

OFTALMOLOGIA

EL GLAUCOMA Y SU TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Gastón Laporte Quesada*

SUMMARY

Glaucoma is an ophthalmologic pathology, very important to public health. According to the World Health Organization WHO, 8 million people are blind because of glaucoma, being the third cause of blindness worldwide. Glaucoma principally affects adults older than 40 years, it's prevalence increase greatly with age and is getting higher with the longer life expectative. The intraocular pressure it's the main risk factor, although there are cases of normal-pressure glaucoma. The first line therapy consist in lower the IOP, using daily eye drop medications, regulating

the intraocular balance. This article pretends to learn more about glaucoma, its consequences and the available pharmacologic therapy now days.

INTRODUCCION

El término glaucoma hace referencia a un grupo de enfermedades oculares fisiopatológicamente heterogéneas, las cuales comparten un tipo de neuropatía óptica característica, asociada a la pérdida progresiva de la función visual, si no es tratada. El glaucoma se caracteriza por la

pérdida de células ganglionares y axones de la retina, que se hace evidente a nivel de la capa de fibras nerviosas del disco óptico, hasta que eventualmente provoca defectos característicos de los campos visuales.⁽¹⁾ Según estudios realizados por la Organización mundial de la Salud (OMS) donde se incluyen los diferentes tipos de glaucoma, se calcula que este es responsable del 15% de la ceguera a nivel mundial, lo cual lo coloca como la tercer causa de ceguera en el mundo; a principios de la década de 2010, la OMS estimó que el número de personas a nivel mundial con PIO alta es de aproximadamente

* Médico General. Correspondencia: glaporte87@gmail.com

105 millones; al año se presentan 2,4 millones de casos nuevos y existen 8 millones de no videntes por esta causa, con la consecuente incapacidad funcional y el deterioro importante en la calidad de vida de los pacientes, aunado al impacto socioeconómico por costes directos e indirectos como la pérdida en la productividad personal, familiar y comunitaria, la cual es definitivamente significativa aunque difícilmente cuantificable.⁽⁸⁾ El glaucoma es casi asintomático hasta estadios avanzados de la enfermedad cuando ya presenta

defectos visuales irreversibles, la evaluación diagnóstica del glaucoma incluye la medición de la PIO (tonometría) la cual es la presión que ejercen los líquidos oculares contra la pared del ojo, además de otros estudios morfológicos como la gonioscopia y funcionales como la campimetría, sin embargo se estima que inclusive en países desarrollados, hasta la mitad de los casos no han sido diagnosticados, por ello surge la necesidad de mejores métodos de detección de casos. En la figura 1 se observa los subtipos específicos de

lesión glaucomatosa observados mediante oftalmoscopia clínica en la revisión oftalmológica. El objetivo del tratamiento consiste en la preservación de la función visual, la reducción de la PIO es la estrategia que ha demostrado ser beneficiosa, tanto por métodos farmacológicos como quirúrgicos.

CLASIFICACION

El glaucoma puede ser congénito o adquirido; además se puede subclasificar en glaucoma de ángulo abierto y cerrado, dado el mecanismo por el cual se ve afectado el drenaje del humor acuoso con respecto a la configuración del ángulo iridocorneal. El glaucoma primario no se asocia a otras enfermedades oculares o desórdenes sistémicos y usualmente se afectan ambos ojos. Por el contrario el glaucoma secundario, es frecuentemente unilateral y se asocia a enfermedades oculares y otros desórdenes sistémicos que secundariamente causan el aumento de la resistencia al drenaje del humor acuoso o al cierre angular.⁽⁴⁾ El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) representa un 90% de todos los casos diagnosticados de glaucoma en la población caucásica. En raza negra hay una prevalencia 3 a 4 veces mayor, además 4 veces mayor

