

Alteraciones maculares asociadas con hipotensores oculares lipídicos

Dra. Reyna Ivonné Tello Medina¹, Dra. María de Lourdes Soto Hernández²

RESUMEN

Las prostaglandinas F2 α y sus análogos, son potentes y efectivos agentes hipotensores oculares que muestran además efectos colaterales como hiperemia conjuntival, cambios en la pigmentación de piel y alteraciones maculares como el edema macular quístico. Este edema macular se presenta en ojos de alto riesgo. Se muestra una serie de casos representativos.

Palabras clave: Hipotensor ocular lipídico, edema macular quístico.

SUMMARY

Prostaglandins F2 α and its analogs are potent and effective ocular hypotensive agents who show collateral effects like conjunctival hyperemia, pigmentary changes and macular alterations like cystoid macular edema. Cystoid macular edema is reported in eyes with high risk factors. We show some representative cases.

Key-words: Lipidic ocular hypotensors, cystoid macular edema.

INTRODUCCIÓN

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

El nombre de prostaglandinas fue dado en 1934, varias décadas pasaron hasta que se reconociera que estas prostaglandinas son hormonas locales ubicuas que son sintetizadas por todos los tejidos del cuerpo.

Ambache fue el primero en demostrar su síntesis por tejidos intraoculares. Esto fue descubierto en conejos, extrayendo una mezcla de sustancia activa que llamó "Irin". Posteriormente se demostró que tales extractos contenían prostaglandinas (PGs) de los tipos E y F. Con base en estudios más recientes del metabolismo del ácido araquidónico por la úvea anterior, se evaluó que el Irin también contenía otros eicosanoides que no se conocían (1, 2, 5).

Las prostaglandinas y sus análogos, en particular sus formas esterificadas F2 alfa (PGF2 α), son efectivos agentes hipotensores oculares pero causan algunas alteraciones colaterales como hiperemia conjuntival, irritación corneal a al-

tas concentraciones, hiperpigmentación iridiana y de párpados y edema macular cistoideo, entre otras.

Basado en estudios de la estructura y la actividad de una prodroga 17-phenyl PGF2 α , latanoprost (PhXA41), se encontró que tiene un índice terapéutico muy grande sin comprometer la potencia hipotensiva ocular de PGF2 α . El mecanismo de disminución de la presión intraocular de estas PGF2 α , incrementando el flujo uveoescleral, pueden tener grandes expectativas en relación con la fisiología, especialmente con el glaucoma de presión normal (3, 5, 8, 9). Como un análogo de prostaglandinas, el latanoprost es el primero de una nueva clase de agentes terapéuticos diseñados para bajar la presión intraocular.

Estudios previos en los cuales fueron administradas grandes dosis de PG en ojos de animales canulados sugieren que estos agentes se asociaban con ruptura de la barrera hematoacuosa y con un efecto hipertensivo ocular, sin embargo, reportes más recientes han mostrado este efecto con dosis altas, especies y agentes dependientes de PG. La experiencia con nuevos agentes de PG a dosis bajas ha mostrado un efecto hipotensivo y antiinflamatorio. Reportes clínicos de 6 meses a 1 año muestran estudios de pacientes

¹Coronel Ontañón 656-b int 6, San Miguelito CP 78339, San Luis Potosí, SLP.Tel (444) 1853427, E-mail. dratellocornea@yahoo.com

²CMN Siglo XXI. Av Cuauhtémoc 330, Col Doctores, CP 06725, México DF.

tratados con latanoprost y sugieren que esta droga es eficaz y segura. Sin embargo, sus efectos colaterales no son bien conocidos (3, 5, 10).

Las prostaglandinas F2 α y varios de sus ésteres reducen la presión intraocular mostrando además efectos colaterales como hiperemia conjuntival, irritación ocular y edema macular cistoideo. El edema macular cistoideo se ha reportado con el uso de latanoprost (Xalatan; Pharmacia, Peapack, New Jersey) especialmente en ojo de alto riesgo (ojos con múltiples procedimientos quirúrgicos y con cápsula posterior abierta o ausente). Recientemente están disponibles tres drogas para el tratamiento del glaucoma: Unoprostone (Rescula; Novartis, Duluth, Georgia), Travaprost (Travatan; Alcon, Fort Worth, Texas) y Brimatoprost (Lukmigan; Allergan, Irving, California) (2).

