



Farmacéuticos

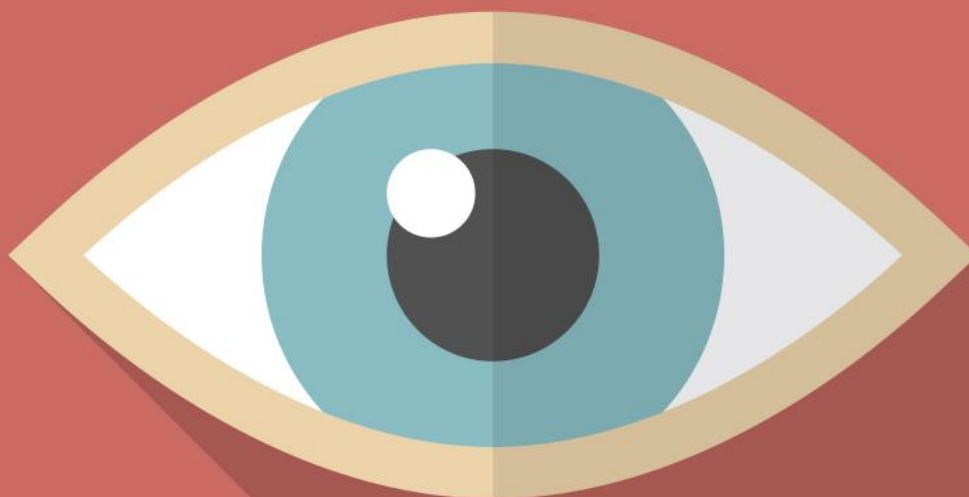
Consejo General de Colegios Farmacéuticos

140

Marzo 2020

GLAUCOMA

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: características anatómo-fisiológicas del ojo

III. Etiopatogenia y relevancia epidemiológica

IV. Tipos de glaucoma: aspectos clínicos

- Glaucoma primario de ángulo abierto
- Glaucoma secundario de ángulo abierto
- Glaucoma primario de ángulo estrecho
- Glaucoma secundario de ángulo estrecho
- Glaucoma congénito

V. Tratamiento

- Tratamiento farmacológico
 - o Análogos de prostaglandinas
 - o Agonistas colinérgicos
 - o Agentes osmóticos
 - o Betabloqueantes adrenérgicos
 - o Inhibidores de la anhidrasa carbónica
 - o Agonistas alfa-adrenérgicos
- Criterios de selección y estrategias farmacoterapéuticas
- Tratamiento no farmacológico

VI. El papel asistencial del farmacéutico

VII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Desde el año 2008, cada día 12 de marzo se viene celebrando el **Día Mundial del Glaucoma**, con el impulso de la Asociación Mundial de Glaucoma (*World Glaucoma Association, WGA*) y la Asociación Mundial de Pacientes con Glaucoma (*World Glaucoma Patient Association, GTAP*). Desde entonces, ambas entidades colaboran con el objetivo de concienciar a la población sobre lo que suelen calificar como una *ceguera silenciosa*.

Esta efeméride normalmente constituye el acto central de la *Semana Mundial del Glaucoma*, que se celebrará este año en del 9 al 15 de marzo, y en la que tanto WGA y GTAP, así como otras asociaciones de carácter nacional organizan actividades y acciones diversas con el objetivo de informar y sensibilizar a la población sobre la importancia de la prevención y, especialmente, del diagnóstico precoz de un padecimiento que es la segunda causa más común de ceguera en el mundo (se calcula que más de 60 millones de personas están afectadas por la enfermedad, sobre todo personas de más de 40 años) y engloba hasta 60 enfermedades oculares que pueden ocasionar la ceguera del paciente como consecuencia de una degeneración progresiva del nervio óptico.

Como se ha sugerido, aunque el proceso de deterioro neurológico haya comenzado, por lo general el glaucoma no produce sintomatología y cuando ésta aparece puede haberse degradado hasta el 40% del nervio, conduciendo a una ceguera irrecuperable. Se estima que alrededor de la mitad de las personas afectadas en los paí-