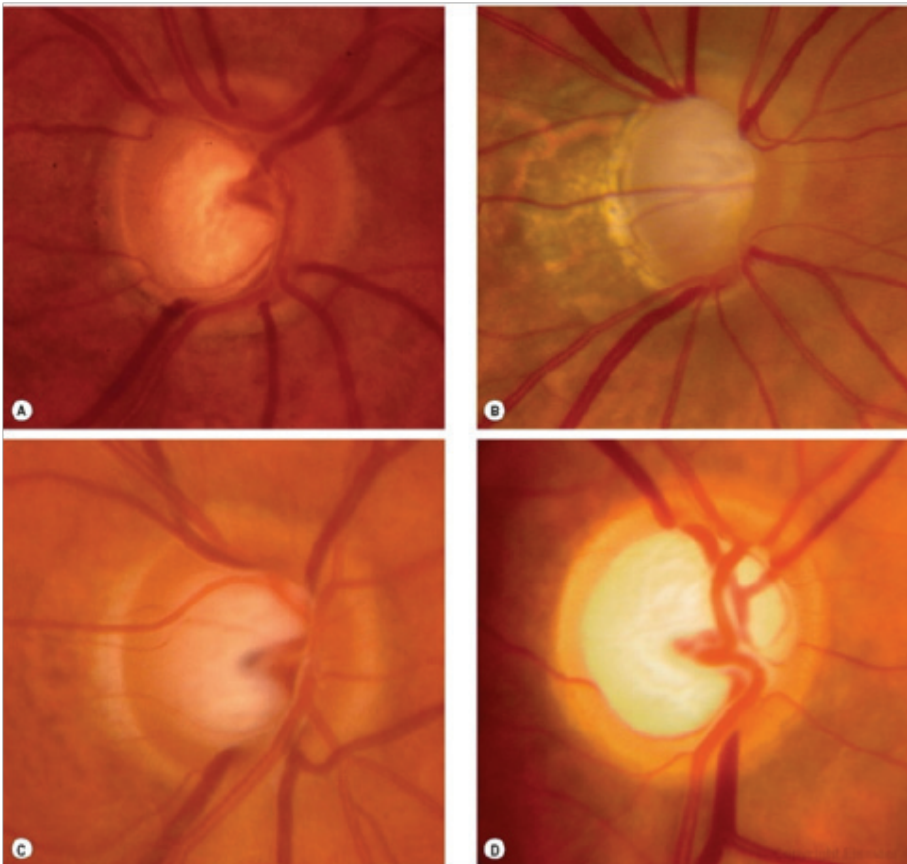


Fig. 1 Subtipos específicos de lesión glaucomatosa. (A) Tipo 1, isquémica focal; (B) tipo 2, glaucomatosa miópica; (C) tipo 3, esclerótica senil; (D) tipo 4, agrandamiento concéntrico. Tomada de Kanski, oftalmología clínica.

probabilidad de presentar ceguera, aumentando hasta 15 veces el riesgo de ceguera por GPPA en personas negras de 45-65 años.⁽²⁾

FACTORES DE RIESGO

La hipertensión ocular se define como una PIO mayor a 21mmHg, ésta representa el principal factor de riesgo para el glaucoma, sin embargo también existen casos de glaucoma a normo tensión, en los cuales la PIO permanece dentro de rangos normales. Estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de glaucoma aumenta un 12% con cada 1 mm Hg de PIO que se eleve.⁽²⁾ También intervienen otros factores como la edad, grupo étnico, por ejemplo el glaucoma de ángulo cerrado es más frecuente en mexicanos y asiáticos, los antecedentes familiares como se observa en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), donde se eleva de 15 a 20 veces el riesgo de padecer glaucoma si un familiar de primer grado se encuentra afectado, además la miopía elevada (mayor a 5 dioptrías), el grosor corneal disminuido, el trauma ocular relevante previo y tratamiento ocular con esteroides, son otros factores implicados.⁽⁸⁾ La hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, apnea del sueño, migraña y otras vasculopatías, son otros factores que afectan

la evolución del glaucoma, predisponiendo tanto a la patología como a una progresión más acelerada.⁽⁸⁾ Los factores no dependientes de las PIO como el desbalance en el flujo sanguíneo y el stress oxidativo cobran importancia, como objetivo de las futuras terapias.⁽⁷⁾

