/25
6	20/20

El tipo de ambliopía más frecuente es por estrabismo, donde existe desviación del eje visual o visión cruzada. La forma primaria conduce a la ambliopía por supresión, no dependiente del ángulo del estrabismo con pérdida de la fusión y de la visión binocular que resulta en un aspecto estético desfavorable. Cuando los ojos están perfectamente alineados decimos que existe ortoforia. Una foría es la tendencia de los ojos para desviarse (alejarse) del alineamiento perfecto, la ausencia de control produce diplopía en adultos y supresión en niños. La tropía es la desviación ocular manifiesta, no controlada, fija, no modificable. (2)

Entre los defectos de refracción de la ambliopía esta la anisometropía, que se produce por una diferencia significativa en la capacidad refractiva de un ojo en comparación con el otro, que da por resultado una imagen borrosa. Otro tipo es la ambliopía por ametropía alta bilateral, cuyo defecto óptico es secundario a un error de refracción, como el astigmatismo, miopía e hipermetropía. (2)

El tratamiento en la ambliopía consiste en oclusión total, mediante la aplicación de un parche, que ocluye por completo el ojo fijador y se lleva de la siguiente manera (2):

- A los 8 meses de edad: oclusión por 3 días por uno de descanso
- De 1-2 años de edad: oclusión de 4 días por uno de descanso
- De 2-4 años de edad: oclusión de 8 días por uno de descanso
- Niños mayores de 5 años: oclusión de 15 días por uno de descanso

Y en pacientes con ambliopía bilateral más acentuada de un ojo, se utilizará el parche en el ojo que tiene mejor visión de la siguiente manera:

- De 2 a 4 años oclusión de 4 días por uno de descanso.
- En mayores de 5 años de edad oclusión de 7 días por uno de descanso.

La oclusión más la corrección óptica mejoran la agudeza visual en 69% de las ambliopías ametrópicas y anisométricas. (7) La oclusión en pacientes pediátricos es difícil, pero si el tratamiento se cumple, existe una rápida mejoría de la agudeza visual, y una vez recuperada, es necesario continuar con oclusión alterna, lo cual no es perjudicial para el ojo dominante. (8)

Epelbaum y col. reportaron la eficacia del tratamiento de oclusión en la ambliopía estrábica, en niños mayores de 2 años y la respuesta al tratamiento declina conforme avanza la edad, siendo nula a los 12 años de edad.

Los factores que influyen en la evolución del estrabismo son la edad de inicio y duración del mismo. Más del 80% de los pacientes de Worths con tratamiento temprano alcanzaron una agudeza visual de 20/20, independientemente de la edad y los resultados de la agudeza visual fueron pobres en los pacientes que recibieron el tratamiento tardío. Kupfer en un estudio que incluyó 7 pacientes adultos con ambliopía, hubo una dramática mejoría de la agudeza visual, de percibir solo movimientos de mano a 20/25 en 4 semanas, lo que sugirió que no hay un límite de edad claro para la recuperación de la agudeza visual. (9)

Otra forma de tratamiento es la penalización óptica, procedimiento que mediante anisometrías artificiales, favorece al ojo ambliope y permite en el ojo sano una corrección inexacta de manera intencionada que puede asociarse o no, a una visión borrosa por la instalación de atropina. En la penalización de cerca el ojo fijador se penaliza mediante la instalación de atropina, mientras que el ojo ambliope es favorecido de cerca de través de una sobre corrección, este tipo de tratamiento es insuficiente en ambliopías profundas y moderadas; y tiene como desventaja la dificultad que existe para su aplicación en niños de 3-4 años de edad, en la actualidad se utiliza solo como post-tratamiento de la ambliopía. En la penalización de lejos el ojo fijador se penaliza a través de una mayor corrección, que corrige al ojo ambliope a la normalidad y causa afectación en la visión lejana. En las penalizaciones farmacológicas se penaliza al ojo fijador para la visión de cerca, mediante instalaciones de ciclopléjicos que bloquean la acomodación. (1)

En el tratamiento de la ambliopía estrábica se han utilizado mióticos en combinación con atropina, pero el parche oclusivo permanece como tratamiento principal del ojo fijador. (10)

Recientes publicaciones han utilizado otra modalidad de tratamiento: levodopa y carbidopa, con buenos resultados, la Dra. Gottlob evaluó la participación de los procesos dopaminérgicos en pacientes ambliopes, tras la administración de una dosis de levodopa, y observó, un incremento significativo de la sensibilidad al contraste, disminución del tamaño del escotoma, con mejoría del electroretinograma y potenciales evocados visuales. La administración de levodopa a dosis altas en niños y adultos fue bien tolerada y solo dos adultos presentaron náuseas y vómito. Dosis de levodopa a 3mg/kg/día mejoraron al 100% de los pacientes y al 81% con dosis de 2mg/kg/día; en el grupo placebo ninguna mejoría se presentó, y ningún grupo recibió oclusión (4). Dosis bajas reducen o eliminan reacciones adversas. La vida plasmática de la levodopa y carbidopa es de 1.5 horas. La levodopa se absorbe rápido a través del tracto gastrointestinal y es metabolizada en dopamina, epinefrina y norepinefrina, una tercera parte se elimina por la orina. (11) Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes en glaucoma de ángulo estrecho y melanoma maligno. Las reacciones adversas son debidas a la acción neurofarmacológica central de la dopamina, y causa discinesias, movimientos coreicos, distónicos, contracciones musculares y blefaroespasma, otros efectos colaterales son trastornos mentales y náuseas; estos efectos se controlan al disminuir la dosis; las fenotiacinas y butirofenonas reducen los efectos terapéuticos de levodopa, y la fenitoína y papaverina los anulan. La carbidopa a dosis de 120mg/kg/día en ratones y conejos no fue teratogénica. En adultos la dosis recomendada es de 3mg/kg de carbidopa y 30mg/kg de levodopa. (11)

Se han realizado múltiples estudios sobre la utilización de levodopa en el tratamiento de ambliopía y la mayor parte de los autores apoyan la eficacia del medicamento y los casi nulos efectos colaterales, actualmente existe controversia en cuanto a la dosis y el tiempo que se debe de mantener en el paciente para obtener un efecto más duradero. Mohan utilizó la levodopa en combinación con carbidopa y observó una mejoría de la agudeza visual en el 74% y su efecto persistió en el 50% de los pacientes al año de tratamiento, pero al agregar oclusión por tiempo completo la agudeza visual se mantuvo (2).

En primates y en humanos existe evidencia que los efectos neuronales del estrabismo y de las anisometropías se expresan en la corteza cerebral y no afectan la retina o el cuerpo geniculado. En los animales en los que se ha inducido estrabismo unilateral se ha observado un menor número de neuronas en el ojo afectado, apoyando la participación de neurotransmisores en la plasticidad neuronal, proponiendo a la levodopa como tratamiento de la ambliopía, tratamiento que ha sido administrado en niños y adultos con buenos resultados a corto plazo. (9) En otro estudio se utilizó levodopa más oclusión versus placebo más oclusión encontrando en el primer grupo cambios en la sensibilidad al contraste, indicando que estos medicamentos tienen la capacidad de modificar la plasticidad del sistema visual. (13) Procyanoy utilizó diferentes dosis de levodopa 5, 10 y 20 mg más oclusión del ojo dominante por 3 horas encontrando una mejoría del 60% en dosis de 5mg, 40% con 10mg y 68.2% con dosis de 20 mg y concluyó que dosis elevadas de levodopa causan una mayor mejoría en la agudeza visual. (14) A dosis de 0.48/0.12 mg/kg de levodopa/carbidopa fue bien tolerada, con mínimos efectos colaterales y causó mejoría en la

agudeza visual, y en la sensibilidad al contraste por 6 semanas en ojos ambliopes de niños mayores de 6 años y adultos que no mejoraron la agudeza visual con el tratamiento de oclusión o penalización. (10) Leguire y col. evaluaron la eficacia y la tolerancia a dosis bajas de levodopa/carbidopa combinada con oclusión con mejoría de la agudeza visual. Se comprobó que a mayor dosis de levodopa/carbidopa fueron mejores los resultados en la agudeza visual. (15) Este mismo investigador en un estudio aleatorizado en niños con ambliopía, comparó los efectos de levodopa/carbidopa con y sin oclusión por tiempo incompleto. Demostrando que la combinación de levodopa/carbidopa y oclusión es más eficaz para mejorar la agudeza visual en niños que la utilización sola de levodopa /carbidopa en la ambliopía. (16)

Otro estudio en 94 pacientes ambliopes a quienes se les realizó tratamiento de oclusión fueron analizados 6.4 años después de la interrupción del tratamiento, y al final del tratamiento de oclusión la mejoría de la agudeza visual fue de 45%. (17)

JUSTIFICACIÓN:

La ambliopía es la causa más común de pérdida de la visión en los países desarrollados y se produce de un 1-4% de la población general y el estrabismo afecta aproximadamente al 4% de los niños menores de 6 años, de los cuales el 30-50% desarrollan ambliopía. El conjunto de estrabismo y ambliopía se detecta en el 5% de la población y se calcula que el 20% de los niños padecen defectos de refracción.

