

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**NEUROPATÍA ÓPTICA POR ETAMBUTOL
EN PACIENTES ADULTOS**

PAULA GIULIANNA ANDREA TRES MOLINA

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Oftalmología
Para obtener el grado de Maestra en Oftalmología
Septiembre 2015**



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Paula Giuliani Andrea Tres Molina

Carné Universitario No.: 100018136

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Oftalmología, el trabajo de tesis “NEUROPATÍA ÓPTICA POR ETAMBUTOL EN PACIENTES ADULTOS”


Que fue asesorado: Dra. Rafaela Salazar de Barrios

Y revisado por: Dr. Enrique Benjamín Jacobs

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para septiembre 2015.

Guatemala, 18 de agosto de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 14 de enero del 2015

Dr. Edgar Rolando Berganza
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza

Por este medio le informo que he sido ASESOR del trabajo de Investigación titulado Neuropatía Óptica por Etambutol, en Pacientes del Hospital Roosevelt y Hospital Nacional de Tuberculosis San Vicente durante el año 2010 correspondiente a la estudiante Paula Julianna Andrea Tres Molina de la Maestría en Oftalmología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,


Dra. Rafaela Salazar de Barrios
ASESOR

COLECCIÓN No. 4807
OFTALMOLOGÍA

Guatemala, 13 de enero del 2015

Dr. Edgar Rolando Berganza
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

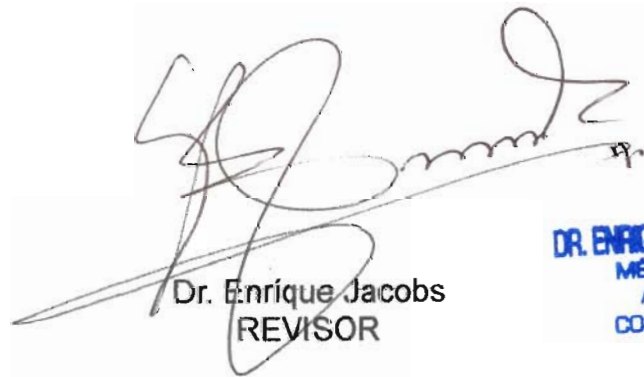
Estimado Dr. Berganza

Por este medio le informo que he sido REVISOR del trabajo de Investigación titulado Neuropatía Óptica por Etambutol, en Pacientes del Hospital Roosevelt y Hospital Nacional de Tuberculosis San Vicente durante el año 2010 correspondiente a la estudiante Paula Julianna Andrea Tres Molina de la Maestría en Oftalmología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Enrique Jacobs
REVISOR

DR. ENRIQUE BENJAMÍN JACOBS S.
MÉDICO Y CIRUJANO
ANESTESIOLOGO
COLEGIADO No. 2152



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



Guatemala, 14 de enero del 2015

Dr. Edgar Rolando Berganza
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado “Neuropatía Óptica por Etambutol en pacientes del Hospital Roosevelt y Hospital Nacional de Tuberculosis San Vicente durante el año 2010” el cual corresponde a la estudiante **Paula Julianna Andrea Tres Molina** de la Maestría a mi cargo, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dra. Rafaela Salazar de Bernal
Docente Responsable de la Maestría Oftalmología
Universidad de San Carlos de Guatemala

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	i
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	4
III. OBJETIVOS.....	16
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
V. RESULTADOS.....	24
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	26
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
VIII. ANEXOS.....	33

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	24
Tabla 2	24
Tabla 3	25

RESUMEN

La OMS estima que cada año se diagnostican 9.2 millones de nuevos casos de tuberculosis mundialmente. Cerca del 55% de éstos pacientes son tratados con etambutol, si se toma en cuenta que un 2% de estos individuos experimentarán disminución visual significativa e irreversible, entonces tenemos una incidencia de ésta seria complicación iatrogénica de 100,000 casos nuevos anuales, a nivel mundial. En Guatemala, cada año se detectan en promedio 2600 casos de tuberculosis. **Objetivo:** Determinar clínicamente si existen signos sugestivos de neuropatía óptica inducida por el etambutol, en pacientes adultos de los Hospitales Roosevelt y “San Vicente” de la ciudad de Guatemala. **Resultados:** De 167 pacientes evaluados se encontró que 13 (7.7%) presentaban signos y síntomas sugestivos de neuropatía óptica, de éstos 10(6%) eran del hombres y sólo 3 pacientes (1.7%) eran mujeres. De las dosis utilizadas en los pacientes que presentaron neuropatía óptica, se encontró que 9 pacientes (69%) fueron tratados con una dosis de 15mg/kg/día; 3 pacientes (23%) se trataron con 20mg/kg/día; y 1 paciente (8%) se trató con 25mg/kg tres veces por semana. **Conclusión:** Se encontró que la frecuencia de casos de neuropatía óptica es mayor comparado con lo que reportan otros estudios, pero se debe tomar en cuenta que el diagnóstico de dicha patología, en este estudio únicamente se basó en signos y síntomas de neuropatía óptica. En los protocolos actuales el uso de etambutol en los hospitales estudiados, no mencionan la necesidad de una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento con etambutol, como debería ser.

I. INTRODUCCIÓN

El etambutol es una droga comúnmente utilizada en el tratamiento de la tuberculosis y se asocia a toxicidad ocular, manifestándose como una neuritis óptica, la cual ha sido descrita desde que se utilizó por primera vez en 1960. Además es la causa más común y más extensamente estudiada de toxicidad del nervio óptico. (1)

El término neuritis óptica se usa en forma muy amplia para denotar inflamación, degeneración o desmielinización del nervio óptico. Clínicamente cursa con dolor intenso alrededor y detrás del ojo, especialmente con los movimientos oculares, a lo que puede añadirse cefalea frontoocular ipsilateral. La relación entre el dolor y la pérdida visual es variable, el dolor casi siempre precede un día o dos al inicio de la alteración visual. Otros síntomas oculares referidos por los enfermos son la disminución de la nitidez de percepción, sensación de irritación del ojo, lagrimeo excesivo, escozor, fotofobia y fotopsia. El síntoma típico más importante es la pérdida un tanto súbita (horas o días) de la agudeza visual. (2)

En el diagnóstico diferencial precoz, son decisivos los métodos de exploración funcional (agudeza visual, visión de colores, campo visual, examen de sensibilidad al contraste, etc.) y los electrofisiológicos (electroretinograma y potencial evocado visual cortical) así como la anamnesis y el examen físico; aunque este último a veces sólo permite sospechar el diagnóstico al observarse un reflejo pupilar perezoso o ausente (pupila de Marcus-Gunn) en presencia de fondo de ojo normal. (3)

La OMS estima que cada año se diagnostican 9.2 millones de nuevos casos de tuberculosis a nivel mundial. Cerca del 55% de éstos pacientes son tratados con etambutol como parte del tratamiento de tuberculosis o infecciones del complejo Mycobacterium-avium (MAC). Si se estima que un 2% de estos individuos experimentarán disminución visual significativa e irreversible, entonces tenemos una incidencia de ésta seria complicación iatrogénica de 100,000 casos nuevos cada año, a nivel mundial. (1)

En América Latina y el Caribe, la tuberculosis es una enfermedad curable y prevenible. Contagia a 40 personas cada hora y provoca una muerte cada 10 minutos, según reportes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). (4)

En Guatemala, cada año se detectan entre 2,500 y 2,727 casos nuevos de tuberculosis, debido al aumento de la pobreza, el hacinamiento y a la aparición de enfermedades transmisibles, como el sida. El coordinador del Programa Nacional contra la tuberculosis,

del Ministerio de Salud Pública, señaló que el 85% de esos casos tiene cura por medio de un tratamiento que dura de seis a ocho meses. Se afirma que la pobreza, la desnutrición, el hacinamiento, el tabaquismo y el alcoholismo han favorecido que esta enfermedad se mantenga latente en el país. La tuberculosis es un mal oportunista y se desarrolla en pacientes VIH-SIDA, quienes mueren rápidamente. (5)

Otro de los problemas es que la bacteria de la tuberculosis muta constantemente con lo que aparecen cepas resistentes a los medicamentos que antes la eliminaban. El etambutol dejó de utilizarse por algún tiempo luego que se indentificara la neuropatía óptica como uno de sus efectos secundarios, pero actualmente es incluido en el régimen de tratamiento de regiones en donde se tiene una prevalencia del 4% de resistencia a la isoniazida.(6)

Los objetivos principales de éste estudio fueron determinar clínicamente con qué frecuencia sucede la neuropatía por etambutol en los pacientes atendidos en los Hospitales Roosevelt y Nacional de Tuberculosis “San Vicente”; y valorar si los actuales protocolos del uso de etambutol toman en cuenta la evaluación oftalmológica del paciente antes, durante y después de ser tratados con este medicamento.