Muchas de estas prostaglandinas tienen propiedades vasoactivas; estudios preclínicos demostraron claramente que latanoprost no fue vasoactivo a concentraciones arriba de las usadas terapéuticamente (4, 10). Sin embargo, se encontraron que otras prostaglandinas tienen efectos pronunciados en la barrera hematoacuosa principalmente en conejos cuando se usan en dosis excesivas, y se ha considerado la posibilidad de disrupción de la barrera hematorretiniana o de la barrera hematoacuosa. Además, en varios estudios clínicos se describieron varios efectos adversos, incluyendo el edema macular cistoideo (EMC) en un pequeño número de ojos relacionado al número que ha sido tratado (6, 7).

El EMC angiográfico se refiere a un patrón petaloide de escape de fluorescéina macular visto en la fluorangiografía, pero que no se asocia con disminución de la agudeza visual. El EMC clínico se asocia con el mismo patrón macular de escape fluorangiográfico en la angiografía pero asociado con síntomas visuales y disminución de la agudeza visual de al menos dos líneas de la escala de Snellen. El EMC angiográfico ocurre de manera más común que el EMC clínico, sin embargo, su prevalencia precisa se desconoce.

La liberación de prostaglandinas en el mecanismo del EMC es sólo parte del cuadro, ya que en la mayoría de los ojos de alto riesgo que reciben hipotensores lipídicos oculares, y en los ojos que se sometieron a cirugía complicada, no se desarrolló. La mejor forma de probar que los hipotensores oculares lipídicos causan EMC es con los estudios prospectivos comparando a éstos con un placebo en ojos de alto riesgo (1, 4).

Generalmente se acepta que al menos algunas PGs juegan un papel en la inflamación ocular. Sin embargo, hay una evidencia indirecta sugestiva que las PGs están involucradas en la patogénesis del EMC, particularmente porque el inhibidor tópico de la ciclo-oxigenasa ha mostrado ser efectivo en la prevención y tratamiento del EMC de áfacos y pseudofacos (6)

OBJETIVO

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

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el servicio de Glaucoma del Hospital de Oftalmología del Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Se reclutaron pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto o cerrado bajo tratamiento con hipotensores oculares lipídicos. A estos pacientes se les realizó una revisión oftalmológica completa que incluyó agudeza visual en ambos ojos con cartilla de Snellen, biomicroscopía, tonometría por aplanación, gonioscopia y estudio de fondo de ojo. Dicha revisión quedó registrada en el expediente clínico.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Paciente masculino de 76 años con antecedentes de tabaquismo + desde los 14 años. Antecedentes oftalmológicos: ojo derecho con ausencia de visión de varios años de evolución. Padecimiento actual: disminución de la agudeza visual (AV), ojo rojo y lagrimeo de larga evolución. A la exploración física oftalmológica: AV ojo derecho (OD) no percibe luz (NPL); ojo izquierdo (OI) cuenta dedos (CD) a 1.5 m. Biomicroscopía AO: cámara anterior (CA) estrecha, esclerosis nuclear grado II, opacidad subcapsular posterior (OSCP) ++, presión intraocular (PIO) OD 16 mmHg, OI 15 mmHg, Gonioscopia AO: Excavación 0.95x0.95.

Diagnóstico: Glaucoma primario de ángulo cerrado OI, absoluto OD. Se realiza trabeculectomía (TBC) más extracción extracapsular de catarata más implantación de lente intraocular (EECC+LIO) en OI, mejorando posteriormente su AV a 20/50. A los 16 meses se incrementa la PIO y se agrega travaprost 1 gota cada 24 h (por la noche), controlándose la PIO a su nivel meta. Al año de su uso tiene disminución de la agudeza visual en OI a CD a 50 cm, encontrándose a la exploración oftalmológica edema macular quístico corroborado por fluorangiografía (FAR), el cual se trató con fotocoagulación, evolucionando a membrana y cicatriz macular.

Caso 2

Femenino de 64 años con antecedente HTA en tratamiento médico. Antecedentes oftalmológicos de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) de tres años de evolución.

Padecimiento actual: dolor ocular pulsátil, de moderada intensidad en ambos ojos. A la exploración física oftalmológica: AV AO 20/25; BM: AO: iris café, homogéneo, cristalino OSCP+; PIO AO 24 mmHg. Gonioscopia AO: III. Excavación AO 5/10x5/10.