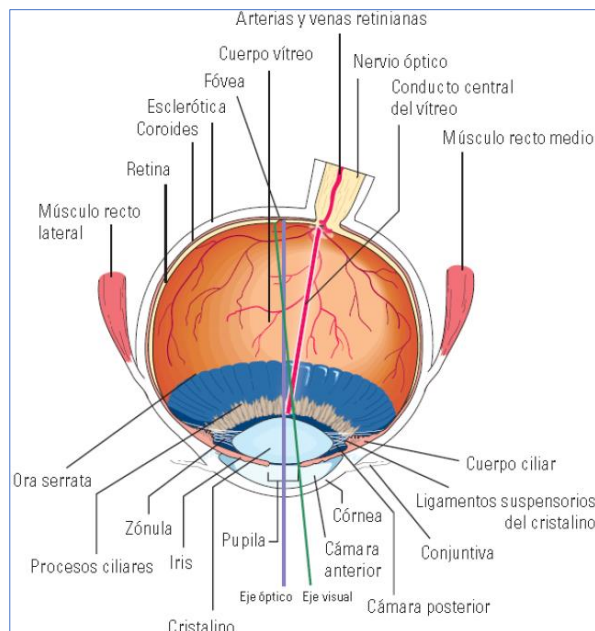
ses desarrollados no son conscientes de que sufren la enfermedad, pero esa proporción de pacientes no diagnosticados puede ascender hasta el 90% en países subdesarrollados. Aunque no se dispone de cura, si se detecta a tiempo, en la mayoría de casos se puede frenar el avance del glaucoma y garantizar la visión durante muchos años, incluso hasta la muerte natural del paciente. Por ello, se ha llegado a plantear que la mejor forma de celebrar este Día Mundial es sometiendo a un examen de la visión, para lo cual muchos centros oftalmológicos suelen ofrecer en torno a esa fecha exámenes gratuitos para la detección temprana de enfermedades visuales.

A fin de contribuir a visibilizar y sensibilizar sobre la relevancia clínica del glaucoma y promover, desde la educación sanitaria, una mayor predisposición de las personas a la revisión oftalmológica que permita una prevención eficaz del glaucoma, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere participar con la divulgación de este informe técnico, que consiste en una revisión en profundidad sobre el estado actual de la terapéutica farmacológica, con referencias a la situación epidemiológica y al conocimiento sobre la etiopatología. Este Punto Farmacológico centra también el foco sobre el importante papel que el profesional farmacéutico puede desarrollar, en sus distintos ámbitos de actuación profesional, en la asistencia sanitaria de los pacientes con glaucoma.

INTRODUCCIÓN: Características anatómo-fisiológicas del ojo

Desde el punto de vista anatómico, el ojo tiene una forma irregularmente esferoidal y está formado por tres capas concéntricas: la externa (*córnea* y *esclera*), cuya función fundamental es la de dar forma al globo ocular y contribuye a mantener la presión intraocular, la media (*uvea*) y la interna (*retina*), que es donde se inicia el proceso de la visión y es la parte especializada del sistema nervioso destinada a recoger, elaborar y transmitir las sensaciones visuales (Figura 1).

Figura 1. Estructura del ojo.



La *córnea* es un casquete esférico transparente que se continúa con la *esclera* a nivel del limbo esclerocorneal. Se encuentra en la parte más anterior del globo ocular y tiene funciones protectoras y ópticas bien definidas (poder de refracción de 43 dioptrías, un 70% del poder dióptrico del ojo). La *córnea* carece de estructura vascular, y se nutre del humor acuoso, de la lágrima y de los vasos arteriales del limbo esclerocorneal. La *esclera* constituye la capa que da integridad estructural al globo ocular. Está formada por tejido conjuntivo (fibroblastos, colágeno y proteoglicanos) y es de color blanco

debido al gran contenido en agua y a la disposición irregular de sus fibras; su inervación corre a cargo de los nervios filiares posteriores.

El iris, el cuerpo ciliar y la coroides constituyen la *túnica media*. El iris es la parte más anterior del ojo y está constituido por tejido conectivo laxo recubierto en la parte posterior por un epitelio pigmentado. En su estroma se encuentra el músculo dilatador y el esfínter pupilar, y su coloración depende de la cantidad de melanina presente en el estroma. Posee un orificio central, la pupila, que regula la entrada de luz en el ojo y está unido al cuerpo ciliar en la periferia por tejido conjuntivo. La pupila normal es redonda y regular, su diámetro oscila entre 2,5 y 5,5 mm con 4 mm como promedio. El movimiento de la pupila es un indicador cinético de la función ocular, tanto sensorial como motora, estando modulado por el sistema parasimpático –a través del III par que inerva el músculo constrictor– y por el sistema simpático –que inerva el músculo dilatador de la pupila–; así pues, el diámetro de la pupila está determinado por el equilibrio entre las acciones antagonistas de estos dos sistemas (López *et al.*, 2014).