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL GLAUCOMA

La mayoría de los medicamentos para el glaucoma son de administración por vía tópica. Al seleccionar el tratamiento hipotensor se debe tomar en cuenta no solo la eficacia hipotensora del fármaco si no también su seguridad y tolerabilidad; por ejemplo antecedentes de asma o bradicardia, por lo que se requiere un conocimiento detallado de los potenciales efectos adversos. Se debe de evaluar periódicamente el apego al tratamiento, la técnica de aplicación y sobretodo la eficacia del tratamiento y así realizar los ajustes para mejorar eficacia y reducir efectos adversos⁽⁴⁾. En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes se inicia con gotas oftálmicas, más frecuentemente con análogos de prostaglandinas o antagonistas β adrenérgicos.⁽¹⁰⁾ Los receptores adrenérgicos β son de 2 tipos; los β_1 se encuentran en el miocardio,

provocan taquicardia al estimularse y los β_2 en el músculo bronquial al ser estimulados da lugar a broncodilatación. Los bloqueadores β no cardiosselectivos son equipotentes en los receptores β_1 y β_2 . Los β bloqueadores cardiosselectivos actúan predominantemente sobre los β_1 , por lo que provoca menor broncoconstricción al tener mínima acción en los receptores β_2 . Los β bloqueadores actúan reduciendo la PIO, por medio del bloqueo de los receptores β_2 en el epitelio ciliar y la consecuente disminución de la secreción de humor acuoso, por lo que son útiles en todos los tipos de glaucoma, independientemente del estado del ángulo. En un 10% de los casos ocurre taquifilaxia, o sea que la respuesta hipotensora disminuye con el tiempo. Al utilizarlo con bromonidina tiene un efecto adicional del 15% y de hasta un 20% en terapia combinada con análogos de prostaglandinas.⁽⁴⁾ Algunos efectos adversos oculares son reacciones alérgicas, erosiones epiteliales puntiformes y disminución de las lágrimas; así como los efectos sistémicos, los cuales son poco frecuentes pero graves, tales como la bradicardia, hipotensión y broncoespasmo, potencialmente fatal en pacientes con asma ó EPOC; posee otros efectos como la reducción de la libido, cefalea y vértigo. Se

recomienda la oclusión lagrimal luego de la instilación, manteniendo los ojos cerrados y aplicando presión sobre el saco lagrimal, para disminuir la absorción sistémica. Están contraindicados los β bloqueadores en Asma, EPOC, bradicardia sintomática, ICC y bloqueo atrio ventricular de I y II grado. No se debe de aplicar por la noche para evitar caída abrupta de la PIO. Se debe de utilizar con precaución en la bradicardia asintomática, síntomas pre sincopales e hipersensibilidad del seno carotídeo. Interactúan con los β bloqueadores orales, calcio antagonista y digital. Los β bloqueadores más utilizados son el Timolol al 0.25-0.5% dos veces al día, Carteolol 1-2%, el Betaxolol 0.25-0.5%, que es cardioselectivo, este posee menor efecto broncoconstrictor e hipotensor que el timolol y puede aumentar el flujo sanguíneo a la papila óptica; el levobunolol 0.5%, y el metipranolol que se ha asociado con uveítis anterior granulomatosa. Los Agonistas alfa-2 disminuyen la PIO, disminuir la secreción del humor acuoso por vasoconstricción en el cuerpo ciliar y favorecer el drenaje uveoescleral. No deben utilizarse en niños ya que atraviesan la barrera hematoencefálica. La bromonidina 0.2% cada 12h, es un agonista alfa-2 muy selectivo,

además podría tener efecto neuroprotector. Su eficacia aislada es inferior al timolol, pero superior al betaxolol. Posee efecto aditivo con los β bloqueadores. La conjuntivitis alérgica, es el principal efecto adverso, esta puede iniciarse hasta 18 meses luego del inicio del tratamiento; la xerostomía, somnolencia y fatiga pueden ser efectos adversos sistémicos. La apraclonidina 0.5-1% suele utilizarse para reducir el riesgo de aumento agudo de la PIO luego de la cirugía con láser; no se recomienda su uso prolongado por el riesgo de taquiflaxia y efectos adversos locales.⁽⁴⁾ Los Análogos de prostaglandinas poseen un efecto reductor sostenido de la PIO, que dura hasta por varios días en la mayoría de los pacientes. Los receptores de prostanooides se localizan en muchos tejidos oculares, participan en la regulación de la PIO y el flujo sanguíneo. El Latanoprost, el travoprost y el tafluprost son análogos de prostaglandinas F2 α y actúan como agonistas selectivos de los receptores prostanooides FP. Ambos aumentan el drenaje del humor acuoso a través de la vía uveoescleral por remodelación de la matriz extracelular. El Bimatoprost es un análogo sintético de la prostamida, estructuralmente similar a las prostaglandinas. Este reduce la PIO al potenciar el drenaje a