Se inicia tratamiento con latanoprost reduciendo satisfactoriamente la PIO manteniendo adecuada agudeza visual por 7 meses ya que presenta disminución la AV en OD a 20/200; PIO AO 12 mmHg; FO: OD agujero macular OI sin alteraciones. Se corrobora el agujero macular por fluorangiografía. Se cambia tratamiento.

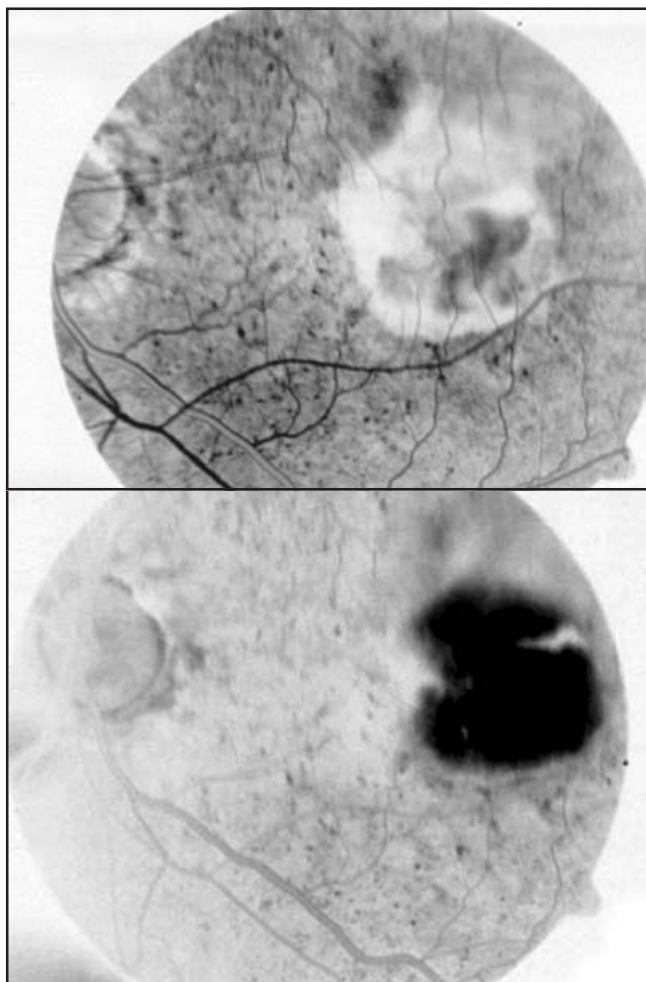


Fig. 1. Caso 1. Fluorangiografía (FAR) que muestra fuga macular, de predominio en sus fases tardías.

Caso 3

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

DISCUSIÓN

Se reportaron tres casos de alteraciones maculares asociadas con agentes hipotensores oculares lipídicos. La relación