El tratamiento de la ambliopía ha tenido poco éxito, debido al escaso conocimiento y a la poca difusión del padecimiento por el personal de salud, es común que la detección y derivación al oftalmólogo sea tardía, por lo que es de gran importancia el diagnóstico precoz, para la corrección total o parcial y prevención de la ceguera permanente. El tratamiento consiste en oclusión total o penalización óptica, procedimientos con una eficacia de 69 a 76% respectivamente, pero el éxito del tratamiento está relacionado con el grado de afectación y la edad del paciente al momento del diagnóstico.

El tratamiento de levodopa/carbidopa- oclusión en ambliopía se ha utilizado con buenos resultados a corto plazo; además de que tiene la capacidad de modificar la plasticidad del sistema visual, es seguro y constituyen una alternativa de tratamiento en niños mayores de 6 años y adultos que no mejoraron la agudeza visual con el tratamiento de oclusión o penalización.

En ninguno de los estudios realizados con levodopa/carbidopa la oclusión fue completa; diferentes dosis se han utilizado y la mayor eficacia es con dosis de 3mg/kg/día de levodopa, donde se alcanzó una mejoría de 1 a 2 líneas de la agudeza visual en el 100% de los pacientes sin el uso de oclusión (4), lo que nos ha creado la interrogante de cuantas líneas mejoran si se asocia con oclusión completa.

En el servicio de oftalmología del Hospital Gaudencio González Garza los pacientes pediátricos con diagnóstico de ambliopía son manejados con oclusión y penalizaciones ópticas. El manejo es difícil en pacientes pediátricos, por la falta de tolerancia a la oclusión al no tolerar la oclusión o por razones culturales por parte de los padres hay abandono del tratamiento. Una mejoría de de visión de una línea que pudiera ser relevante para el médico, lograda al cabo de varias semanas pudiera no serlo para el paciente, los padres y los demás familiares que llevaron a cabo el tratamiento de oclusión. El esperado desgaste de los familiares y del médico con el tratamiento de oclusión para la ambliopía lleva muchas veces a que ni siquiera se recomiende, con la pérdida de la oportunidad de mejoría de la visión. La administración de levodopa y oclusión completa por un período corto, parece muy prometedora ya que aún sin la oclusión mejoran el 100% 1 o 2 líneas, al agregar la oclusión al tratamiento, esperamos obtener un efecto sumatorio en cuanto a líneas de visión. Una mejoría que pudiese ser llamativa para el paciente y para la familia del paciente, beneficiaría en motivar a los encargados de la oclusión y administración de medicamentos en continuar el tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Es más eficaz el tratamiento de levodopa/carbidopa oclusión completa contra placebo oclusión completa en ambliopía en pacientes pediátricos?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia del tratamiento con levodopa/carbidopa más oclusión completa comparado contra placebo más oclusión completa en pacientes pediátricos con ambliopía.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Cuantificar la mejoría de la agudeza visual con el tratamiento de levodopa/carbidopa más oclusión completa contra placebo oclusión completa en la ambliopía estrábica, anisométrica y ametropías en pacientes pediátricos de 2-15 años.

Evaluar la respuesta al tratamiento de levodopa/carbidopa más oclusión completa comparado contra placebo más oclusión completa en pacientes pediátricos con diferentes grados de ambliopía, y con falla al tratamiento de oclusión o penalización óptica.

HIPÓTESIS GENERAL:

El tratamiento de levodopa/carbidopa y oclusión completa es más eficaz en mejorar la agudeza visual comparado con el tratamiento de placebo más oclusión completa, en pacientes pediátricos con ambliopía.

MATERIAL Y MÉTODOS:

LUGAR DONDE SE EFECTUARÁ EL ESTUDIO.

Se llevará a cabo en la consulta externa de oftalmología del Hospital Gaudencio González Garza del CMNLR.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes pediátricos de 2 a 15 años de edad con diagnóstico de ambliopía, atendidos en la consulta externa de oftalmología.

DISEÑO METODOLOGICO.

Ensayo clínico, longitudinal, prospectivo, doble ciego y aleatorizado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes pediátricos de 2-15 años
- Diagnóstico de ambliopía estrábica, anisométrica y ametropías.
- Con o sin falla al tratamiento de oclusión o penalización óptica.
- Que acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Enfermedades de segmento anterior.
- Enfermedades de retina.
- Enfermedades de la vía visual o glaucoma de ángulo estrecho.
- Enfermedad cardiovascular, pulmonar, asma, enfermedades renales, hepáticas, endocrinas, gastrointestinales y problemas psiquiátricos.
- Hipersensibilidad a levodopa/carbidopa.
- Consumo de vitamina B6, fenotiacidas o con una dieta hiperprotéica.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Que no acuda a 1 cita.
- Administración irregular del medicamento.
- Aparición de efectos secundarios al medicamento.

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

1. TRATAMIENTO PARA LA AMBLIOPÍA.

1. a TRATAMIENTO DE LEVODOPA-CARBIDOPA OCLUSION COMPLETA:

Definición conceptual:

La levodopa es precursor de la dopamina. La carbidopa es un inhibidor de la descarboxilasa periférica que previene la destrucción de levodopa en sitios periféricos y permite que cruce la barrera hematoencefálica, se ha propuesto que actúa directamente en la retina a través de interacciones con GABA, glutamato, acetilcolina y serotonina, que causa cambios en la plasticidad visual cortical. (4) El tratamiento de oclusión total mediante la colocación de un parche en el ojo fijador, lleva a la corrección óptica al ojo ambliope

Definición operacional:

Se administraron 3.00mg/kg./día de levodopa y de carbidopa 0.3mg/Kg./día por vía oral durante 5 semanas consecutivas.

Presentación; tabletas de 25mg de carbidopa y 250mg de levodopa.

El tratamiento de oclusión total se efectuó de la siguiente manera:

- De 2-4 años de edad oclusión de 8 días por uno de descanso
- En mayores de 5 años de edad oclusión de 15 días por uno de descanso.

En pacientes con ambliopía bilateral más acentuada de un ojo, se utilizó parche en el ojo que tenía mejor visión de la siguiente manera:

- De 2-4 años de edad se utilizaron 4 días de oclusión por uno de descanso.
- Niños mayores de 5 años se utilizaron 7 días de oclusión por uno de descanso.

Indicadores: levodopa/ carbidopa más oclusión

Escala de medición: Cualitativa nominal.

1.b. TRATAMIENTO DE PLACEBO MÁS OCLUSIÓN COMPLETA:

Definición conceptual.

Sustancia inactiva como por ejemplo suero salino, agua destilada, sacarosa o una dosis inferior a la eficaz de un medicamento necesario. Se utiliza en estudios farmacológicos experimentales para comparar sus efectos con los del fármaco que se está estudiando.

El placebo se preparó con la misma presentación que el tratamiento de levodopa/carbidopa, y se indicó por vía oral durante cinco semanas.

El tratamiento de oclusión total mediante la colocación de un parche en el ojo fijador, lleva a la corrección óptica al ojo ambliope

El tratamiento de oclusión total se efectuó de la siguiente manera:

- De 2-4 años de edad oclusión de 8 días por uno de descanso
- En mayores de 5 años de edad oclusión de 15 días por uno de descanso.

En pacientes con ambliopía bilateral más acentuada de un ojo, se utilizó parche en el ojo que tenía mejor visión de la siguiente manera:

- De 2-4 años de edad se utilizaron 4 días de oclusión por uno de descanso.
- Niños mayores de 5 años se utilizaron 7 días de oclusión por uno de descanso.

Indicadores: Sobres de contenido de sacarosa, más oclusión

Escala de medición: Cualitativa nominal.

VARIABLE DEPENDIENTE.