Inicialmente la investigación se había diseñado para realizarla en el Hospital Roosevelt y Hospital Nacional de Tuberculosis “San Vicente” de Guatemala, pero la cantidad de pacientes fue muy reducida por lo que se incluyó a los pacientes de la Consulta Externa de la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt, con ésta medida se logró incrementar el número de pacientes evaluados de 37 a 167; y la cantidad de pacientes con neuropatía óptica secundaria a etambutol de 3 a 13. En el protocolo inicial de éste estudio se había pensado tomar en cuenta la evaluación de los campos visuales periféricos y centrales, sin embargo, el campo visual central no se pudo realizar en la mayoría de pacientes ya que era necesario que ellos contaran con su corrección de cerca (presbicia). También se pensó en evaluar la sensibilidad de contraste con la cartilla de Pelli-Robson, pero a ninguno de los pacientes se evaluó en lámpara de hendidura por lo que no se podía saber si la mala sensibilidad de contraste era secundaria a opacidades en el cristalino (catarata).

Mediante evaluación oftalmológica de todos los pacientes, de dichos hospitales, tratados con etambutol y que cumplían con los criterios de inclusión del estudio se obtuvo que de los 167 pacientes evaluados, 13 pacientes (7.7%) si presentaban signos y síntomas presuntivos de neuropatía óptica, de éstos 6% eran del sexo masculino y sólo 1.7% correspondían al sexo femenino. En cuanto a las dosis utilizadas en los pacientes que presentaron neuropatía

óptica se encontró que 9 pacientes (69%) fueron tratados con una dosis de 15mg/kg/día; 3 pacientes (23%) se trataron a dosis de 20mg/kg/día; y 1 paciente (8%) se trató con dosis de 25mg/kg tres veces por semana. Chan et al. reportaron una incidencia de neuritis retrobulbar relacionada al etambutol que varía entre 18% en pacientes que reciben más de 35mg/kg/día, 5% a 6% con 25mg/kg por día y menos del 1% con 15mg/kg por día de etambutol por más de dos meses. (7)

II. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades

El hidrocloreto de etambutol (HCL) es uno de los agentes empleados en el tratamiento de la tuberculosis.(7) La droga es bien tolerada excepto por su potencial de causar neuropatía óptica tóxica. La toxicidad está relacionada con la dosis y la duración del tratamiento, y la incidencia varía de 18% en pacientes que reciben más de 35mg/kg/día, 5-6% con 25mg/kg/día a menos del 1% con 15mg/kg/día de la droga si se toma por lo menos 2 meses. La toxicidad es considerada reversible al omitir el medicamento, aunque esto aún es controversial. Incluso existen varios reportes de daño visual permanente secundario al etambutol. La reversibilidad de su toxicidad depende de su detección temprana. La agudeza visual, visión de colores y campos visuales que son los exámenes recomendados para evaluar los efectos oculares puede que no detecten los casos de toxicidad en estadios subclínicos. (8)

El etambutol es la cuarta droga utilizada en el tratamiento antituberculoso en niños. El nivel sérico del etambutol en niños es más baja que la esperada en adultos que reciben una dosis similar, debido a la diferencias de la farmacocinética y farmacodinámica de la infancia. Las recomendaciones actuales de la dosis del etambutol en niños conduce a niveles séricos subterapéuticos. Parece ser más válido calcular el etambutol en base a la superficie corporal en lugar del peso corporal, lo que nos lleva a dosis más elevadas especialmente en niños más pequeños. Con esta dosificación, los niveles séricos terapéuticos son alcanzados en todos los grupos etarios, los que nos lleva a una alta eficacia en el tratamiento de la tuberculosis sin aumentar el riesgo de toxicidad ocular. (9)

2.2 Historia

La Tuberculosis ha estado presente desde tiempos ancestrales. Cerca de 460 BC, Hipócrates identificó la tisis, que es el término griego para consumo (la tuberculosis pareciera consumir a las personas) como la enfermedad con más distribución, que era casi siempre fatal. Actualmente, siglos más tarde, la tuberculosis es todavía la enfermedad infecciosa más común, infectando a millones de personas en todo el mundo. (2)

La fórmula original del etambutol era una mezcla racémica. Sin embargo, cuando se descubrió que la L-form era predominantemente responsable de su toxicidad, y que la D-form de sus efectos terapéuticos, la L-form fue retirada del mercado. A pesar de esto, se han reportado casos de pérdida visual irreversible y algunos autores han sugerido que el etambutol no debería de ser usado de rutina en el tratamiento de la tuberculosis. (2)

En 1961, la Compañía Lederle realiza el descubrimiento de un nuevo agente antituberculoso, etambutol. Las concentraciones in vitro de 1-4µm/ml inhibían el crecimiento del M. tuberculosis, éste nuevo agente también mostró ser efectivo para animales infectados con tuberculosis. Desafortunadamente, en 1962 esta nueva droga prometedora, fue la responsable de la “ambliopía tóxica”, la cual se desarrolló en 8 de 18 pacientes (44%) que recibieron 60-100mg/kg/día de etambutol. Sin embargo se notó que las molestias oculares mejoraron luego de suspender la droga. (10)

2.3 Definición

La neuropatía óptica inducida por el etambutol es usualmente bilateral y puede ser asimétrica. La toxicidad del etambutol puede afectar únicamente a los axones de pequeño calibre del haz papilomacular y la atrofia óptica no se desarrollará hasta meses después que se hayan perdido las fibras nerviosas. Los hallazgos de la RMN con gadolinium en pacientes con neuropatía óptica son normales.(11) Heng et al. establecieron que el etambutol es específicamente tóxico para las células ganglionares de la retina.(12) Sin embargo, signos clínicos de daño secundario a toxicidad están frecuentemente ausentes en la evaluación del fondo de ojo. La neuropatía óptica puede ocurrir de 2 a 5 meses después de que el paciente haya iniciado el tratamiento, aunque se han reportado casos espontáneos, la toxicidad no es aparente en promedio hasta 8 meses después de iniciado el tratamiento. El hallazgo oftalmológico temprano de neuropatía óptica inducida por etambutol puede ser disminución de la agudeza visual, pérdida adquirida de la distinción entre los colores rojo y verde o amarillo azul, escotoma central. El etambutol también presenta cierta afinidad por el quiasma, manifestándose como un defecto del campo visual bitemporal.(11)

Algunos han propuesto el uso de pruebas electrofisiológicas para el monitoreo de la toxicidad por etambutol. Una electroretinografía multifocal (ERG) puede ser de valor diagnóstica para la monitorización de los pacientes que toman etambutol, un ERG de campo completo y electro-oculograma (EOG) han demostrado ser muy útiles para demostrar anomalías en éstos pacientes. También se ha reportado que los potenciales visuales evocados (VEP) han

diagnosticado daños al nervio óptico subclínicos. Sin embargo, el VEP no es sensible y tiene una alta tasa de falsos positivos. La medición de la sensibilidad de contraste puede ser útil en la detección subclínica de neuropatía óptica tóxica inducida por etambutol. La tomografía óptica coherente (OCT) también promete ser una herramienta de tamizaje para la detección subclínica de la neuropatía óptica.(11)

2.4 Fisiopatología

La fisiopatología detrás de la neuropatía óptica inducida por etambutol aún no es muy conocida. Muchos autores ahora creen que una alteración mitocondrial es el mecanismo subyacente.(11) Heng et al. demostraron que el etambutol causa una disminución del calcio citosólico, un aumento del calcio mitocondrial y un aumento en el potencial de membrana mitocondrial. (12)

El etambutol destruye las bacterias mediante la quelación de iones metálicos que están involucrados con los ribosomas de células procarióticas. En particular, inhibe a la transferasa de arabinósido, una enzima importante en la síntesis de las paredes mitocondriales. Dado a la similaridad del ADN mitocondrial de los mamíferos y a los ribosomas de las bacterias, la síntesis proteica de las mitocondrias puede ser inhibida. El desacoplamiento de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y la disociación de los polisomas a monosomas que es causada por la depleción prolongada de ATP contribuye a la reducción de la síntesis proteica.(1)

En la fosforilación oxidativa que ocurre en las mitocondrias, los electrones son transferidos cadena abajo por los complejos como protones y son translocados en la membrana interna para establecer un gradiente electroquímico. La energía almacenada en el transporte de electrones es igual a la de síntesis de ATP. Ya que el etambutol es un quelante de metales, éste puede romper la fosforilación oxidativa y la función mitocondrial interfiriendo en los complejos I que contienen hierro y en los complejos IV que contienen cobre. La disminución crónica de la producción de energía y la acumulación de especies reactivas de oxígeno eventualmente conducen a la apoptosis y a la degeneración del nervio óptico.