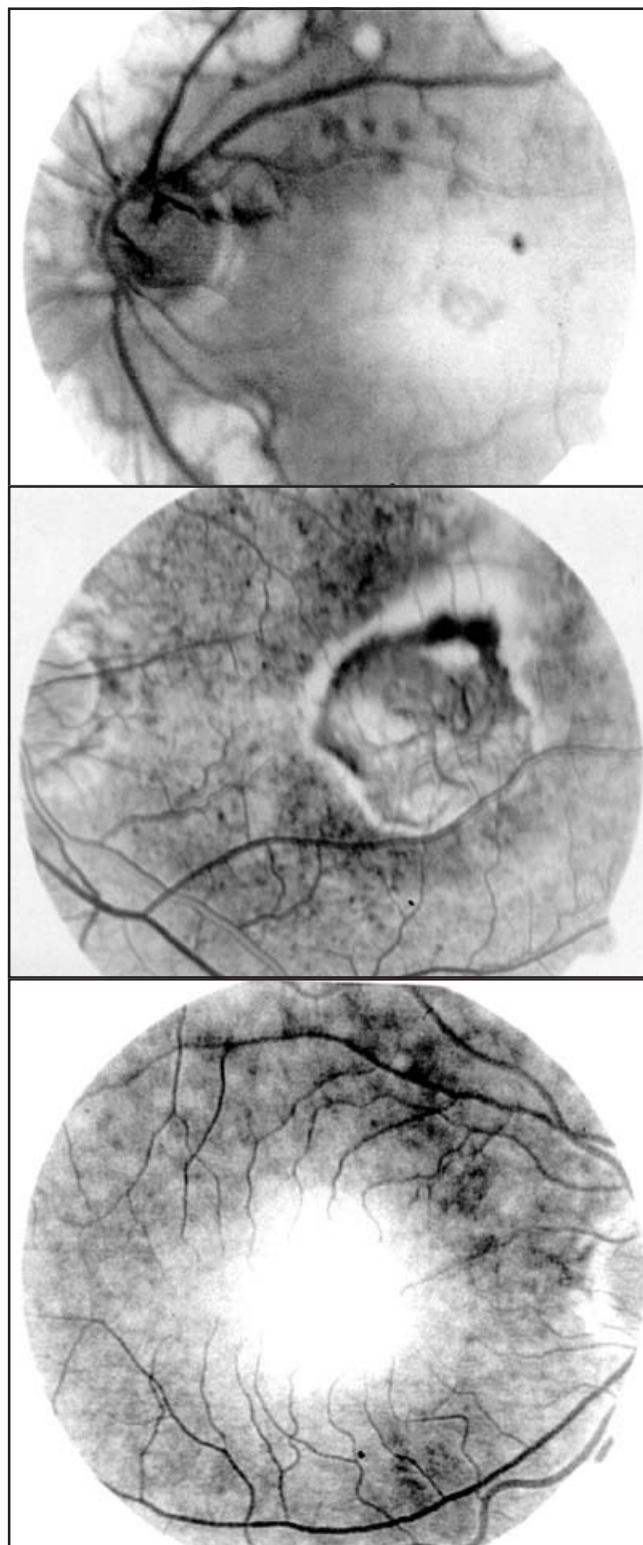


Fig. 2. Caso 2. Primera foto de FAR ojo derecho comparativa con siguientes dos FAR's que muestra hiperfluorescencia por defecto en ventana debido a cambios por atrofia del epitelio pigmentario de la retina. La elevación de los bordes del agujero puede mostrar bloqueo parcial del colorante haciendo contraste con el colorante.