2. EFICACIA: SERA EVALUADA CON LA MEJORÍA DE LA AGUDEZA VISUAL.

Definición conceptual:

Capacidad de respuesta favorable para mejorar la agudeza visual, que es evaluada mediante la expresión numérica del sentido de las formas, y corresponde a la percepción del objeto más pequeño por el ángulo subtendido de la retina. Se acepta que existe mejoría de la agudeza visual en la ambliopía cuando la mejoría es de una línea o cuando pasa de una tipo III a una tipo II de acuerdo a la clasificación propuesta por los expertos en ambliopía.

Definición operacional:

Para la evaluación de la agudeza visual, se dispuso de la Carta de Snellen, E. de Albin, y el monitor de figuras (anexo 1). Para el examen visual se utilizó el método diagnóstico de acuerdo a la edad del paciente pediátrico, y se determinó la agudeza visual por la edad, una vez que se dispuso de los resultados del examen, el paciente fue incluido en alguna de las clasificaciones propuestas por los expertos, para determinar a cuanto correspondía el déficit visual. La mejoría de la agudeza visual se valoró por medio de líneas de visión. (Anexo 1)

Indicadores:

Carta de Snellen para niños de 6-15 años de edad que sepan leer el abecedario.

Carta de E. De Albin para niños de 4-5 años.

Monitor de televisión se utilizará en niños de 2-4 años.

Escala de medición:

Buena: Mejoría de la agudeza visual de 2 o más líneas.

Moderada: Mejoría de la agudeza visual de 1 línea.

Mala: Menos de una línea de mejoría o ninguna.

Categoría ordinal.

VARIABLES DE RELEVANCIA**EDAD:****Definición conceptual:**

Es el período de tiempo que ha pasado desde el nacimiento, como la edad del niño que se expresa en horas, días o meses, y la edad de jóvenes y adultos que se expresa en años.

Definición operacional: Se tomará en cuenta la edad del paciente realizando una subdivisión en dos grupos por edad debido a que a menor edad es mejor el pronóstico por presentar mayor plasticidad visual.

- De 2-7 años de edad.
- De 8-15 años de edad.

Indicadores: años

Escala de medición: Cuantitativa

GRADO DE AFECTACIÓN DE LA AMBLIOPIA

Definición conceptual:

La ambliopía se define como la condición que disminuye la agudeza visual en ausencia de anomalías estructurales o patológicas, que puede ser unilateral o bilateral, con afectación en la visión central y repercusión en la discriminación de las formas (1)

Definición operacional.

En este estudio para valorar el grado de afectación se utilizó la clasificación de ambliopía que divide en 2 grupos a los pacientes:

- I. De 2 a 3 años:
 - Tipo I con visión de 20/50 a 20/60
 - Tipo II de 20/60 a 20/100
 - Tipo III mayor de 20/100
- II. En mayores de 4 años:
 - Tipo I de 20/40 a 20/60 y el resto igual.

Indicadores:

Carta de Snellen para niños de 6-15 años de edad que sepan leer el abecedario.

Carta de E. De alvini para niños de 4-5 años.

Monitor de televisión se utilizará en niños de 2-4 años.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se incluyeron pacientes de 2-15 años de edad con diagnóstico de ambliopía estrábica, anisométrica y ametropías, de la consulta externa de oftalmología del HGCMLR y cumplieron con los criterios de inclusión. Una vez que se dispuso de la autorización por escrito de los padres o responsables legales del paciente se les practicó el examen de la vista con el procedimiento de acuerdo con la edad del paciente (anexo 1). Posteriormente se procedió a realizar la historia clínica, estudio oftalmológico completo, revisión por neuropediatría (anexo 2), y se solicitaron estudios de BH, QS, y EGO con el objeto de descartar alguna otra enfermedad asociada. Los pacientes que solo se les detectó ambliopía fueron incluidos. El médico tesista determinó la profundidad de la ambliopía al inicio del estudio por medio de un examen de la agudeza visual, para integrarlo a la clasificación propuesta por expertos en ambliopía.

I. De 2 a 3 años:

- Tipo I con visión de 20/50 a 20/60
- Tipo II de 20/60 a 20/100
- Tipo III mayor de 20/100

II. En mayores de 4 años:

- Tipo I de 20/40 a 20/60
- Tipo II de 20/60 a 20/100
- Tipo III mayor de 20/100

Asignación del tratamiento.

La asignación del tratamiento se realizó mediante muestreo sistemático (anexo3), y se efectuó por alguno de los colaboradores del estudio.

Cegamiento.

Para el enmascaramiento se mandaron a preparar sobres de 50mg con levodopa/carbidopa y placebo respectivamente, ambas sustancias tienen aspecto blanco y fueron colocadas dentro de sobres azules para que su presentación fuera la misma, uno de los miembros del estudio, calificó los sobres y su contenido y la información del cegamiento conoció al término del estudio.

Aplicación de la maniobra.

Se indicó 3 mg de levodopa y 0.3mg de carbidopa/Kg. en una sola toma al día durante 5 semanas, se entregó el medicamento ya enmascarado, proporcionando el número de sobres para

dos semanas, se proporcionó al familiar una jeringa de 10 ml para que mezclara con agua el medicamento y tomará solo los mililitros indicados, desechando el resto de medicamento. El investigador fue el encargado de dar instrucciones claras de cómo debía preparar el medicamento, verificando que éstas fueran entendidas por el responsable del paciente.

Seguimiento

El consumo del medicamento se controló por medio de un carnet (Anexo 5) que manejó el padre o tutor del paciente, en la primera cita se entregó el número de sobres para 2 semanas y en la siguiente cita se canjearon los sobres vacíos por nuevos. En el carnet se anotaron la fecha de inicio y los días de la semana del tratamiento, así como las citas programadas, el familiar por parte marcó los días en que fue administrado al paciente. Para disminuir las pérdidas, se mantuvo comunicación telefónica con ellos, y para cualquier duda relacionada con el tratamiento se anotó el número del teléfono del investigador en el carnet.

Oclusión completa.

La oclusión total se aplicó en el ojo fijador por medio de parche utilizando el siguiente esquema durante las 5 semanas:

- De 2-4 años de edad oclusión de 8 días por uno de descanso
- Niños mayores de 5 años oclusión de 15 días por uno de descanso.
- De 2-4 años de edad con ambliopía bilateral más acentuada de un ojo se aplicaron 4 días de oclusión por uno de descanso
- Niños mayores de 5 años con ambliopía bilateral más acentuada de un ojo se utilizaron 7 días de oclusión por uno de descanso.

Los pacientes fueron citados en la consulta de oftalmología por las mañanas el día martes y jueves; la vigilancia del paciente y revisión se efectuó en las semanas 1, 3 y 5. La eficacia se midió con el examen de la agudeza visual corregida con las cartas de Snellen en niños de 6-15 años de edad que sepan leer; E. de albiní en pacientes de 4-5 años de edad y monitor de televisión en niños de 2-4 años (ver anexo 1), todas las evaluaciones fueron realizadas por el tesista. Los resultados de la agudeza visual corregida se registraron en la hoja de recolección (anexo 4); la mejoría obtenida en pacientes con ambliopía estrábica, anisométrica y ametropía se evaluó en base a líneas de visión, recabando el resultado como:

- **Buena:** Mejoría de la agudeza visual de 2 o más líneas.
- **Moderada:** Mejoría de la agudeza visual de 1 línea.
- **Mala:** Menos de una línea de mejoría o ninguna.