El *ángulo iridocorneal* es el punto donde el iris se une a la esclera y representa el lugar de drenaje –a través del canal de Schlemm– del humor acuoso. El *cuerpo ciliar* está formado por los procesos ciliares y el músculo ciliar es el encargado de regular la curvatura del *crystalino* (lente de forma biconvexa, situada detrás del iris, clave en la función óptica del ojo). Interviene en la producción del humor acuoso y en el proceso de acomodación. Está unido a la *coroides*, una capa rica en vasos que tapiza la cara interna de la esclera, la cual impide que penetre la luz (por estar muy pigmentada) y se encarga de la nutrición de las estructuras adyacentes.

La *córnea*, el iris y el cuerpo ciliar delimitan tres compartimentos: la cámara anterior, la cámara posterior y la cavidad vítrea. La *cámara anterior* o compartimento frontal del ojo es un espacio delimitado por la *córnea*, el iris, la pupila y el cristalino; está rellena de un líquido muy fluido, llamado *humor acuoso*, cuya misión es la de nutrir y oxigenar la *córnea* y el cristalino y

eliminar los productos de desecho. La **cavidad vítrea**, por su parte, está rellena de un gel transparente (su transparencia es indispensable para la visión) y avascular, el gel vítreo, que ocupa un 80% del globo ocular; está localizado por detrás del cristalino y por delante de la retina, y da soporte a las estructuras internas.

El eje anteroposterior del globo ocular atraviesa una serie de lentes (córnea y cristalino) cuya función es la de enfocar nítidamente las imágenes sobre la retina. Los impulsos generados en la retina se transmiten –a través del nervio óptico y la vía óptica– al córtex occipital, donde se establecen las asociaciones precisas que permiten transformar los estímulos visuales en imágenes reales. Cuando la cantidad de humor acuoso es excesiva, bien por un aumento de la producción o, lo que es más frecuente, por una reducción de su drenaje, la presión intraocular aumenta. Ello, si bien no pone en peligro la anatomía ocular por la resistencia mecánica del ojo, puede afectar a las zonas más débiles de su estructura interna. Y la parte más débil es la zona de la esclera por donde el nervio óptico sale del globo ocular.

El **nervio óptico** (II par craneal) es parte del sistema nervioso central y no es susceptible de regeneración. Con una longitud de 35-55 mm, está formado aproximadamente por un millón de células nerviosas y está recubierto por las tres meninges. Cuando la presión del ojo alcanza valores elevados durante períodos de tiempo prolongados, las células nerviosas sufren una intensa compresión, provocándoles daños o incluso su muerte. La pérdida de una cantidad significativa de estas células provoca la pérdida parcial o incluso total de la visión. El nervio óptico forma parte de la llamada **vía óptica**, formada además por el quiasma, las cintillas, las radiaciones, los núcleos visuales y la corteza occipital. Las alteraciones en esta vía óptica se traducen en el campo visual en forma de defectos monoculares o binoculares que varían dependiendo de dónde se produzca la lesión: escotomas (puntos, agujeros o bandas en el campo visual en los que no se ve nada), cuadrantanopsias (desaparición de un cuadrante de la visión binocular) y hemianopsias (desaparición de la mitad –dos cuadrantes– del campo visual). Las alteraciones del nervio óptico se manifiestan como defectos campimétricos unilaterales.

El **quiasma** representa la unión de las ramas del óptico de cada ojo. Se relaciona con el esfenoides y la hipófisis y contiene fibras directas (del lado temporal de cada ojo) y fibras cruzadas (del lado nasal). Las lesiones en el quiasma –normalmente bilaterales– vienen dadas por las de las estructuras que lo rodean, siendo la más típica la hemianopsia bitemporal por tumores hipofisarios. La **cintilla óptica**, en la parte posterior del quiasma, recoge las fibras pupilomotoras y fibras visuales temporales, por un lado, y las nasales por el otro. Las lesiones de esta zona producen defectos raros, como la hemianopsia homónima contralateral con afección pupilar.

El **cuerpo geniculado lateral** está situado en la cara posterior del tálamo y a él llegan el 80% de las fibras de la cintilla óptica; se considera como una estación de relevo de la cintilla óptica, cuya lesión produce una hemianopsia homónima contralateral. De su superficie posterior parten las **radiaciones ópticas**, que se dirigen hacia atrás y afuera, y atraviesan los lóbulos temporal, parietal y occipital. Cuanto más posteriores son las lesiones más congruentes son los defectos: si la lesión se sitúa en la porción anterior, se produce una pérdida del hemicampo contralateral, sin respeto macular y habitualmente congruente, pero si es más posterior, se produce una cuadrantanopsia homónima.