Las mitocondrias proporcionan la mayor parte del ATP necesario para las células. En el proceso de fosforilación oxidativa, las especies reactivas de oxígeno son generadas como un subproducto. La depleción energética y el estrés oxidativo pueden llevar al daño mitocondrial, resultando en la apertura de los poros permeables de transición mitocondrial

(MPTP) que permiten el paso de la citocromo c, la cual inicia la vía de la muerte apoptótica en el citosol. Cada vez que un axón es sometido a una propagación del potencial de acción, las bombas de sodio-potasio deben restaurar el potencial de membrana. Este paso necesita una gran cantidad de ATP. Prueba de esto es que las mitocondrias, la fuente primaria de ATP, se encuentran acumuladas en los nódulos de Ranvier y otras zonas desmielinizadas del axón. (1)

Dado que el transporte axonal es altamente dependiente de energía y las mitocondrias necesitan ser transportadas desde el soma neuronal hasta las sinapsis distales terminales durante el corto periodo de vida de las mitocondrias, las células ganglionares de la retina con sus largos axones resultan ser muy vulnerables. La función mitocondrial deficiente compromete el transporte axonal eficiente, incluyendo al mismo transporte de las mitocondrias. Los axones de las células ganglionares de la retina y el paquete de fibras papilomaculares son particularmente vulnerables, por su estrecho calibre y por la gran proporción de superficie área/volumen, favorece al consumo de energía en lugar de la producción. Además, la falta de mielinización en el interior del ojo y la rápida conducción por la estimulación hace de las células ganglionares de la retina particularmente susceptibles.(1)

Una segunda teoría de la toxicidad inducida por el etambutol es su efecto quelante de zinc a través de un mecanismo dependiente de glutamato lo cual es tóxico para las células ganglionares de la retina. Existe gran evidencia que los niveles intracelulares o extracelulares de zinc juegan un papel determinante sobre si una célula vive o muere, y específicamente puede regular la muerte mediante un proceso de apoptosis.(13)

Otra teoría del patrón de pérdida celular observada en la toxicidad por etambutol, específicamente la pérdida de células ganglionares de la retina, es muy similar a la que se observa en el daño mediado por el glutamato. Estudios realizados en las últimas cuatro décadas, sobre el sistema nervioso central han encontrado que las lesiones traumáticas e isquémicas están mediadas por niveles excesivos de aminoácidos excitatorios, especialmente el glutamato. El glutamato causa pérdida de los cuerpos de las células ganglionares y de sus axones. El trabajo de muchos laboratorios han establecido que la forma predominante de excitotoxicidad de las células ganglionares de la retina está mediado por una sobreestimulación de la N-metil-D-aspartato (NMDA) un subtipo del receptor del glutamato, que a su vez conduce a niveles excesivos del calcio intracelular. Un antagonista bien caracterizado del NMDA es el dizocilpin (MK-801), un bloqueador de los canales de apertura del receptor del NMDA.(12)

2.5 Factores de Riesgo

2.5.1 Fallo Hepático: No es necesario hacer un ajuste de la dosis del etambutol en pacientes con daño hepático. (14)

2.5.2 Insuficiencia Renal: En pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50mL/min, el intervalo de dosis de etambutol debería ser entre cada 24 y 36 horas. Una pequeña cantidad de etambutol es removida por hemodiálisis. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30mL/min o que requieran diálisis deben recibir una dosis de 15 a 20mg/kg tres veces por semana. Aquellos que tengan tratamiento hemodialítico deben recibir una dosis luego de la diálisis. (14)

Lee et al. observaron que la tasa de filtración glomerular se redujo significativamente en los pacientes con neuropatía óptica inducida por etambutol (44.33 ± 17.21 mL/min) comparado con los pacientes sin neuropatía óptica tratados con etambutol (71.4 ± 27.8 mL/min) ($P < 0.05$). La incidencia de la neuropatía óptica inducida por el etambutol fue significativamente más alta en los pacientes con disminución de la función renal ($P = 0.002$, prueba Mann-Whitney). (15)

2.5.3 Niños: Dado que la agudeza visual y la percepción de colores es difícil de evaluar en niños, el etambutol usualmente se evita en estos pacientes, excepto en los casos de resistencia a drogas o en situaciones especiales en donde la enfermedad es de “tipo adulto” (ej. lóbulo apical, lesiones cavitarias).(14)

La dosis diaria recomendada del etambutol para el tratamiento de la tuberculosis en niños varía de una dosis máxima de 15mg/kg/día a 20 mg/kg/día. Publicaciones evidencian la relación de la dosis, toxicidad, farmacocinética del etambutol en niños y adultos. Donald et al. encontraron que la eficacia del etambutol se relaciona con su dosis y es mejor si se da en adultos sola o junto con otra droga. Si se da con isoniazida (INH), una dosis de 15mg/kg de etambutol da mejores resultados que 6mg/kg, y 25mg/kg es mejor que 15mg/kg. La ocurrencia de toxicidad ocular fue dependiente de la dosis; >40% de los adultos desarrollaron toxicidad a dosis > 50mg/kg, y 0-3% con dosis de 15mg/kg/día. Las concentraciones séricas pico del etambutol aumentan en relación a la dosis, pero son significativamente más bajas en niños que recibieron la misma dosis. En solo 2 de 3811 niños (0.05%) que recibieron el etambutol a dosis de 15-30mg/kg se les suspendió el tratamiento debido a una

posible toxicidad ocular; a niños de todas las edades se les puede dar EMB en dosis diarias de 20mg/kg y dosis de 30mg/kg tres veces por semana sin preocupación alguna.(10) Thee et al. demostraron que los niveles séricos del etambutol fueron más bajos que los esperados en adultos que recibían una dosis similar, debido a la diferencias de la farmacocinética y farmacodinámica de la infancia. Sin embargo, los niños que fueron tratados con dosis de etambutol calculadas según su superficie corporal la toxicidad ocular ocurrió en 0.7% y recaídas en 0.8% de los casos. En conclusión, recomendaciones actuales de la dosis del etambutol en niños conduce a niveles séricos subterapéuticos. Parece ser más válido calcular el etambutol en base a la superficie corporal en lugar del peso corporal, lo que nos lleva a dosis más elevadas especialmente en niños más pequeños. Con esta dosificación, los niveles séricos terapéuticos son alcanzados en todos los grupos etarios, los que nos lleva a una alta eficacia en el tratamiento de la tuberculosis sin aumentar el riesgo de toxicidad ocular. (9)

- 2.5.4 Embarazadas: El etambutol es una droga categoría B, y generalmente se considera segura durante el embarazo.
- 2.5.5 Ancianos: En este grupo de pacientes hay más susceptibilidad a los efectos adversos del etambutol, especialmente si la reciben a dosis altas. Debido a que la función renal declina con la edad, se debe poner mucha atención a la necesidad de ajuste de dosis basada en la función renal del paciente. (14)
- 2.5.6 Obesos: La OMS recomienda una dosis diaria de etambutol de 15-20 mg/kg. La American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention y el Infectious Disease Society of American sugieren una dosis de etambutol basada en el cálculo del peso magro con un máximo de dosis de 1600mg, lo cual es marcadamente menor que lo que generalmente se recomienda, de 2500 mg. Hasenbosch et al. analizaron retrospectivamente expedientes de 760 pacientes hospitalizados y tratados con etambutol entre 1992 y 2007 en el Centro Beatrixoord de Tuberculosis y el Centro Universitario Médico de Groningen, en Holanda. El diagnóstico, historia médica previa, dosis y duración del tratamiento, función renal y hepática, uso de otros medicamentos, edad, sexo, peso, altura, examen oftalmológico y tiempo de inicio de manifestaciones oculares fueron investigados en pacientes que desarrollaron neuropatía óptica inducida por etambutol. El grupo control fueron pacientes obesos (determinado por su Índice de Masa Corporal), tratados con etambutol y sin síntomas

oculares fueron tomados de la misma base de datos. Los resultados obtenidos fueron que de los pacientes tratados con etambutol 10 (1.3%) reportaron síntomas visuales. En 6 (0.8%), no se encontró explicación al examen oftalmológico, más que el uso de etambutol. La edad media de los pacientes evaluados con presumible toxicidad por etambutol fue de 39.5 ± 18.1 años. Estos recibieron una dosis media de etambutol de 26.4 ± 11.0 mg/kg. Los pacientes del grupo control fueron tratados con una dosis media diaria de 13.6 ± 1.2 mg/kg y una duración media de tratamiento de 3.2 ± 2.7 meses. Si se corrigen las dosis en base al IMC en combinación con la duración del tratamiento, esto se asocia con un riesgo elevado de desarrollar neuropatía óptica. La obesidad puede alterar la distribución y la eliminación de varias drogas.(16)