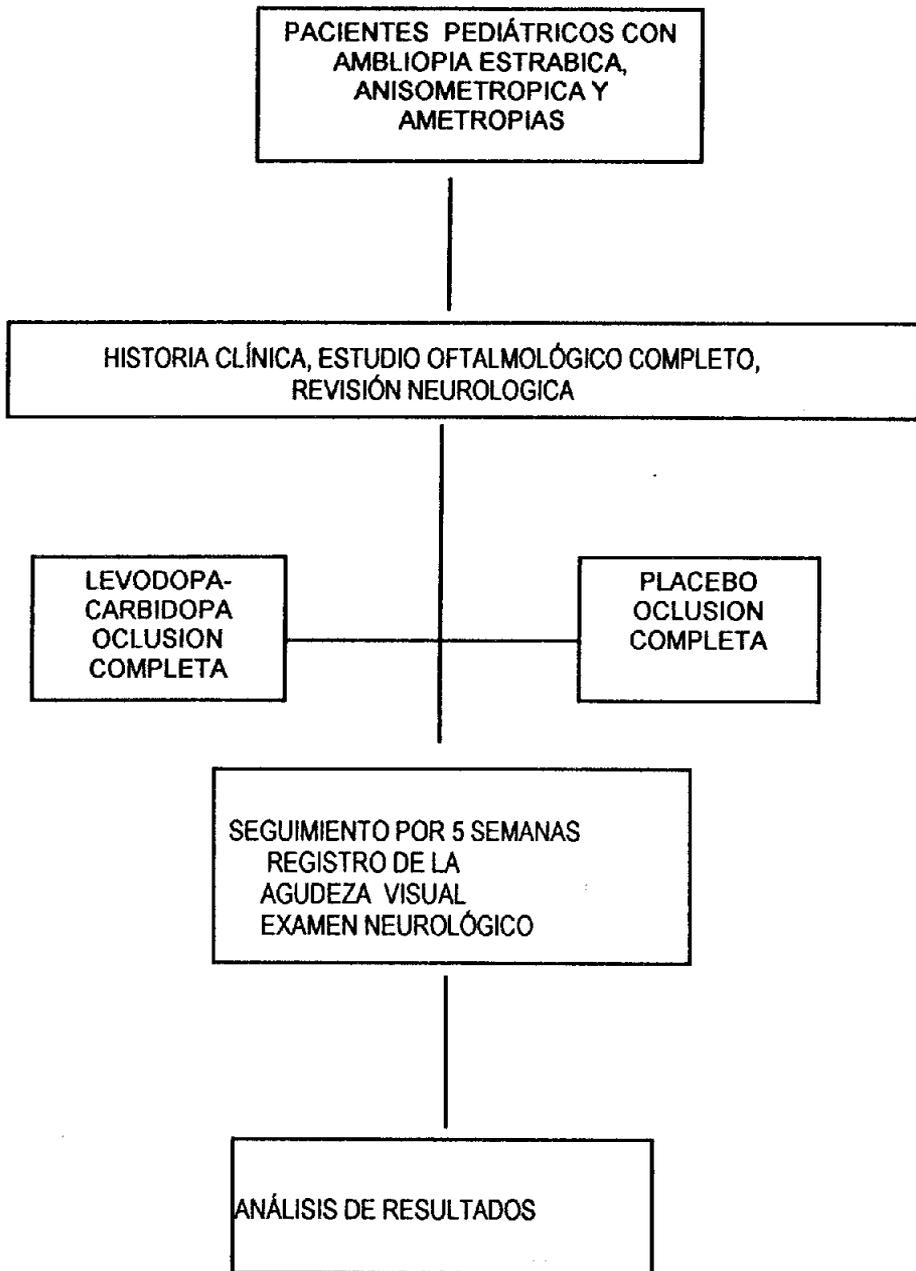
Se eliminaron los pacientes con asistencia irregular, incumplimiento en la toma del medicamento o por falta de apego en la oclusión. Una vez que se tuvieron los resultados de la muestra se procedió al análisis.

Efectos colaterales.

Dentro de los riesgos conocidos del medicamento, ningún efecto con las diferentes dosis utilizadas se ha reportado. Aún así se vigilo las posibles reacciones adversas secundarias al tratamiento como náuseas, vómitos, contracciones musculares, blefarospasmos, discinecias, ideación paranoide, episodios psicóticos, depresión, calambres musculares, entumecimiento, somnolencia, pesadillas y alucinaciones, al presentar alguna de éstas, estaba indicado la suspensión del tratamiento y se informaría al investigador sobre el tratamiento que tenía asignado el paciente; y el análisis del paciente se efectuará aparte.

En caso de confirmarse o se sospeche que la sintomatología es secundaria al tratamiento el paciente recibiría el manejo para contrarrestar los efectos.

FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO



Tamaño de muestra:

La eficacia con el tratamiento de oclusión total y penalización óptica es de 45 a 69% y de 59 a 76% respectivamente, con el tratamiento de levodopa/carbidopa a dosis de 3mg/kg/día sin oclusión se ha comunicado una mejoría del 100%, por lo que la diferencia de ambos tratamientos de acuerdo a la fórmula del nomograma $P1-P2/P2$ cuyo nivel de significancia es de $\alpha = 0.05$ y un β de 0.20, se requieren 10 pacientes para cada grupo (cita Young MJ, Bresnitz LA, Strom BL .Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. Annals of Internal Medicine 1983; 99:248- 251.)

$$P1 = 45$$

$$P2 = 100$$

$$P1 - P2 / P2 = 1.2\%$$

$$\text{Eje de } x = 10$$

$$\text{Eje de la } y = 100$$

Resultado de la intersección 10 es la "N" requerida en cada grupo.

Análisis estadístico

Se aplicará estadística descriptiva y para cada tipo de ambliopía, ji cuadrada, Prueba exacta de Fisher para evaluar la mejoría, Kruskal- Wallis para comparar la mejoría alcanzada.

Aspectos éticos.

De acuerdo a la propuesta de Normas éticas internacionales, se solicitó el consentimiento informado, debido a que la muestra a estudiar se considera como un grupo especial por ser menores de edad. El estudio se apega a los aspectos éticos establecidos ya que una terapéutica efectiva del 100% para esta enfermedad no existe; la asociación de levodopa/carbidopa ha demostrado su seguridad y eficacia en modelos animales y en humano, inclusive en estudios efectuados en algunas poblaciones pediátricas ya se ha usado sin ninguna complicación. Se solicitara carta de consentimiento informado a los padres o representantes legales para ingresar al estudio y se le preguntará al paciente si está de acuerdo en participar, en caso que no quiera cooperar el paciente a pesar de contar con el consentimiento, el paciente no fue incluido en el estudio.

RESULTADOS:

Los pacientes candidatos para el estudio fueron seleccionados por medio de su expediente clínico, captando 127 pacientes con los que se estableció comunicación por teléfono para invitarlos a participar, 69 pacientes acudieron, aceptaron 46, y todos ellos cumplían con los criterios de inclusión; fueron eliminados 9, debido a que los padres de 2/9 pacientes que habían firmado el consentimiento no aceptaron el tratamiento una vez que se inició, 1/9 se eliminó por una probable reacción alérgica a levodopa/carbidopa, por lo que el cegamiento se suspendió, pero al conocer el tipo de tratamiento asignado, le había tocado placebo, por lo que se descartó que la reacción fuera secundaria al tratamiento; en 6/9 pacientes el apego en la toma del medicamento fue irregular. La muestra final consistió de un total de 37 pacientes.

El rango de edad fue de 2-15 años, con un X 5.7 y $DS \pm 2.3$, y fueron clasificados en dos grupos, de 2-7 años con edad X 4.3 y $DS \pm 2.1$; el segundo grupo incluyó pacientes de 8-15 años de edad, X 9.6 años y $DS \pm 3.1$.

Ingresaron al estudio 16/37 (43%) pacientes masculinos y 21/37 (57%) femeninos, siendo la relación 1:1.3; con ambliopía estrábica se identificaron a 15/37 pacientes masculinos y 20/37 femeninos, y 2/37 pacientes con ambliopía ametrópica correspondieron al género masculino y femenino respectivamente. (Grafica No.1 y 2)

Por el tipo de ambliopía, 35/37(95%) pacientes pediátricos presentaron ambliopía estrábica, 2/37 (5%) ambliopía ametrópica y ningún paciente hubo para ambliopía anisométrica.

El grupo de 2-7 años incluyó 28/37(76%) pacientes, identificando a 11/27 hombres y 16/27 mujeres con ambliopía estrábica, y 1/1 paciente del sexo masculino de ambliopía ametrópica. (Grafica No. 1) En el grupo de 8-15 años había 9/37 (24%) pacientes, 4/8 hombres y 4/8 mujeres con ambliopía estrábica y con ambliopía ametrópica 1/1 paciente femenino. (Grafica No. 2)

Se practicó examen de agudeza visual a 74 ojos de 37 pacientes, detectando 62 ojos ambliopes, de los cuales 12 tenían afectación monocular (19.3%) y en 50 ojos fue bilateral (80.6%). Presentaron ambliopía estrábica monocular 10 ojos (16.1%) y 50 ojos ambliopía estrábica bilateral (80.6%); ambliopía ametrópica solo se registraron 2 ojos con afectación monocular (3.2%).

Por la asignación de tratamiento, 33 ojos recibieron levodopa/carbidopa oclusión y 29 ojos placebo oclusión.

De acuerdo al grado de profundidad de la ambliopía recibieron levodopa/carbidopa 14 ojos del tipo I, en el tipo II hubo 13 ojos y 6 ojos para el tipo III; con placebo se manejaron 14 ojos del tipo I, y 7 ojos respectivamente en el tipo II y III. (Grafica No.3 y 4)

Resultados Postratamiento.