través de las vías uveoescleral y trabecular. El latanoprost al 0.005% se utiliza una vez al día al acostarse, se considera superior al timolol, aunque una proporción menor del 20% de pacientes no responde. La terapia combinada con timolol reduce la PIO un 14-28% adicional, no así con pilocarpina, con la cual posee interacciones farmacológicas. El Travoprost 0.004% parece ser más eficaz en pacientes afroamericanos, puede aparecer hiperemia conjuntival hasta en un 50% de los usuarios. El Bimatoprost 0.003% se utiliza una vez al día, puede causar más hiperemia conjuntival y hiperpigmentación palpebral. El Tafluprost 0.0015% se comercializa sin preservantes. Los efectos adversos oculares habituales son la hiperemia conjuntival y sensación de cuerpo extraño, alargamiento, engrosamiento, hiperpigmentación y aumento del número de las pestañas. Puede ocurrir hiperpigmentación del iris la cual es irreversible hasta en 23% de los pacientes luego de 6 meses de utilizar el fármaco. Los efectos adversos sistémicos incluyen cefalea ocasional, precipitación de migraña, brote cutáneo; se ha observado teratogenicidad en experimentos animales además podría presentar riesgo de edema macular cistoide.

⁽⁴⁾ Los inhibidores de anhidrasa

carbónica (IAC), se relacionan químicamente con las sulfamidas. Estos disminuyen la PIO al inhibir la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares y así disminuye la secreción del humor acuoso. La dorzolamida 2% tres veces al día se puede utilizar como monoterapia o dos veces al día con tratamiento complementario. Posee eficacia similar al betaxolol e inferior al timolol. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (incluidas las sulfonamidas), insuficiencia hepática o renal, fallo suprarrenal y acidosis hiperclorémica. Sus principales efectos adversos son la blefaroconjuntivitis alérgica y el sabor amargo transitorio. Puede desencadenar descompensación corneal, en pacientes con disfunción endotelial previa, por lo que debe de utilizarse con precaución. La brinzolamida 1%, es utilizada dos o tres veces por día, posee eficacia similar a la dorzolamida pero con menor incidencia de alergia local. Los mióticos son fármacos parasimpaticomiméticos, los cuales estimulan los receptores muscarínicos en el esfínter pupilar y el cuerpo ciliar. En el glaucoma de ángulo abierto primario los mióticos reducen la PIO mediante la contracción del músculo ciliar longitudinal, lo cual aumenta el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular.

Principalmente está indicado en el glaucoma de ángulo cerrado primario la contracción del esfínter de la pupila y la miosis, resulta en tracción del iris periférico lejos del trabéculo, abriendo el ángulo. Se requiere reducir la PIO con medicación sistémica antes que los mióticos hagan el efecto requerido. La pilocarpina tiene la misma eficacia que los β bloqueadores; se encuentran en preparaciones del 0.5%, 1%, 2%, 4% en gotas, se utiliza cada 6h como monoterapia. Se puede utilizar cada 12h en terapia combinada con β bloqueadores. Otras opciones nuevas como el gel de pilocarpina 4%, se instila una vez al día al acostarse, por lo que la miopía y la miosis inducidas, se dan durante el sueño. Hasta el 20% puede desarrollar una opacidad corneal difusa, la cual puede no afectar la agudeza visual. El carbacol 3%, tres veces al día es una alternativa a la pilocarpina en casos resistentes o intolerantes. Los efectos adversos son visión borrosa por la miosis (pseudomiopía), dolor en las cejas, uveítis anterior, cierre angular, aumento del riesgo de desprendimiento de retina. Los defectos del campo visual aparecen más extensos y profundos, sobretodo en pacientes con cataratas. Sistémicamente puede provocar cefalea frontal por espasmo de acomodación,