2.6 Manifestaciones Clínicas

Se ha reportado una incidencia de neuritis retrobulbar relacionada al etambutol que varía entre 18% en pacientes que reciben más de 35mg/kg día, 5% a 6% con 25mg/kg por día y menos del 1% con 15mg/kg por día de etambutol por más de dos meses. No se ha reportado una dosis segura del etambutol. (7)

Las manifestaciones oculares son usualmente tarde y generalmente no aparecen hasta por lo menos 1.5 meses luego de iniciado el tratamiento. El intervalo medio entre el inicio de la terapia y los efectos tóxicos se ha reportado que es entre 3 a 5 meses. Se han reportado también manifestaciones de toxicidad hasta 12 meses después de iniciado el tratamiento. (7)

Se ha descrito que la neuropatía inducida por etambutol es reversible al discontinuar el medicamento (con recuperación de la agudeza visual durante un período de semanas a meses), la disminución visual permanente sin recuperación se ha reportado en un período de seguimiento de 6 meses a 3 años en algunos pacientes en los que rápidamente se discontinuó el tratamiento. No se identificaron factores de riesgo para una mala recuperación de la agudeza visual, aunque otro estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa en la recuperación visual entre grupos de pacientes mayores de 60 años y menores de 60 años. La mejoría visual se reportó en un 20% y 80%, respectivamente. Incluso en pacientes en los que se ha reportado una mejoría visual luego de la discontinuación del tratamiento, no siempre se logra una recuperación completa. También se ha documentado pérdida progresiva de la visión luego de discontinuado el tratamiento con etambutol.(14)

2.6.1 Agudeza Visual: La neuropatía óptica usualmente se manifiesta con disminución de la agudeza visual.(14) Lee et al encontró que la agudeza visual se tomó en cuenta para realizar el diagnóstico de neuropatía óptica inducida por etambutol si ésta había disminuido 2 líneas de la cartilla de Snellen entre la última evaluación oftalmológica antes de que el etambutol se iniciara y la primera evaluación luego de la medicación fuera iniciada o si era 20/40 o peor en ausencia de otro factor causal. Los síntomas de disminución de la agudeza visual incluían visión nublada o borrosa, dificultad para leer, percepción desteñida de los colores, o cambios frecuentes en las prescripciones de gafas o lentes de contacto. En este estudio la disminución de la agudeza visual fue documentada a los 7.31 ± 9.45 meses (rango de 1-36 meses) luego de iniciado el tratamiento con etambutol. De 26 ojos, 17 (65.4%) mostraron disminución de la agudeza visual. En 4 pacientes, la agudeza visual había disminuido bilateralmente de forma simétrica; en 6 pacientes, fue asimétrica. (15)

Cinco ojos de 3 pacientes mostraron mejoría de la agudeza visual luego de discontinuar el etambutol. En promedio, la agudeza visual mejoró de 0.53 ± 0.65 a 0.50 ± 0.62 , pero la mejoría fue documentada solo en 6 ojos de 4 pacientes.(15)

La apariencia inicial del disco óptico se encontró relacionada con la recuperación visual ($P = 0.02$). Los campos visuales iniciales y la visión cromática no tuvieron relación significativa con la recuperación visual. La dosis diaria y acumulada de etambutol, la duración del tratamiento y la filtración glomerular no tuvieron relación significativa con la recuperación de la agudeza visual ($P= 0.94, 0.83, 0.94$ y 0.26 respectivamente).(15)

Además de la agudeza visual la evaluación de la reacción pupilar puede estar bilateralmente lenta sin defecto pupilar aferente. (7)

2.6.2 Campos Visuales: La neuropatía óptica inducida por etambutol es usualmente bilateral y se han descrito neuropatías ópticas centrales y periféricas. El tipo central involucra el haz papilomacular y resulta en un escotoma cecocentral, mientras que el tipo periférico causa defectos del campo visual periférico, especialmente defectos bitemporales con afección de la agudeza visual. Además de la toxicidad al nervio óptico, estudios han demostrado que el etambutol también puede ser tóxico para la retina. (17)

Lee et al. encontraron que 17 (65.4%) de los ojos de 9 pacientes, presentaron escotomas central o paracentral. El defecto fue bilateral en 8 pacientes y unilateral en 1 paciente. Nueve ojos tuvieron escotoma central; el resto de ojos exhibieron escotomas bitemporales. (15)

2.6.3 Visión de Colores: El defecto cromático más frecuente en la toxicidad del nervio óptico inducida por etambutol es la discriminación del rojo y el verde.(8) Lee et al. obtuvieron que de 22 pacientes que mostraron resultados anormales en las pruebas de visión de colores, 16 (61.5%) de los ojos de 8 pacientes llenaban los criterios de disminución de la visión de colores atribuible a la neuropatía óptica inducida por etambutol. La condición fue bilateral en todos los pacientes. Diez ojos mostraron disminución únicamente en la percepción del color rojo-verde, y los otros mostraron dificultad en la percepción del color azul-amarillo. La visión de colores de 7 ojos de 4 pacientes se normalizó o mejoró en un promedio de 5.33 ± 0.58 meses luego de discontinuar el etambutol.(15)

2.6.4 Disco Óptico: Las anomalías del disco óptico se observaron en 17 pacientes (65.4%) de los ojos. Los hallazgos más comunes fueron palidez en 10 (38.5%) de los ojos. Edema del disco óptico se presentó en 2 ojos. Entre los pacientes que dejaron de tomar el etambutol, solo 1 demostró un disco óptico normal. La palidez no cambió en 1 paciente y empeoró en 5 pacientes durante el período de seguimiento. (15)

2.7 Diagnóstico

2.7.1 Historia del paciente: Se debe tomar en cuenta la historia de la enfermedad actual, ocupación, hábitos o manías y antecedentes.(8)

El paciente puede quejarse de visión borrosa indolora, progresiva bilateral o disminución de la percepción de los colores. La visión central se ve más frecuentemente afectada. Algunos pacientes pueden estar asintomáticos con anomalías detectadas únicamente con pruebas visuales. (7)

2.7.2 Evaluación oftalmológica: Los hallazgos al examen físico son muy variables. Ambos ojos están afectados simétricamente si se detecta alguna anomalía.(7) Se debe tomar en cuenta la refracción con cicloplegia, evaluación en lámpara de hendidura para examinar el segmento anterior y la reacción pupilar. Evaluación de la agudeza visual lejana con la cartilla de Snellen y agudeza visual cercana con la de

Rosenbaum. La visión de colores con la prueba pseudocromática de Ishihara y también con el anomaloscopio ocular de Heidelberg ya que específicamente evalúa los defectos de los colores rojo y verde. La sensibilidad de contraste se evalúa con la cartilla de Pelli-Robson.