De los 31 ojos manejados con levodopa/carbidopa, en el grupo de 2-7 años de edad, 11 alcanzaron la visión normal, 17 ojos pasaron al tipo I, 3 se quedaron en el tipo II y ningún ojo permaneció en el tipo III (Gráfica No.3); con placebo encontramos 18 ojos, solo un ojo obtuvo la visión normal, 9 ojos cambiaron al tipo I, 2 quedaron en el tipo II y de los 6 clasificados dentro del tipo III los ojos no sufrieron ningún cambio. (Gráfica No.4)

El grupo de 8-15 años fueron tratados con levodopa/carbidopa 2 ojos, cambiando solo un ojo del tipo III al tipo II (Grafica No.5); con placebo quedaron: un ojo alcanzo la visión normal, en tipo I fueron 8 ojos, se registro respectivamente en el tipo II y III un ojo (Grafica No.6)

La mejoría de la visión por grupos de edad que se obtuvo fue: en el grupo de 2-7 años de edad que se manejaron con levodopa/carbidopa, se alcanzo una buena mejoría en 24 ojos, regular en 3 ojos y mala en 4; los que recibieron placebo 15 ojos quedaron con una buena mejoría, regular 4 y en 8 ojos fue mala. (Grafica No.7)

El grupo de 8-15 años de los 2 ojos tratados con levodopa/carbidopa solo un ojo mostró una buena recuperación, con placebo 3 ojos alcanzaron una buena mejoría, 2 ojos fue regular y fue mala en 6 ojos. (Grafica No.8)

La mejoría fue significativa en todos los ojos que se manejaron con levodopa/carbidopa+oclusión, P.019 (Tabla No. 1)

La ganancia de líneas de visión en el grupo que recibió levodopa/carbidopa+oclusión fue la siguiente: ningún avance se presento en 4 ojos, ganancia de una línea registraron en 3 ojos, de dos líneas en 5 ojos, 3 líneas en 8 ojos, cuatro líneas en 4 ojos y cinco líneas en 6 ojos. En los ojos manejados con placebo+oclusión, ninguna mejoría hubo en 15 ojos, ganancia de una línea en 6 ojos, dos ojos avanzaron 2 líneas, 3 ojos tres líneas, cuatro líneas un ojo y cinco líneas en 2 ojos. (Grafica No.9)

El análisis de cada uno de los tratamientos mostró que ambos fueron efectivos, así los ojos que recibieron levodopa/carbidopa+oclusión fue p.000, Vs. placebo .001 (Tabla No. 2)

Para el análisis de la ganancia en las líneas de visión en los ojos con afectación binocular se transformo la escala de medición a no mejoría si ningún cambio postratamiento se presento y con mejoría si alcanzo un avance de una o más líneas;

de 22 ojos con placebo mejoraron 12, ninguna ganancia tuvieron 10 ojos, y de los 28 ojos que recibieron levodopa/carbidopa la mayoría mejoraron 24/28 P 0.033. (Tabla No. 3).

De 33 ojos evaluados con tratamiento levodopa/carbidopa + oclusión, los cinco pacientes clasificados con ambliopía monocular alcanzaron el 100% de mejoría, el rango fue de 2-6 líneas, en el grupo de 2-7 años se encontraban 3 pacientes y 2 fueron mayores de 8 años, con placebo hubo 7 pacientes, solo 2 (28%) pacientes mejoraron y el avance que se observó fue de 4-5 líneas.

DISCUSION:

De los 33 ojos evaluados con levodopa/carbidopa + oclusión, los cinco pacientes con afectación monocular alcanzaron mejoría, desafortunadamente al ser pocos pacientes no fue posible someterlos a análisis estadístico, sin embargo los resultados sugieren que la edad no influye en la respuesta de la agudeza visual, y tienen mejor pronóstico la ambliopía monocular cuando se maneja con levodopa/carbidopa+oclusión a diferencia de los pacientes con afectación binocular, donde el porcentaje de mejoría (86 %) fue menor probablemente porque la oclusión interfiere en el ojo menos ambliope en forma no favorable al obstaculizar la estimulación de la plasticidad visual y en consecuencia no hay mejoría. No se han comunicado estudios sobre el efecto de levodopa/carbidopa + oclusión o de levodopa/carbidopa sola en pacientes con ambliopía uni o bilateral. Los estudios de levodopa/carbidopa a dosis altas sin oclusión mostraron mejoría del 100%, pero en estos casos desconocemos cual fue el tipo de afectación ocular; nuestros resultados sugieren que la falta de una mayor respuesta en la ambliopía binocular probablemente se debe a la oclusión del ojo menos ambliope, por lo que en este tipo de pacientes podría ser una buena alternativa la administración de levodopa/carbidopa sin oclusión ya que en la mayoría de los reportes esta medida produce 100% de mejoría.

Observamos una mejor respuesta con el tratamiento levodopa/carbidopa+ oclusión en líneas de visión de 88%, vs. placebo oclusión (53%) pero al analizar los resultados no hubo diferencias significativas, siendo ambos eficaces, sin embargo al analizar la ganancia de líneas de visión en ausencia de avance vs. mejoría de una o más líneas, fue mayor la ganancia de líneas y mayor el número de ojos que mejoraron con levodopa/carbidopa+oclusión lo que apoya su eficacia.

El diagnóstico oportuno de la ambliopía en edad pediátrica es de suma importancia, ya que a menor edad de detección es mayor el grado de mayor plasticidad cortical y en consecuencia se alcanza una mejor ganancia en líneas de visión y un mejor pronóstico. La oclusión es el tratamiento de elección y de acuerdo a la mayoría de los reportes se consigue una mejoría de 64-68% (Hana Leiba), a diferencia de nuestro estudio donde fue de 53%, además el éxito de esta medida depende del apego, la cual es difícil de conseguir en la población pediátrica, y puede causar excoriaciones a nivel periorcular, estas dificultades son suprimidas con el uso de levodopa/carbidopa la cual mostró en el estudio ser superior a la oclusión, además de ser segura ya que ningún efecto colateral se detectó.

En pacientes ambliopes que recibieron 1.50mg/Kg./día de levodopa/carbidopa al año de seguimiento sufrieron recaída el 50% de los pacientes, nuestro seguimiento se limitó a 5 semanas con dosis de 3mg/Kg./día, y desconocemos cuanto permanecerá la duración del efecto, por lo que es necesario evaluaciones a largo plazo.

CONCLUSIONES:

- 1) La edad no influyo en la respuesta al tratamiento
- 2) El pronostico de la ambliopía monocular fue mejor cuando se manejo con levodopa/carbidopa+oclusión a diferencia de los pacientes con afectación binocular.
- 3) El menor porcentaje de mejoría en la ambliopía binocular probablemente se debe a la oclusión del ojo menos ambliope, por lo que en este tipo de pacientes podría ser una buena alternativa la administración de levodopa/carbidopa sin oclusión.
- 4) Fue mayor la ganancia de líneas de visión y mayor el número de ojos que mejoraron con levodopa/carbidopa+oclusión lo que apoya que es un tratamiento eficaz.
- 5) Parece ser que la levodopa/carbidiopa sin oclusión es superior al tratamiento de oclusión.

ANEXO I:

1.- CARTA DE SNELLEN:

Snellen describió que para que dos objetos se vean separados necesitan estimular dos conos separados como mínimo por uno no estimulado, se ha establecido que dicha distancia corresponde a un ángulo de 24, lo anterior es real en condiciones de laboratorio. Para fines prácticos se ha establecido entonces como agudeza visual mínima clínica la correspondiente a un ángulo visual de un minuto. Las cartas de snellen consisten en figuras geométricas enmarcadas en un cuadro de cinco veces el tamaño del grosor de la línea que compone la figura. El grosor de la figura es tal que subtiende un ángulo de un minuto a determinada distancia, es decir que toda la figura subtiende un ángulo de 5 minutos.

Las figuras están diseñadas de tal forma que subtienden un ángulo de 5 minutos, conformando series a distancias que varían entre 6 a 60 metros. En la emetropia se puede leer toda la serie, mientras que en la ametropia el resultado se expresa como una fracción en que el numerador indica la distancia en metros a la que se encuentra el paciente de los optotipos y el denominador el renglón más pequeño que pudo ser visto con claridad. Las distintas cartillas vienen marcadas en sistema métrico, en unidades sajonas o en sistema decimal, cuyas equivalencias se expresan en la siguiente tabla.