aumento de la motilidad gastrointestinal y broncoespasmo, por lo que está contraindicado en asma bronquial.⁽⁴⁾ Las preparaciones combinadas poseen efectos hipotensiones oculares similares a la suma de los componentes individuales, sin embargo son más convenientes y mejoran la adhesión al tratamiento. Algunos de estos son el timolol + dorzolamida dos veces al día, timolol + latanoprost una vez al día, timolol + pilocarpina dos veces al día y timolol + brimonidina dos veces al día. Los inhibidores de anhidrasa carbónica sintéticos como la acetazolamida 250mg, se administra en dosis de 250-1000mg por día en varias tomas, su inicio de acción es de 1 hora, su pico a las 4h y dura hasta 12h; hay también cápsulas de liberación sostenida, con dosis de 250-500mg por día. Otros como la diclorfenamida en comprimidos de 50mg; dosis de 50-100mg dos a tres veces al día. La metazolamida 50mg, en dosis de 50-100mg dos o tres veces al día, con una duración de 10-18h, este se prefiere por la acción prolongada. Los IAC sistémicos son útiles como tratamiento a corto plazo, especialmente en pacientes con glaucoma agudo. Los agentes hiperosmóticos actúan mediante el aumento de la osmolaridad plasmática que provoca deshidratación del humor

acuoso y vítreo. Usados por vía oral o intravenosa, son los fármacos más rápidos en reducir la PIO (30 minutos). Al presentar efectos secundarios importantes su indicación suele quedar a glaucoma agudos, en los que es fundamental una reducción rápida de la PIO, a la espera de realizar otra intervención. El glicerol 1-1.5 g/Kg por vía oral y el manitol 1-12g/Kg intravenoso. Deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y renal y en diabéticos.⁽⁸⁾

DISCUSION

En la mayoría de los individuos, los cambios en el nervio óptico y los campos visuales presentes en el glaucoma, están determinados por el nivel de la PIO y la resistencia de los axones del nervio óptico expuestos al daño por presión. Estudios clínicos controlados, muestran alto nivel de evidencia sobre el beneficio substancial de la disminución de la PIO en pacientes con sospecha de glaucoma que inicialmente no aparentan presentar daños⁽¹⁰⁾. Se sabe que cuanto más baja es la PIO, menor es el riesgo de progresión de cualquier tipo de glaucoma. Sin embargo el nivel de PIO a la que se produce la lesión de cada nervio óptico es muy variable y además la tasa de progresión es diferente entre los distintos pacientes⁽⁸⁾. Dado que el objetivo

del tratamiento es preservar la agudeza visual, hay que tratar a aquellos pacientes en los que la tasa de progresión calculada de daño glaucomatoso pueda interferir en la calidad de vida. Múltiples estudios randomizados a gran escala, han demostrado que el tratamiento local tanto médico como quirúrgico, es efectivo en disminuir la PIO y proteger los campos visuales en el Glaucoma crónico de ángulo abierto, glaucoma a presión normal y en hipertensión ocular. Se recomienda utilizar como primera línea de tratamiento la farmacoterapia para disminuir la PIO, seguido por cirugía láser de la malla trabecular y la cirugía de glaucoma.⁽²⁾ Se recomienda dar tratamiento a todos las personas que presenten hipertensión ocular en presencia de otros factores, como edad avanzada y grosor corneal central disminuido; sin embargo análisis de costo beneficio muestran que en pacientes con hipertensión ocular sin otros factores de riesgo, el manejo con seguimiento detallado puede ser suficiente.⁽¹⁰⁾ La meta de la disminución es individualizada a partir de la PIO basal sin tratamiento, con metas más bajas para aquellos con mayor daño inicial o más factores de riesgo de progresión. Cuando se alcanza una disminución de 20-40%, el riesgo promedio de pérdida visual progresiva se

reduce a la mitad, el objetivo de la terapia a largo plazo consiste en la reducción de 30-50% de la PIO. (10) A pesar de que el tratamiento reduce la tasa de progresión de la pérdida visual durante la vida de muchos pacientes, en aquellos con rápido deterioro se requiere una línea de tratamiento más agresiva con el fin de preservar la visión. Los dos mecanismos implicados en la reducción de la PIO son la reducción de la producción del humor acuoso mediante el uso de Bloqueadores β adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y alfa simpaticomiméticos; la segunda estrategia va dirigida a incrementar el drenaje del humor acuoso con el uso de parasimpaticomiméticos y agonistas de prostaglandinas que actúan en la malla trabecular y los simpaticomiméticos y derivados de prostaglandinas que aumentan el drenaje uveoescleral. Las ventajas de mejorar el drenaje del humor acuoso son: la normalización del drenaje, que es la principal causa de la PIO elevada; la protección contra fluctuaciones y los picos peligrosos de elevación de la PIO; el mantenimiento de la producción fisiológica de humor acuoso y la preservación de sus funciones normales, tales como la nutrición de la córnea y cristalino y el retiro de desechos metabólicos. (1) Luego de instaurar la terapia hipotensora no es suficiente con