Fundoscopia directa e indirecta para descartar otras patologías oculares, también se debe tomar la presión intraocular con el tonómetro de Goldmann. Para evaluar si el paciente presenta escotomas centrales se puede utilizar la rejilla de Amsler.(8)

2.7.3 Estudios de electrofisiología:

2.7.3.1 Potenciales Visuales Evocados (VER): Se utilizan para evaluar los efectos tóxicos y se han utilizado en la práctica clínica neurológica. Aunque es una herramienta objetiva para evaluar la función del nervio óptico, existen muy pocos reportes de su uso en la detección temprana de la neuropatía óptica inducida por etambutol. El hallazgo más importante fue el incremento en la latencia de la curva del potencial visual evocado-patrón, sin embargo con una incidencia extremadamente variable (0 a 42.8%).(8)

2.7.3.2 Electroretinograma (ERG): En contraste con el electroretinograma convencional de campo completo el cual estimula y mide la respuesta de toda la retina, el electroretinograma multifocal estimula áreas individuales de la mácula y mide la respuesta de diferentes localizaciones de la retina. Es útil para diferenciar enfermedades maculares de las del nervio óptico, así el electroretinograma multifocal en pacientes con enfermedad del nervio óptico debería de ser normal. Con el uso del electroretinograma multifocal, se demostró que existe una reducción generalizada en la respuesta macular y en áreas en las que las anomalías eran más extensas que las aparentes localizadas en los campos visuales detectados por perimetría automatizada. El electroretinograma multifocal sugiere que además de la neuropatía óptica tóxica, el etambutol puede también causar toxicidad macular a nivel de la retina neurosensorial.(17)

Se demostraron anomalías del electroretinograma multifocal en pacientes con neuropatía óptica inducida por etambutol. Estos cambios se caracterizaron por una disminución en la amplitud con predilección por áreas centrales (mácula). Estudios previos han encontrado anomalías en los potenciales visuales evocados,

electroretinograma de campo completo y en el electro-oculograma en pacientes con neuropatía óptica inducida por etambutol. En experimentos con pescados, el etambutol altera las conexiones sinápticas entre las células horizontales y los conos en una forma relacionada a la dosis, resultando en degeneración de los conos.(18)

Otras alteraciones del electroretinograma incluyen ondas-a “dobles”, potenciales oscilatorios indistintos, disminución en la diferencia entre la amplitud máxima de la onda-b en la adaptación oscuro y claro, disminución de la amplitud fotópica de las ondas a y b, disminución de la amplitud media del patrón del electroretinograma. (19)

2.7.3.3 Tomografía Óptica Coherente (OCT): Debido a la dificultad clínica para identificar cuantitativamente la pérdida en la capa de fibras nerviosas en la neuropatía óptica inducida por etambutol el OCT puede ser de gran ayuda. Este estudio utiliza una técnica en la cual la luz detecta cambios relativos basados en la interferometría de baja coherencia, análogo a la ultrasonografía tipo B aunque este mide la reflexión óptica en lugar de la acústica. El OCT puede evaluar cuantitativamente la retina y el grosor del nervio óptico con una resolución longitudinal de 10 μ m, superando por mucho la sensibilidad del examen en lámpara de hendidura. Se ha demostrado que cuantifica cambios en el grosor de la retina en muchas enfermedades tales como el edema macular diabético y las membranas epiretinianas. Otros estudios también han demostrado la habilidad del OCT para proporcionar mediciones exactas del grosor de la capa de fibras nerviosas tanto en ojos normales como en ojos glaucomatosos. Estudios clínicos, electrofisiológicos y estudios in vivo apoyaron el efecto tóxico del etambutol sobre la retina. Por lo tanto, la toxicidad ocular por etambutol puede tratarse de una neuroretinopatía. (20)

A pesar de la apariencia casi normal del fondo de ojo con oftalmoscopia, el OCT claramente demostró y cuantificó la pérdida de fibras nerviosas retinianas del nervio óptico en pacientes con neuropatía óptica inducida por el etambutol. El cuadrante temporal del disco óptico y sus fibras nerviosas correspondientes fueron las más afectadas. Una pérdida selectiva de las fibras de pequeño calibre (o axones parvocelulares) es la explicación más razonable para la mayoría de los hallazgos en la neuropatía óptica inducida por el etambutol así como en otras formas tóxicas y hereditarias de neuropatía óptica. (20)

Todos los sujetos participantes demostraron un patrón similar de degeneración axonal en el OCT. Se observó una marcada disminución del haz papilo-macular relativa a otras áreas de la capa de fibras nerviosas del disco óptico. A pesar de haber tenido cursos clínicos diferentes de la neuropatía óptica inducida por etambutol, todos los sujetos del estudio mostraron patrones similares de pérdida axonal predominantemente en el haz papilo-macular.(20)

2.8 Tratamiento

Se debe interrumpir el tratamiento con etambutol inmediatamente cuando se reconozca toxicidad ocular inducida por etambutol, además se debe referir al paciente a un oftalmólogo para una evaluación más especializada. La discontinuación del tratamiento es el único tratamiento efectivo que puede detener la progresión de la pérdida visual y permitir la recuperación visual. Se recomienda que cuando ocurra toxicidad ocular severa, se debe omitir el etambutol y considerar otros agentes antituberculosos adicionales.(7)

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

- 3.1.1 Determinar clínicamente si existen signos sugestivos de neuropatía óptica inducida por el etambutol en pacientes adultos de los Hospitales Roosevelt y Nacional de Tuberculosis “San Vicente” de la ciudad de Guatemala.

3.2 ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Reportar la frecuencia de neuropatía óptica inducida por etambutol.
- 3.2.2 Analizar los efectos del etambutol en base a: Agudeza visual, sensibilidad al rojo-verde, fundoscopia, edad y sexo.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio de tipo descriptivo prospectivo.

4.2 Población

Pacientes adultos de los Hospitales Roosevelt y Nacional de Tuberculosis “San Vicente” diagnosticados por primera vez con tuberculosis pulmonar, que estén con tratamiento antituberculoso.

4.3 Sujeto de Estudio

Pacientes adultos de los Hospitales Roosevelt y Nacional de Tuberculosis “San Vicente” diagnosticados por primera vez con tuberculosis pulmonar, que estén tomando etambutol como parte de su tratamiento y que cumplan los criterios de inclusión.

4.4 Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Casos nuevos de tuberculosis pulmonar.
3. Estar tomando etambutol en dosis diarias mayores o iguales 15mg/kg por más de 2 meses.
4. Estar tomando etambutol en dosis menores de 15mg/kg por menos de 2 meses pero presentar síntomas visuales.

4.5 Criterios de Exclusión

1. Casos de tuberculosis pulmonar previamente tratados.
2. Tuberculosis extrapulmonar.
3. Presencia de cualquier otra enfermedad que cause neuropatía óptica (esclerosis múltiple, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren e infecciones virales como influenza, sarampión y herpes zoster).
4. Ingesta de cualquier otra droga que se conozca cause neuropatía óptica excepto las drogas antituberculosas de primera línea (cloranfenicol,

penicilamina, alcohol, etanol, metanol, cocaína, marihuana, crack, LSD, morfina, heroína, derivados del opio, amiodarona, digitálicos, ciclosporina, vincristina)

4.6 Cuadro de Operacionalización de las Variables

Variable	Definición	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Neuropatía óptica	Lesión o pérdida de funcionalidad en el nervio óptico.	Mediante oftalmoscopia directa y dilatación pupilar medicamentosa se evaluará el color, la definición del borde del nervio óptico, la presencia de hemorragias y/o exudados peripapilares.	Cualitativa	Nominal	Si o no
Pérdida súbita de la agudeza visual	Discapacidad física que consiste en la pérdida total o parcial del sentido de la vista repentinamente.	Se colocará al paciente a 20 pies de una cartilla de Snellen, se le ocluirá un ojo a la vez y se le solicitará que lea la línea con el optotipo más pequeño que alcance a ver y con la técnica del agujero estenopeico.	Cuantitativa	Intervalo	Fracción de Snellen
Discromatopsia rojo-verde	Discapacidad de la visión a los colores rojo-verde.	Se evaluará un ojo a la vez y por medio de las láminas de Ishihara se le solicitará al paciente que lea el número que	Cualitativa	Ordinal	Alterada o normal

		observa en cada lámina.			
Etambutol	Fármaco bacteriostático y además, bactericida si las concentraciones son lo suficientemente altas. Actúa inhibiendo la transferencia de los ácidos micólicos a la pared celular e inhibe la síntesis de arabinogalactano, un polisacárido clave en la estructura de la pared celular de las micobacterias y en donde se forman las moléculas de ácido micólico. Forma parte del esquema de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis y otras micobacterias.	En casos nuevos de tuberculosis pulmonar el etambutol se utiliza a dosis diaria de 15 – 20 mg/Kg o tres veces por semana a dosis de 25 – 35 mg/kg vía oral. El etambutol se utilizará solo durante la fase inicial del tratamiento que será de 2 meses.	Cuantitativa	Razón	mg/kg
Toxicidad por dosis de etambutol	Capacidad del medicamento de producir efectos perjudiciales sobre un ser vivo al entrar en contacto con él. La variabilidad genética de cada individuo a la respuesta del medicamento provoca que en algunos sujetos la droga funcione bien, en algunos sea ineficaz y en otros causen	Disminución súbita de la agudeza visual, alteración en el test de Ishihara y alteraciones en el nervio óptico como por ejemplo el color y definición del borde, presencia de exudados y hemorragias peripapilares	Cualitativa	Nominal	Si o no