Snellen en metros	Snellen en pies	Clasificación OMS	Decimal
6/5	20/20	10/10	1
6/6	20/25	8/10	0.8
6/9	20/30	7/10	0.6
6/12	20/40	5/10	0.5
5/12	20/50	4/10	0.4
6/18	20/60	3/10	0.3
6/24	20/80		0.25
6/30	20/100	2/10	0.20
6/60	20/200	1/10	0.10

La distancia de 6 metros corresponde a la mínima distancia en que no interviene la acomodación. Se han utilizado optotipos de letra E (E. De albin) y la C (anillos de Landolt) en distintas posiciones que deberán ser reconocidas por el paciente, el cuál deberá indicar para donde están las aberturas de las letras.

E. DE ALBINI:

Este tipo de optotipo se realiza su medición con los valores que se utilizan en la cartilla de snellen, el cuál el paciente deberá indicar para donde están las aberturas de las letras.

E. de Albin en pies	Clasificación de la OMS	Decimal
20-20	10/10	1
20-25	8/10	0.8
20-30	7/10	0.6
20-40	5/10	0.5
20-50	4/10	0.4
20-60	3/10	0.3
20-80		0.25
20-100	2/10	0.20
20-200	1/10	0.10

Equipos de exploración:

OPTOTIPOS IMPRESOS:

Sobre una superficie rígida se imprimen los optotipos (negro sobre fondo blanco) en tamaños que varían a equivalencias de la agudeza visual de 0.1 a 1.0. Estas cartillas pueden incluir uno o varios tipos de optotipos (letras, números y figuras) así como pruebas subjetivas.

En cada una de las pruebas, la última evaluación de la agudeza visual será tomada para el análisis y el resultado será interpretado de la siguiente manera:

Buena: mejoría de la agudeza visual de 2 o más líneas.

Moderada: Mejoría de la agudeza visual de 1 línea.

Mal: Menos de una línea de mejoría o ninguna. (4)

ANEXO 2
EXAMEN NEUROLÓGICO:

Presentación en México y en el instituto Mexicano del Seguro Social.

Medicamento. 250mg de levodopa y 25mg de carbidopa en tabletas.

Dosis que se administrará en niños del estudio:

3.00mg de levodopa y 0.3mg de carbidopa dosis única al día por 5 semanas.

Fecha de nacimiento _____

Dosis total al día: _____

Fecha de inició: _____

Se realizará BHC, QS, EGO al inicio del tratamiento. _____

Cita primera semana:

Exploración neurológica: _____

Exámenes de laboratorio _____

Tercera semana:

Exploración neurológica _____

Quinta semana:

Exploración
neurológica: _____

ANEXO 3

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE LAS VARIABLES PRINCIPALES A MEDIR EN EL ESTUDIO.

EDAD _____ **FECHA DE INICIO** _____

AGUDEZA VISUAL:

Carta De Snellen _____ OD _____ (.) _____ CV _____

E. de albini _____ OI _____ (.) _____ CV _____

Monitor de televisión _____

TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO:

GRUPO A _____

GRUPO B _____

PESO: _____

CALCULO DE 3.00mg/ kg/ día _____

DIAS DE OCLUSIÓN POR SEMANA SEGÚN LA EDAD DEL PACIENTE:

- De 2-4 años de edad oclusión de 8 días por uno de descanso _____
- Niños mayores de 5 años oclusión de 15 días por uno de descanso. _____
- De 2-4 años de edad con ambliopía bilateral más acentuada de un ojo se utilizarán 4 días de oclusión por uno de descanso alternando. _____
- Niños mayores de 5 años con ambliopía bilateral más acentuada de un ojo se utilizarán 7 días de oclusión por uno de descanso alternando. _____

TIPOS DE AMBLIOPIA:

Tipo I _____ Tipo II _____ Tipo III _____ Tipo IV _____ Tipo V _____

OD _____

OI _____

ANEXO 4
AGUDEZA VISUAL CORREGIDA POR SEMANA

1er semana _____ CV OD _____
OI _____

3ra semana _____ CV OD _____
OI _____

5ta semana _____ CV OD _____
OI _____

ANEXO 5

CARNET DE CONTROL

Nombre del paciente:

Número de afiliación:

Fecha de inició:

Peso:

Edad:

Dosis diaria:

Proxima cita _____ cumplimiento si/no

_____ cumplimiento si/no

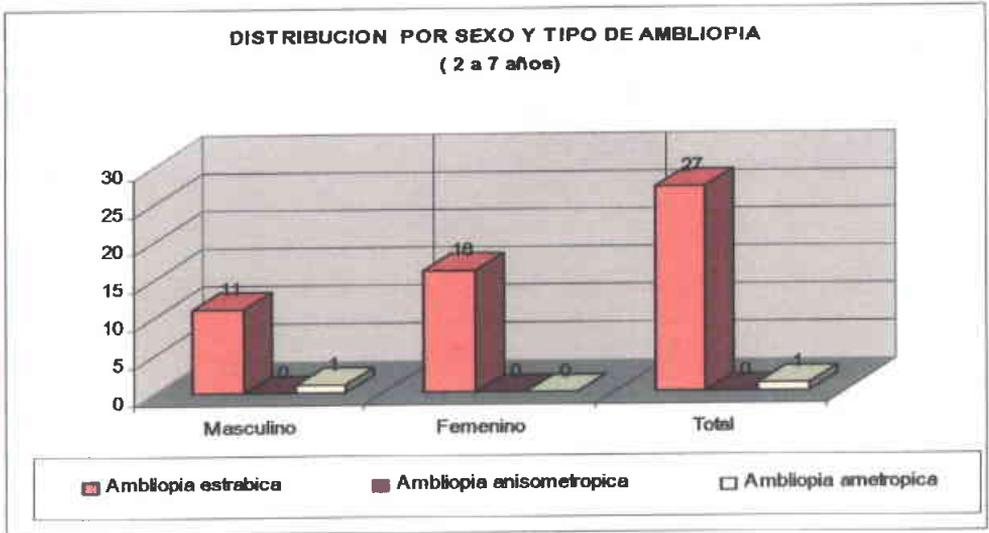
_____ cumplimiento si/no

Telefono del investigador:

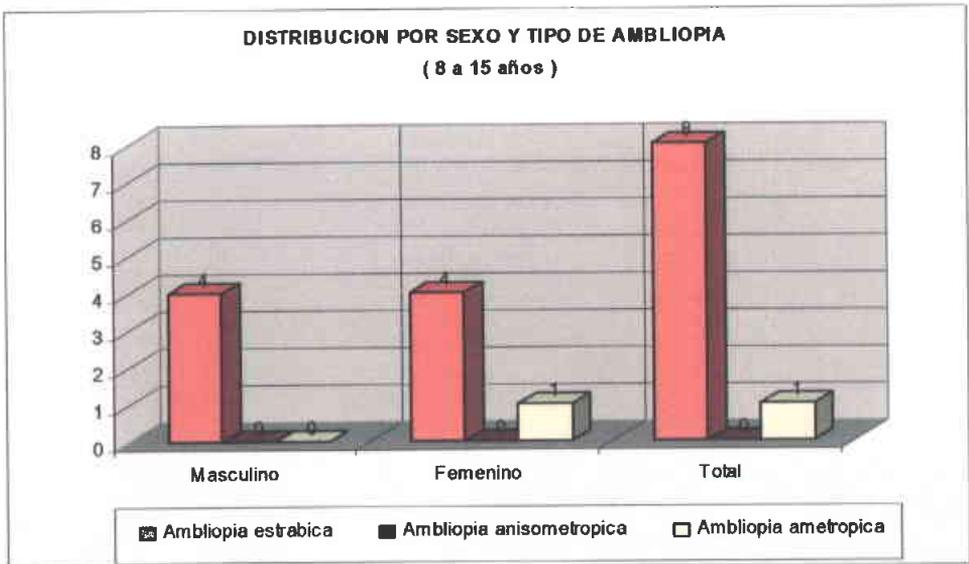
L	M	M	J	V	S	D

ANEXOS 5

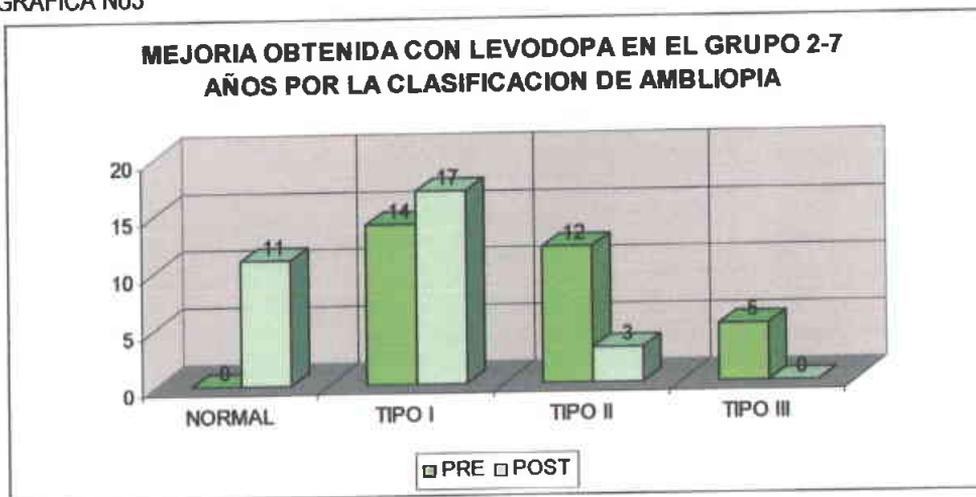
GRAFICA No 1



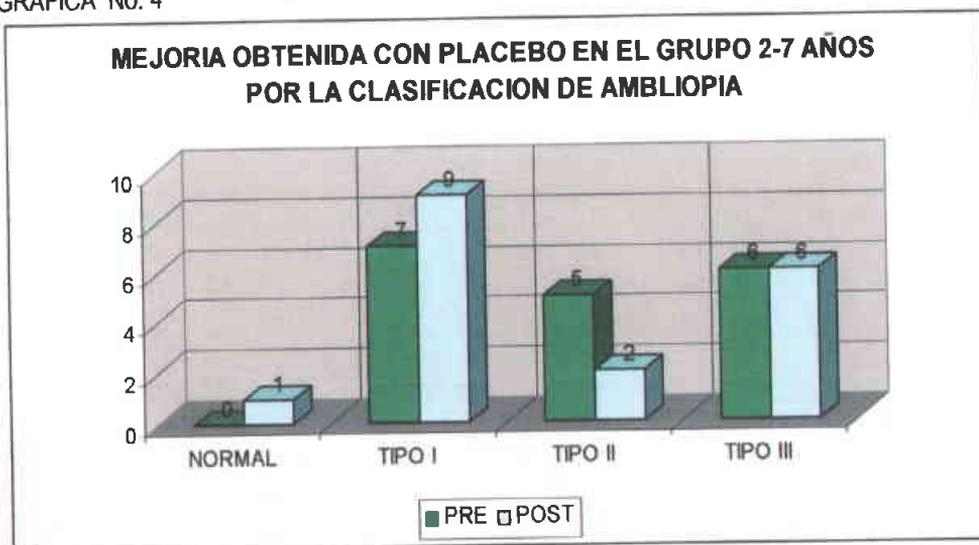
GRAFICA No 2



GRAFICA No3



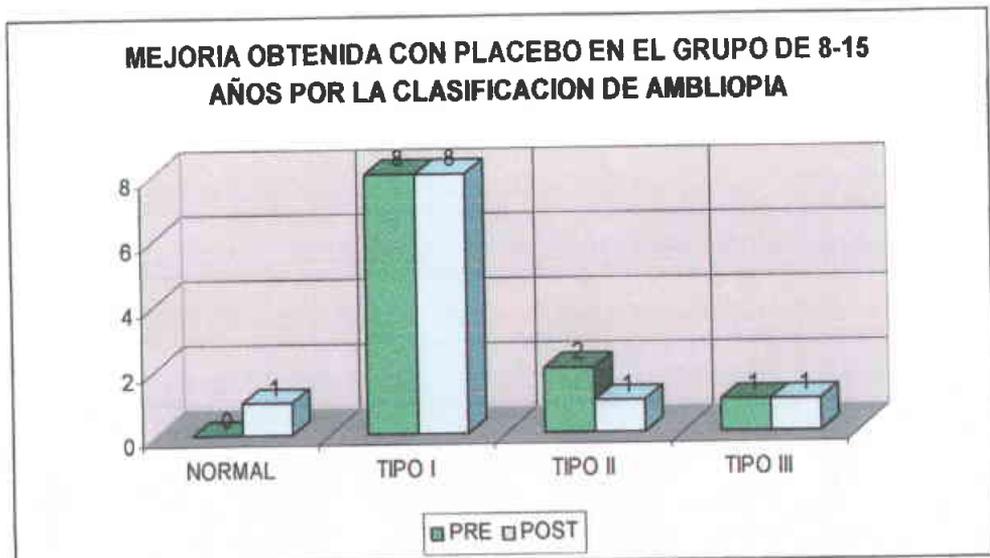
GRAFICA No. 4



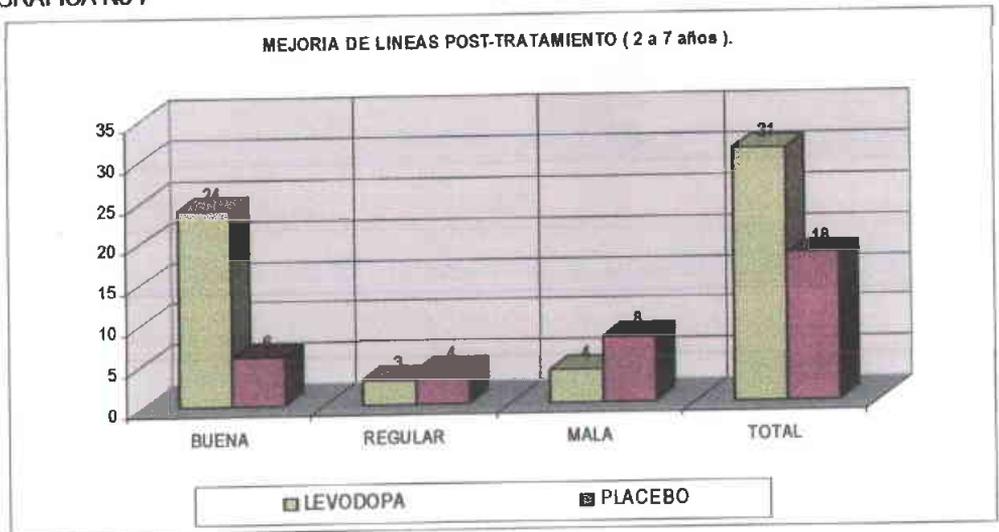
GRAFICA No 5



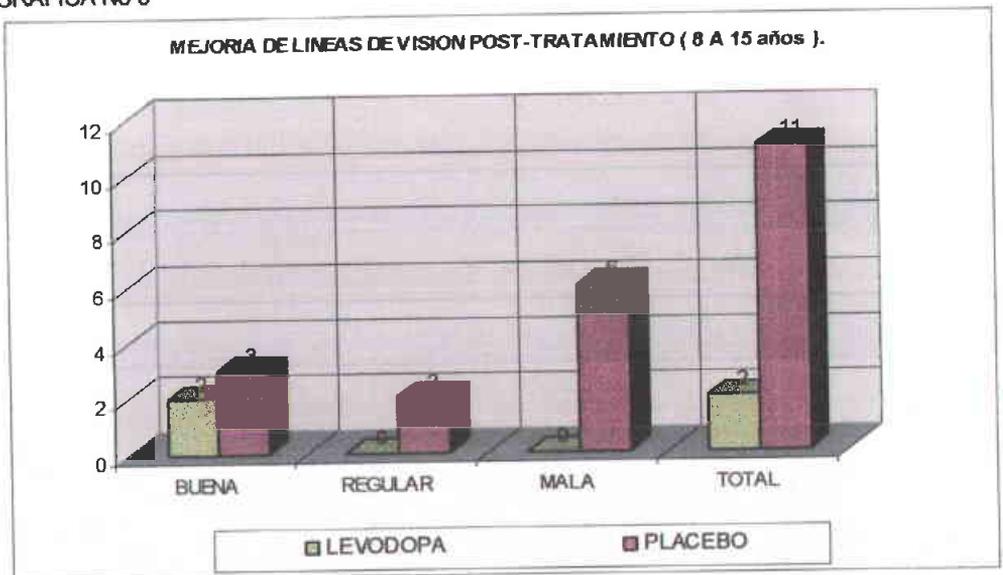
GRAFICA No 6



GRAFICA No 7



GRAFICA No 8



GRAFICA No 9

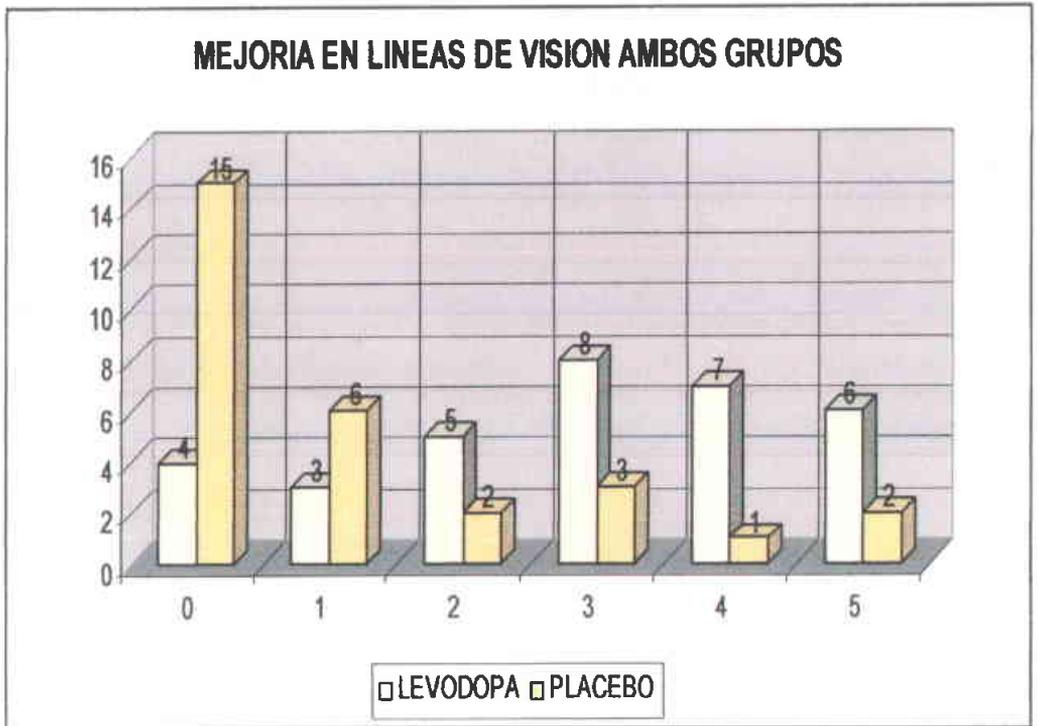


TABLA No.1 MEJORIA EN OJOS DERECHOS E IZQUIERDO CON EL TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	BUENA	REGULAR	MALA	TOTAL	P
LEVODOPA OJOS DERECHOS	14	2	0	16	
PLACEBO EN OJOS DERECHOS	8	1	6	15	P .019
LEVODOPA OJOS IZQUIERDOS	12	1	4	17	
PLACEBO EN OJOS IZQUIERDOS	0	6	8	14	P.000
TOTAL	34	10	18	62	

TABLA No GANANCIA DE LINEAS DE VISION

AGUDEZA VISUAL	No. OJOS	P
PRETRATAMIENTO CON LEVODOPACARBIDOPA	33	
POSTRATAMIENTO CON LEVODOPACARBIDOPA	33	.000
PRETRATAMIENTO CON PLACEBO	29	
POSTRATAMIENTO CON PLACEBO	29	.001

MEJORIA ALCANZADA EN AMBLIOPIA BINOCULAR

TRATAMIENTO	NO MEJORARON	MEJORARON	TOTAL DE OJOS
LEVODOPA	4	24	28
PLACEBO	9	13	22
TOTAL	13	37	50
CHI CUADRADA 0.033			

HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

México D. F. De 2004.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Autorización del protocolo de investigación "EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LEVODOPA-CARBDOPA OCLUSIÓN COMPLETA CONTRA PLACEBO OCLUSIÓN COMPLETA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON AMBLIOPIA"

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica, capítulo IV art. 80,81,82 y 83.

El (la) suscrito (a) paciente de esta institución, con número de afiliación _____ en pleno uso de mis facultades mentales como padre, declaro que el Dr. _____ me ha explicado ampliamente los efectos del tratamiento sus ventajas y desventajas.

Se me ha explicado en forma clara y sencilla y he comprendido cuales serian los riesgos del tratamiento al que mi hijo será sometido, así como las complicaciones mayores y menores que puedan surgir, y en caso de presentar cualquier mínima complicación con el tratamiento será eliminado del estudio con suspensión del medicamento, el equipo de investigadores supervisara el manejo de cualquier de complicación hasta su remisión.

Se me ha mencionado que dichas complicaciones pueden ser derivadas directamente de la propia técnica y administración del medicamento, el estado previo del paciente, y los tratamientos previos que este recibiendo o a posibles anomalías anatómicas que este presente. Entre las complicaciones que pueden surgir con el tratamiento son: reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, contracciones musculares, blefaroespasmos.

El médico me ha permitido exponer todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que he planteado. Por ello manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del acto médico y en tales condiciones consiento que se realice el procedimiento a mi hijo (a) _____ así mismo autorizo al personal médico del Hospital Dr.