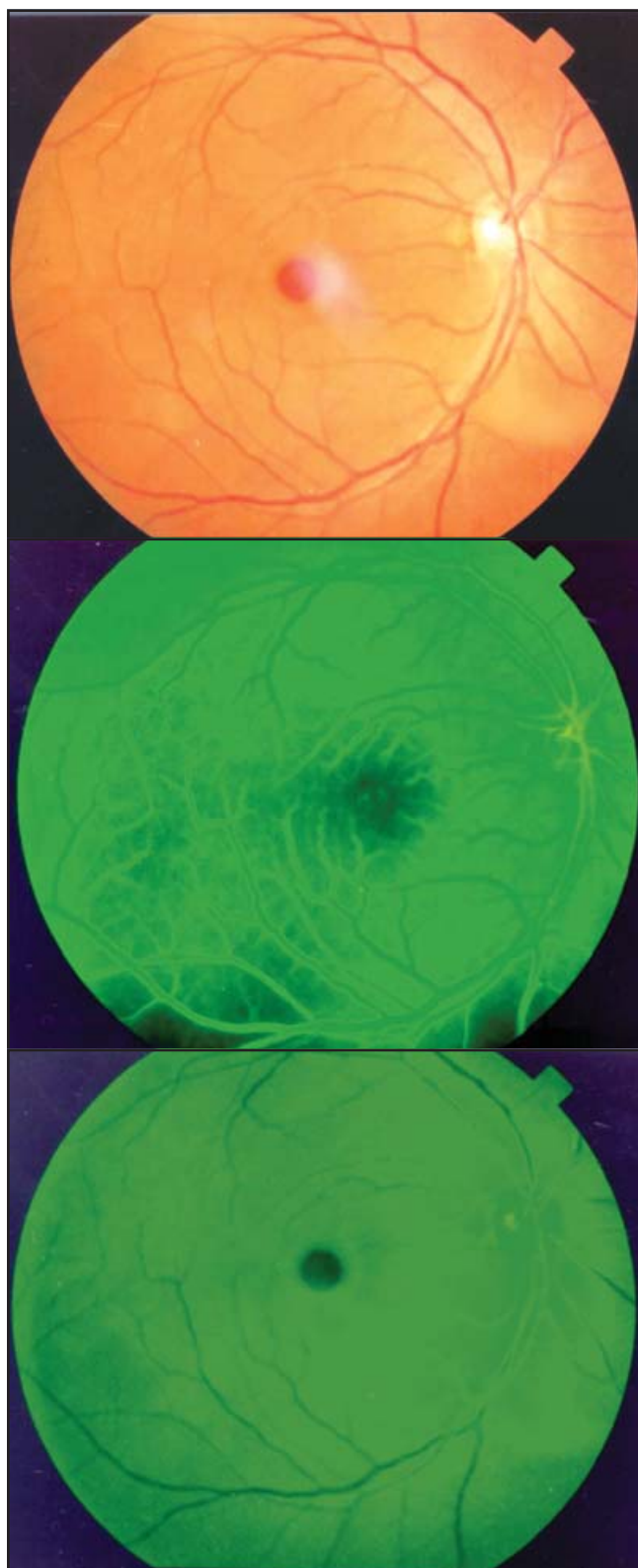


Fig. 3. Caso 3. FAR con verde de indocianina en la que inicialmente se muestra hiperfluorescencia en área foveolar que indica tracción foveolar progresando a estadios II, III y IV. Esta FAR nos muestra un agujero macular grado III.

de la disminución de la agudeza visual causada por alteraciones maculares y la instilación de un nuevo agente hipotensor lipídico es similar a las ya descritas en casos previamente reportados, principalmente con el uso de latanoprost. En ausencia de fluorangiografía pretratamiento y el cambio de droga sospechosa, pudiese existir una relación causal aún no totalmente establecida, sin embargo, estos tres casos podrían corroborar la posibilidad de tal complicación.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado en animales de experimentación que las prostaglandinas causan efectos en la barrera hematoacuosa, principalmente en ojos de conejo, así como la posibilidad de disrupción de la barrera hematorretiniana, aunque esto no se ha comprobado completamente en ojos humanos. Sin embargo, existe relación en los casos ya presentados de aparición de edema macular cistoideo y agujero macular secundario a la instilación de estas drogas, ya que los análogos de prostaglandinas inducen inflamación ocular y esto acreditaría nuestra hipótesis consistente en reconocer el uso de estas drogas y su relación con el desarrollo de alteraciones maculares por el daño que pueden llegar a causar en la barrera hemato-acuoso o retiniana.

REFERENCIAS

1. Warwar R, Bullock J y cols. Cystoid macular Edema and Anterior Uveitis Associated with Latanoprost Use. *Ophthalmology* 1998; 105:263-268 .
2. Wand M, Gaudino R. Cystoid Macular Edema Associated with Ocular Hypotensive Lipids. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:403-405.
3. Laszlo Z. Prostaglandins: A New Approach to Glaucoma Management with a New, Intriguing Side Effect. *Surv Ophthalmology* 1997; 41(Supl 2) S1-S14.
4. Wand M, Shields B. Cystoid Macular Edema in the Era of Ocular Hypotensive Lipids. *Am J. Ophthalmol* 2002; 133:393-397.
5. Laszlo Z. Prostaglandins, Old Concepts and New Perspectives. *Arch Ophthalmol* 1987; 105.
6. Shumert RA, Camras C. Latanoprost and Cystoid Macular Edema: Is There a causal relation? *Cur Op Ophthalmol* 2000; 11(2): 94-100.
7. Rowe J, Hattenhauer H. Adverse Side Effects Associated with Latanoprost. *Brief Reports. Am J Ophthalmol*; 124(5):683-685.
8. Suryanarayanan N Gyandev PS. Intraocular Pressure reducing Effect of PhXA41 in Ocular Hipertensión. Comparasion of Dose Regimens. *Ophthtalmology* 1993; 100:1305-1311.
9. Astin M, Stjernschantz J, Selen G. Role of nitric oxide in PGF2a induced ocular hyperemia. *Exp Eye Res* 1994, 59:401- 407.
10. Astin M. Effects of prostaglandin E2, F2a and latanoprost acid on isolated ocular blood vessels in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998; 14:119-128.