	<p>reacciones adversas. La efectividad y toxicidad de un fármaco viene determinada por los genes. Es por tanto que, el estilo de vida, los alimentos, el funcionamiento del hígado, el estado nutricional y la severidad de una enfermedad, pueden afectar la manera en que el cuerpo responde al medicamento.</p>				
--	--	--	--	--	--

4.7 Descripción del Instrumento Recolector de Datos

Los datos obtenidos de cada paciente se recolectaron en un instrumento, que consta de tres apartados. El primero, es para los datos generales del paciente; el segundo es para la descripción detallada del tratamiento; y el tercero es la información obtenida del examen físico que se le realizó. (Ver anexo 2).

4.8 Procedimiento para la Recolección de Información

Se evaluó la agudeza visual colocando al paciente a 20 pies de una cartilla de Snellen, se le ocluyó un ojo a la vez y se le solicitó que leyera la última línea que le fuera posible, luego se le pidió al paciente que leyera la última línea que le fuera posible a través del agujero estenoico para así descartar problemas refractivos. Para evaluar la percepción de colores, utilizando el test de Ishihara, se le pidió al paciente que indicara los números que observó en las láminas de esta prueba.

Para realizar la fundoscopia directa se le aplicó 1 gota de midriático en cada ojo del paciente y luego el examinador evaluó el fondo de ojo del paciente acercándose con el oftalmoscopio directo tanto como sea posible hasta enfocarse en el nervio óptico.

Todos los datos se registraron en una hoja que incluyó el número de expediente del paciente, edad, sexo, fecha de evaluación y los hallazgos encontrados.

4.9 Procedimientos para Garantizar Aspectos Éticos de la Investigación

Durante todas las etapas de este estudio se tomó como base el código de ética de Helsinki en el cual se dicta los principios para toda investigación médica.

Para formar parte de la investigación los individuos debieron ser participantes voluntarios e informados. Se le explicó verbalmente a cada uno la metodología del estudio, los beneficios, conflictos e incomodidades del estudio. Además se les explicó que eran libres de decidir si participar o no en el estudio, sin temor a ninguna represalia, ni efecto en la relación medico paciente. Después se realizó el consentimiento informado de manera escrita.

La intimidad, integridad física y mental del paciente fue respetada durante todas las etapas de la investigación

El estudio es descriptivo, por lo que no existe ningún riesgo para el paciente. El informe final y los resultados serán publicados y estarán a la disposición de quien los necesite, manteniendo la exactitud de los datos tanto los resultados negativos como los positivos.

4.10 Procedimientos de Análisis de la Información

Se realizó una matriz de datos y en ella se incluyeron todas las variables ya definidas por el investigador.

Con estos valores se determinó la frecuencia con la que se presenta la neuropatía óptica por etambutol.

V. RESULTADOS

Tabla No. 1

FRECUENCIA DE NEUROPATÍA ÓPTICA POR ETAMBUTOL EN PACIENTES DE LOS HOSPITALES ROOSEVELT Y NACIONAL "SAN VICENTE" DE LA CIUDAD DE GUATEMALA DURANTE EL AÑO 2010

	Total	%
Edad promedio (DE)	49.8 (\pm 9.4)	
Sexo		
Femenino	3	23.07%
Masculino	10	76.92%
Total de pacientes evaluados	167	
Casos de neuropatía óptica	13*	7.7%
Dosis de etambutol		
15mg/kg/día	9	69.23%
20mg/kg/día	3	23.07%
25mg/kg tres veces por semana	1	7.7%
Duración del tratamiento promedio en días (DE)	57.15 (\pm 4.11)	

* En estos 13 pacientes se han incluido a los de consulta externa de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

Tabla No. 2

RELACIÓN SEXO/EDAD DE LOS PACIENTES CON NEUROPATÍA ÓPTICA POR ETAMBUTOL EN PACIENTES DEL HOSPITAL ROOSEVELT Y NACIONAL "SAN VICENTE" DE LA CIUDAD DE GUATEMALA DURANTE EL AÑO 2010

Edad	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
30-39	1	1	2
40-49	3	2	5
50-59	4		4
60-69	2		2
Total	10	3	

Tabla No. 3
DESCRIPCIÓN DE PACIENTES QUE PRESENTARON NEUROPATÍA ÓPTICA POR
ETAMBUTOL DE LOS HOSPITALES ROOSEVELT Y NACIONAL “SAN VICENTE” DE LA
CIUDAD DE GUATEMALA DURANTE EL AÑO 2010

No	Sexo	Edad	Dosis de Etambutol	Días de Tratamiento	Anomalía en Examen Físico
1	M	66	15mg/kg	51	AV, DRV, FO anormal*
2	M	53	15mg/kg	60	AV, DRV, FO anormal
3	F	34	15mg/kg	60	AV, DRV, FO anormal
4	M	54	15mg/kg	60	AV, DRV, FO anormal
5	M	34	15mg/kg	60	AV, DRV, FO anormal
6	F	47	20mg/kg	51	AV, DRV, FO anormal
7	M	53	**25mg/kg	51	AV, DRV, FO anormal
8	F	47	20mg/kg	59	AV, DRV, FO anormal
9	M	48	20mg/kg	51	AV, DRV, FO anormal
10	M	64	15mg/kg	60	AV, DRV, FO anormal
11	M	46	15mg/kg	60	AV, DRV, FO anormal
12	M	59	15mg/kg	60	AV, DRV, FO anormal
13	M	43	15mg/kg	60	AV, DRV, FO anormal

*AV = agudeza visual; DRV = discromatopsia rojo-verde; FO = fondo de ojo.

**Dosis dada tres veces por semana.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

De los 167 pacientes evaluados se encontró que 13 pacientes (7.7%) presentaron signos y síntomas sugestivos de neuropatía óptica. De éstos, 10 pacientes (6%) fueron del sexo masculino y 3 pacientes (1.7%) correspondían al sexo femenino. Las edades de los pacientes afectados oscilaron entre 30 y 69 años. En un estudio realizado en Corea en el que se tomaron 857 casos de pacientes tratados con etambutol, 13 (1.5%) fueron diagnosticados con neuropatía por etambutol, las edades de los afectados eran de entre 31 a 81 años; de estos 9 fueron hombres y 4 mujeres.(7) Los resultados en ambos estudios fueron similares aunque en el estudio realizado en Corea a todos los pacientes se les realizó estudios de electroretinografía y campos visuales con Humphrey y Goldmann. Cabe mencionar, que a los pacientes en los que se reportó neuropatía óptica por etambutol en ningún caso se contaba con un examen oftalmológico previo al inicio del tratamiento con etambutol y tomando en cuenta también que de los 13 pacientes que tuvieron sintomatología de neuropatía óptica, todos tenían entre 30 y 69 años, edades en las que enfermedades como la presbicia, glaucoma o cataratas incipientes pueden habernos provocado falsos positivos.