dar seguimiento a la PIO por medio de la tonometría, se debe determinar la situación basal de la función visual y disco óptico; además de valorar a lo largo del tiempo la velocidad con el que el daño glaucomatoso progresa. Dependiendo de la tasa en la evolución de la enfermedad, habrá que ajustar la PIO objetivo en cada caso. En los 2 primeros años luego del diagnóstico es importante utilizar el cambio en el defecto campimétrico para calcular la tasa de progresión.⁽⁸⁾

CONCLUSION

El glaucoma hace referencia al grupo de enfermedades oculares fisiopatológicamente distintas, que presentan un tipo de neuropatía óptica característica, se asocia a la pérdida progresiva de la función visual irreversible. El único abordaje terapéutico eficaz hoy en día es la disminución de la PIO, el cual ha demostrado enlentecer la progresión de la enfermedad y detener el deterioro visual secundario. Actualmente los agonistas de prostaglandinas, β bloqueadores, agonistas alfa 2, mióticos y los IAC son el pilar del tratamiento farmacológico, el cual debe ser monitoreado para alcanzar las metas individualizadas y evitar efectos adversos, sin embargo nuevos fármacos neuroprotectores se encuentran en estudios y aún más

allá se considera la terapia génica como el tratamiento del futuro.

RESUMEN

El glaucoma es una patología oftalmológica de gran impacto en la salud pública. Según la Organización mundial de la Salud OMS, a inicio de la década del 2010, hay 8 millones de personas ciegas a causa del glaucoma alrededor del mundo, ésta constituye la tercera causa de ceguera a nivel mundial. El glaucoma afecta principalmente a personas mayores de 40 años, su incidencia aumenta significativamente con la edad, por lo que su prevalencia va en incremento dado el envejecimiento poblacional. La presión intraocular (PIO), es el principal factor de riesgo a pesar ello se encuentran casos de glaucoma con presión normal. La terapia inicial más eficaz para el glaucoma constituye la reducción de la PIO utilizando diariamente gotas oftálmicas, para regular el balance intraocular. Este artículo pretende ser una herramienta para conocer más acerca del glaucoma y detallar el manejo farmacológico inicial disponible en la actualidad.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Ophthalmology. Glaucoma. Basic and Clinical Science Course. 2011-

- 2012
2. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. The Medical and surgical Treatment of Glaucoma. Deutsches Arzteblatt Internacional. Dtsch Arztebl Int 2009;106(37):597-605
3. Hodapp E, Parrish RK, Richard K, Anderson DR. Follow-up of primary open-angle glaucoma. Clinical decision in glaucoma. St. Louis: Mosby; 1993. p. 84-126
4. Kanski, JJ, Bowling B. Oftalmología Clínica. 7a ed. Elsevier. Barcelona, España, 2012.
5. Lieberman MF, Congdon NG, He M. The value of test in the diagnosis and management of glaucoma. Elsevier. Am J Ophthalmology 2011;152:889-899
6. Martín PY et al. Fisiología Trabecular y glaucoma de ángulo abierto. Revista cubana de oftalmología. Vol 25, No 3. 2012
7. Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. Elsevier. Current opinion in pharmacology, 2013, 13:43-49
8. Paz-Moreno J. Arranz Márquez E. Teus Guezala M.A. GLAUCOMA. Actualización. Medicine. 2011;10(91):6158-66
9. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90(3):262-7
10. Quigley HA, Wilmer. GLAUCOMA. Lancet 2011;377:1367-77
11. Tressler CS, Beatty R, Lemp MA. Preservative use in topical glaucoma medications. 2011;9(3):140-158
12. Vohra R. et al, BSc Medicine. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. Elsevier. Survey of ophthalmology. Vol 58.No 4. 2013
13. www.elsevier.es/kanski_ofthalmologiaclinica/galeria_imagenes/glaucoma/cambios_especificos