Gaudencio González Garza del Centro Médico la Raza para que atiendan las contingencias y urgencias, derivadas del acto autorizado, atendiendo al principio de libertad prescriptiva.

Me ha quedado claro que el tratamiento es gratuito y de estricta confiabilidad y que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora otorgo sin que con ello se me niegue la atención medica posterior. Además que no obtendré ningún beneficio adicional con la inclusión al tratamiento.

Y me comprometo a aplicar el tratamiento como se me indique en las cinco semanas que dura.

En México D.F. a los _____ días del mes de _____ del 2004.

Firma del familiar padre o tutor

Nombre y firma del medico

Nombre y firma del investigador

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jeanrot N, Jeanrot F. Manual de estrabología práctica, aspectos clínicos y terapéuticos. España: Masson, S.A., 1996: 75-85.
- 2.- Romero A. Estrabismo. México: Editorial Auroch S.A. de C.V., 1998: 77-79.
- 3.- Kinberly G Yen, MD, John Moran Eye Center. Amblyopia E.medicine 2001may
- 4.- Pandey PK, Chaudhuri Z, Kumar M, Satyabala K, Sharma P. Effect of levodopa and carbidopa in human amblyopia. Journal of Pediatr Ophthalmology and Strabismus 2002 Mar-Apr 39:2 81-9.
- 5.- Medina Sanchez MC, Márquez Báez FJ, Puertas Bordillo D. Protocolo de exploración de ambliopía Acta estrabologica 1999.
- 6.- Castiella J. Pastor J. La refracción en el niño. España: Mcgraw-hill/interamericana de España, S.A. U, 1997: 89
- 7.- David E. FitzGerald, O.D., Ira Krumholtz, O.D. Comparación de modalidades de tratamiento para ambliopía refractiva Revista de la asociación Optométrica Americana 2002; 73(3): 153-159.
- 8.- Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD Visual acuities and escotomas after 3 weeks levodopa administration in adult amblyopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995 jul 233:7 407-13.
- 9.- Levi DM Pathophysiology of binocular vision and amblyopia. Current Opinion in Ophthalmology 1994 Oct 5:5 3-0
- 10.- Chatzistefanou KI, Mills MD The role of drug treatment in children with strabismus and amblyopia. Paediatr Drugs 2000 Mar-Apr 2:2 91-100
- 11.- Hardman, L. Limbird, ET AL. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics
- 12.- Mohan K, Dhankar V, Sharma A. Visual acuities alter levodopa administration in amblyopia. Journal of Pediatr Ophthalmology and Strabismus 2001 mar-Apr 38:2 62-7; quiz 96-7.

- 13.- Bhartiya P, Sharma P, Biswas NR, Tandon R, Khokhar SK. Levodopa-carbidopa with occlusion in older children with amblyopia. *J AAPOS* 2002 Dec 6:6 368-72.
- 14.- Procianoy E, Fuchs FD, Procianoy L, Procianoy F. The effect of increasing doses of levodopa on children with strabismic amblyopia. *J AAPOS* 1999 Dec 3:6 337-40.
- 15.- Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993 Oct 34:11 3090-5.
- 16.- Leguire LE, Rogers GL, Walson PD, Bremer DL, McGregor ML. Occlusion and levodopa-carbidopa treatment for childhood amblyopia. *J AAPOS* 1998 Oct 2:5 257-64.
- 17.- Hana L, MD, Michael S, PhD, Moshe O, MD, Nava G, CO, Shmuel L, MD Long-term Follow-up of Occlusion Therapy in Amblyopia. *Ophthalmology* 2001;108:1552-1555.