En cuanto a las dosis utilizadas en los pacientes que presentaron neuropatía óptica se encontró que 9 (69%) de los casos fueron tratados con una dosis de 15mg/kg/día; 3 pacientes (23%) se trataron a dosis de 20mg/kg/día; y solamente a 1 (8%) se trató con dosis de 25mg/kg tres veces por semana; y a todos se les trató por al menos 2 meses con etambutol. Chan et al. reporta que la incidencia de neuropatía óptica es de 18% en sujetos tratados con más de 35mg/kg/día, de 5 a 6% a dosis de 25mg/kg/día y menos de 1% con dosis de 15mg/kg/día, todos estos con tratamientos de más de 2 meses.(2) No se ha reportado una dosis segura del etambutol.(7)

En este estudio se encontró que de todos los pacientes que se diagnosticaron con neuropatía óptica, todos presentaron disminución de la agudeza visual súbita parcial o completa, discromatopsia rojo-verde y anomalías en la evaluación de fondo de ojo. Los hallazgos oftalmológicos reportados en otros estudio son los siguientes: Disminución de la agudeza visual (65.4%), anomalías en la visión de colores (61.5%), anormalidad en los campos visuales (65.4%), palidez del nervio óptico (38.5%), o incremento en la latencia en los potenciales visuales evocados (65.4%).(3)

Debido a que la neuropatía óptica por etambutol es reversible al dejar de usar el medicamento, a todos los pacientes en los que se encontró dicha patología se habló directamente con el médico tratante para indicarle que era preciso omitir el tratamiento de etambutol. Otra ventaja que se da en los hospitales estudiados es que los protocolos de uso de etambutol para tuberculosis utilizan el etambutol únicamente durante la fase inicial (2 meses). Durante este estudio no se encontraron casos en donde se utilizara el etambutol por más de 2 meses, como por ejemplo casos de resistencia o intolerancia a la isoniazida o resistencia a todos los fármacos de primera línea.(7)

Las manifestaciones oculares son usualmente tarde y generalmente no aparecen hasta por lo menos 1.5 meses luego de iniciado el tratamiento. El intervalo medio entre el inicio de la terapia y los efectos tóxicos se ha reportado que es entre 3 a 5 meses. Se han reportado también manifestaciones de toxicidad hasta 12 meses después de iniciado el tratamiento. (7) Los pacientes, que en éste estudio fueron diagnosticados con neuropatía óptica por etambutol, tomaron el medicamento por 57.15 (\pm 4.11) días en promedio, lo que concuerda con lo mencionado en otros estudios.

Se ha descrito que la neuropatía inducida por etambutol es reversible al discontinuar el medicamento (con recuperación de la agudeza visual durante un período de semanas a meses), la disminución visual permanente sin recuperación se ha reportado en un período de seguimiento de 6 meses a 3 años en algunos pacientes en los que rápidamente se discontinuó el tratamiento. No se identificaron factores de riesgo para una mala recuperación de la agudeza visual, aunque otro estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa en la recuperación visual entre grupos de pacientes mayores de 60 años y menores de 60 años. La mejoría visual se reportó en un 20% y 80%, respectivamente. Incluso en pacientes en los que se ha reportado una mejoría visual luego de la discontinuación del tratamiento, no siempre se logra una recuperación completa. También se ha documentado pérdida progresiva de la visión luego de discontinuado el tratamiento con etambutol. (15)

En este estudio se encontró que la neuropatía óptica por etambutol se presentó con más frecuencia comparada con los reportes de estudios internacionales, pero debe recordarse que el diagnóstico de estos casos fue solo por clínica y que no se realizaron estudios complementarios. Sería interesante comparar este estudio con otro estudio en el que si se realice una evaluación oftalmológica previo al inicio del tratamiento con etambutol. Los hospitales que se tomaron en cuenta para el estudio cuentan con protocolos para el uso del

etambutol, pero en ninguno de ellos se menciona la necesidad de un examen oftalmológico antes de iniciado el tratamiento. La pérdida de la agudeza visual súbita y la discromatopsia rojo-verde fueron los hallazgos clínicos más frecuentes en los pacientes diagnosticados con neuropatía óptica por etambutol. El sexo masculino fue el más afectado así como pacientes entre 30 y 66 años, probablemente estas características sean factor de riesgo para contraer tuberculosis ya que es la población económicamente activa y el estar trabajando fuera de sus hogares los expone más a enfermarse.

Dado al posible efecto tóxico del etambutol a nivel ocular, se recomienda que la agudeza visual y la percepción al color rojo verde se evalúen con el cartel de Snellen y con el test de Ishihara respectivamente, antes de la primera prescripción de etambutol. La droga debe ser usada solo en pacientes que sean capaces de diferenciar y reportar síntomas visuales o cambios en su visión. Se debe documentar que al paciente se le explicó que debe omitir inmediatamente la droga si ocurre algún síntoma visual y que debe reportarlo a su médico. En pacientes con dificultades de lenguaje, el etambutol se debe utilizar según amerite el caso pero las advertencias de los riesgos de la droga se les darán a los familiares o a otros miembros de la familia.(7)

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 Se encontró que 13 pacientes (7.7%) de los 167 evaluados, si tenían signos presuntivos de neuropatía óptica por etambutol.
- 6.1.2 La pérdida de la agudeza visual súbita, la discromatopsia rojo-verde y las anomalías en la fundoscopia fueron los hallazgos clínicos encontrados en todos los pacientes diagnosticados con neuropatía óptica por etambutol.
- 6.1.3 La agudeza visual disminuida se observó en 85% de los pacientes evaluados, sin embargo, solo 7.7% presentó pérdida visual súbita.
- 6.1.4 La discromatopsia rojo-verde se encontró en 10% de los pacientes evaluados, pero solo en 7.7% de ellos se asoció pérdida visual súbita.
- 6.1.5 Las anomalías en el nervio óptico al realizar la fundoscopia, se observó en 7.7% de los pacientes evaluados.
- 6.1.6 El sexo masculino fue el más afectado, con un total de 6% y el femenino representó el 1.7%.
- 6.1.7 Los pacientes entre 30 y 66 años fueron los más propensos a desarrollar la neuropatía óptica por etambutol.
- 6.1.8 De los casos presuntivos de neuropatía óptica se encontró que 9 (69%) de los casos fueron tratados con una dosis de 15mg/kg/día; 3 pacientes (23%) se trataron a dosis de 20mg/kg/día; y solamente a 1 (8%) se trató con dosis de 25mg/kg tres veces por semana; y a todos se les trató por al menos 2 meses con etambutol.
- 6.1.9 El haber detectado casos presuntivos de neuropatía óptica, a pesar de usar las dosis recomendadas de etambutol por la OMS, nos sugiere que ésta podría no ser la única droga causante de la neuropatía óptica en este grupo de pacientes.
- 6.1.10 El hecho de que a ningún paciente de los incluidos en el estudio se le haya realizado una evaluación oftalmológica previa al inicio del tratamiento, hace más cuestionable que los síntomas y signos no fueran secundarios a una patología preexistente.

6.2 Recomendaciones

- 6.2.1 Incluir una evaluación oftalmológica completa, previo al inicio del tratamiento con etambutol en los protocolos de manejo de Tuberculosis de los Hospitales Roosevelt y "San Vicente" de Guatemala.
- 6.2.2 La droga (etambutol) debe ser usada solo en pacientes que sean capaces de diferenciar y reportar síntomas visuales o cambios en su visión.
- 6.2.3 Se le debe explicar al paciente que reporte de inmediato cualquier síntoma visual y que interrumpa el tratamiento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sadun AA, Wang MY. Ethambutol Optic Neuropathy : How We Can Prevent 100 , 000 New Cases of Blindness Each Year. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2008;28(4):265–8.
2. Lim S-A. Ethambutol-associated optic neuropathy. *Annals of the Academy of Medicine [Internet]*. 2004;35(4):274–8. Available from: <http://www.annals.edu.sg/pdf/35VolNo4200605/V35N4p274.pdf>
3. Sasaki S, Yagi K, Nakamura I, Iwaki Y, Kimura M. Visually evoked cortical potentials obtained using checker patterns can detect ethambutol-induced visual toxicity in albino rats. *Toxicology and applied pharmacology [Internet]*. 2003 Jun 1;189(2):134–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781631>
4. OPS. Tuberculosis genera un muerto cada 10 minutos, reporta la OPS [Internet]. Centro de Noticias ONU. 2007. Available from: <http://www.un.org/spanish/News/fullstorynews.asp?newsID=9086&criteria1=Latina>
5. Ramírez A. Tuberculosis en aumento. *Prensa Libre [Internet]*. Guatemala; 2007 Apr 15; Available from: <http://www.creatublog.aquiguatemala.com/2007/04/15/latuberculosis-en-aumento/>
6. Melamud A. Ocular Ethambutol Toxicity. *Mayo Foundation for Medical Education and Researc [Internet]*. 2003;78(11):1409–11. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.com/content/78/11/1409.long>
7. Chan RYC. Ocular Toxicity of Ethambutol. *Hong Kong Medical Journal [Internet]*. 2006;12(1):56–60. Available from: http://www.hkmj.org/article_pdfs/hkm0602p56.pdf
8. Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *The British journal of ophthalmology [Internet]*. 2009 Sep;93(9):1251–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525243>
9. Thee,S; Detien, A; Quarcoo, D; Wahn, U; Magdorf K. Ethambutol in paediatric tuberculosis aspects of ethambutol serum concentration.pdf. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(9):965–71.
10. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *The international journal of tuberculosis and lung disease the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease [Internet]*. 2006;10(12):1318–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167947>
11. Fraunfelder FW, Sadun A a, Wood T. Update on ethambutol optic neuropathy. *Expert opinion on drug safety [Internet]*. 2006 Sep;5(5):615–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16907651>

12. Heng JE, Vorwerk CK, Lessell E, Zurakowski D, Levin L a, Dreyer EB. Ethambutol is toxic to retinal ganglion cells via an excitotoxic pathway. *Investigative ophthalmology & visual science* [Internet]. 1999 Jan;40(1):190–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9888443>
13. Shindler KS, Zurakowski D, Dreyer EB. Caspase inhibitors block zinc-chelator induced death of retinal ganglion cells. *Neuroreport* [Internet]. 2000 Jul 14;11(10):2299–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10923689>
14. Drew R. Ethambutol an overview. *UpToDate* [Internet]. 2007; Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=antibiot/5142&selectedTitle=4~57&source=search_result
15. Lee EJ, Kim S-J, Choung HK, Kim JH, Yu YS. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *Journal of neuroophthalmology the official journal of the North American NeuroOphthalmology Society* [Internet]. 2008;28(4):269–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145123>
16. Hasenbosch RE, Alffenaar JWC, Koopmans S a, Kosterink JGW, Van Der Werf TS, Van Altena R. Ethambutol-induced optical neuropathy: risk of overdosing in obese subjects. *The international journal of tuberculosis and lung disease the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* [Internet]. 2008;12(8):967–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647459>
17. Lai TYY, Chan W-M, Lam DSC, Lim E. Multifocal electroretinogram demonstrated macular toxicity associated with ethambutol related optic neuropathy. *The British journal of ophthalmology* [Internet]. 2005 Jun;89(6):774–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1772659&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
18. Behbehani RS, Affel EL, Sergott RC, Savino PJ. Multifocal ERG in ethambutol associated visual loss. *The British journal of ophthalmology* [Internet]. 2005 Aug;89(8):976–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1772772&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
19. Vistamehr S. Ethambutol Neuroretinopathy.pdf. *Seminars in Ophthalmology* [Internet]. 2007;22(3):141–6. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ncbi.nlm.nih.gov/whalecom0/pubmed/17763233?ordinalpos=30&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
20. Zoumalan CI, Agarwal M, Sadun A a. Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* [Internet]. 2005 May;243(5):410–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15565293>

VIII. ANEXOS

ANEXO No. 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Neuropatía Óptica por Etambutol”

El propósito de la presente es invitarlo a participar en un estudio en el que usted puede ayudarnos a ofrecer un adecuado tratamiento a otras personas en el futuro.

A continuación se le explicará en qué consiste las complicaciones del uso del etambutol y los riesgos de no detectarse a tiempo. El uso prolongado de etambutol provoca lesión de los nervios ópticos lo que provoca síntomas como disminución de la visión, defectos en los campos visuales, anomalías en la percepción de los colores.

Si este problema se detecta a tiempo puede ser reversible aunque muchas veces los nervios ópticos no se recuperan en su totalidad. El único tratamiento para esta enfermedad es interrumpir el tratamiento con etambutol y reemplazarlo por otra droga antituberculosa.

Este estudio pretende determinar la frecuencia con la que ocurre la neuropatía óptica secundaria al etambutol y determinar sus características clínicas.

El estudio es de tipo descriptivo (solamente se le hará una evaluación oftalmológica) que se realizará de enero a octubre del año 2010, se tomarán en cuenta a todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Roosevelt y San Vicente que estén siendo tratados con etambutol. Lo que se le pedirá con su participación es que autorice a realizarle una evaluación de ciertas funciones de sus ojos (visión de lejos y percepción de los colores) y una evaluación del fondo de su ojo. El examen no tiene ningún costo y no es necesaria una segunda evaluación.

Se tomarán en cuenta a los pacientes que estén tomando dosis diarias de etambutol de 15-25mg/kg por más de 2 meses o los que tengan dosis menores por menos tiempo pero que presenten síntomas visuales. No se tomarán en cuenta a los pacientes con enfermedades que causen neuropatías ópticas o que ingieran otras drogas que causen éste problema; o con cualquier otra enfermedad que afecte lo parámetros a ser evaluados.

Si usted desea participar en el estudio se requiere de su colaboración durante la evaluación oftalmológica y seguir las instrucciones del médico.

Usted puede negarse a participar en el estudio o retirarse en cualquier momento, lo cual no afectará el tratamiento y seguimiento médico que se le dará en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

Su participación en este estudio no incluye compensación de ningún tipo, solamente el beneficio que usted otorgará al conocimiento.

En caso de cualquier duda o complicación el nombre de la médica investigadora es Paula Giulianna Andrea Tres Molina y el teléfono es 5552-9388.

Yo _____ de ____ años de edad con cédula de _____ vecindad _____ con _____ domicilio en _____ y teléfono _____,

habiendo entendido este consentimiento informado, acepto voluntariamente ser parte de la investigación "Neuropatía Óptica por Etambutol". Tengo entendido que puedo retirarme en cualquier momento a pesar de haber firmado este documento. Todas mis dudas han sido resueltas a mi satisfacción y recibo una copia de este consentimiento debidamente firmado.

Nombre: _____

Firma: _____

Identificación: _____

Fecha: _____

Nombre de Testigo: _____

Firma: _____

Identificación: _____

Fecha: _____

Nombre de quien obtiene el consentimiento: _____

Firma: _____

Fecha: _____

ANEXO No. 2

Instrumento de Recolección de datos
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Unidad Nacional de Oftalmología
Hospital Roosevelt

Neuropatía Tóxica por Etambutol

Fecha_____ Fecha de ingreso_____

1. Datos Generales del Paciente

No. de historia_____ Sexo_____

Edad_____ Ocupación_____

2. Tratamiento actual

Droga	Dosis	Inicio de tratamiento

3. Examen Físico

a. Agudeza visual

	SC	PH
OD		
OS		

b. Percepción de colores

Buena Mala

c. Fundoscopia

Nervio óptico	Descripción
Color	
Bordes definidos	
Exudados peripapilares	
Hemorragias peripapilares	
Vasos	

ANEXO No. 3

FACTIBILIDAD

Cada año se detectan en Guatemala entre 2,500 y 2,727 casos nuevos de tuberculosis, debido al aumento de la pobreza, el hacinamiento y a la aparición de enfermedades transmisibles, como el sida. El coordinador del Programa Nacional contra la tuberculosis, del Ministerio de Salud Pública, señaló que el 85% de esos casos tiene cura por medio de un tratamiento que dura de seis a ocho meses. Además se sabe por cada persona enferma detectada hay al menos otras 10 infectadas que están a su alrededor. Se afirma que la pobreza, la desnutrición, el hacinamiento, el tabaquismo y el alcoholismo han favorecido que esa enfermedad se mantenga latente en el país. La tuberculosis es un mal oportunista y se desarrolla en pacientes VIH-SIDA, quienes mueren rápidamente.(5)

Otro de los problemas es que la bacteria de la tuberculosis muta constantemente con lo que aparecen cepas resistentes a los medicamentos que antes la eliminaban. El etambutol dejó de utilizarse por algún tiempo luego de que se identificó a la neuropatía óptica como uno de sus efectos secundarios, pero actualmente el etambutol es incluido en el régimen de tratamiento de regiones en donde se tiene una prevalencia del 4% de resistencia a la isoniazida.(6)

En el estudio se incluirán a los Hospitales Roosevelt y “San Vicente” ya que la cantidad de pacientes que desarrollan esta patología, según estudios internacionales, es menos del 2%. Es por esto que se tomarán en cuenta a todos los pacientes que estén siendo tratados con etambutol de dichos centros hospitalarios.

Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio acerca de la toxicidad al nervio óptico inducida por el etambutol, por lo que el estudio proporcionará datos estadísticos que hasta ahora desconocemos.

Dra. Rafaela Salazar de Barrios
Asesora

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "NEUROPATÍA ÓPTICA POR ETAMBUTOL EN PACIENTES ADULTOS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.