Por último, la **corteza visual**, situada en el córtex occipital, es el lugar de destino de las fibras, pero, sobre todo, contiene las áreas de asociación: el área 17 o **área estriada** es la responsable de las sensaciones visuales primarias, mientras que las zonas del córtex que le rodean elaboran la información integrándola con otras zonas. Las lesiones más comunes de la corteza visual se traducen en escotomas o hemianopsias homónimas contralaterales congruentes (Kaplan, 2007).

Volviendo sobre la importancia del **humor acuoso** y su papel en el glaucoma, cabe destacar, como se ha sugerido previamente, que es el principal responsable del mantenimiento de la presión necesaria en el mantenimiento de la forma del globo ocular para una correcta visión: la denominada **presión intraocular (PIO)**. Puesto que las estructuras como la córnea y el cristalino no están irrigadas, el humor acuoso

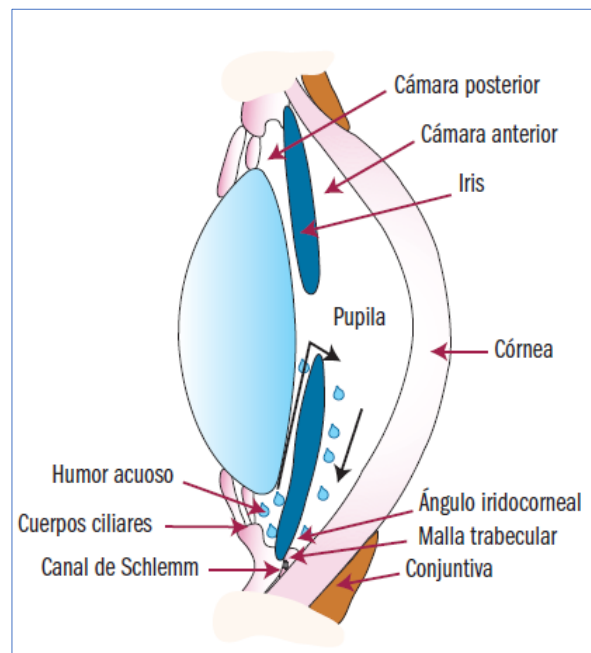
debe estar constantemente formándose a partir de la sangre y eliminándose, a razón de 2-6 $\mu\text{l}/\text{min}$, por lo que cada minuto se renueva aproximadamente el 1-2% del volumen total (0,2-0,4 ml). El mantenimiento de una PIO en valores fisiológicos requiere que exista un equilibrio casi perfecto entre su formación y su eliminación o drenaje.

El humor acuoso se produce en la cámara posterior del ojo a partir de los vasos sanguíneos presentes en el cuerpo ciliar y pasa a la cámara anterior a través de la pupila con un flujo pulsátil –debido a la resistencia ofrecida por el iris–, en un 80% por mecanismos activos (sobre todo un proceso metabólico que depende de sistemas enzimáticos, como el de la anhidrasa carbónica) y en un 20% por secreción pasiva (procesos de ultrafiltración o difusión, que dependen fundamentalmente de la presión sanguínea de los capilares y de la PIO). En su mayoría (90%), drena o se elimina hacia la cámara anterior a través del sistema o malla trabecular, un delgado tejido esponjoso dispuesto de forma circular (estructura similar a una rejilla) en la periferia de la córnea, justo en el ángulo –por delante– con el iris (Figura 2).

Como el iris se sitúa plano sobre la cara anterior del cristalino, el humor acuoso no puede vencer esta resistencia hasta que la presión en la cámara posterior aumenta lo suficiente para despegar el iris del cristalino (primera resistencia fisiológica); es por ello que el flujo no es continuo, sino pulsátil. Tras pasar a través del sistema trabecular (segunda resistencia fisiológica), el humor acuoso es eliminado a través del canal de Schlemm, un pequeño capilar circular

que drena al sistema circulatorio y desde donde salen 20-30 canales colectores que conectan directa o indirectamente con las venas episclerales. El 10% restante del humor acuoso drena a través de los tejidos blandos de la zona frontal del ojo (cuerpo ciliar) hacia el espacio supracoroideo, alcanzando la circulación venosa general; éste es el denominado drenaje uveoescleral.

Figura 2. Circulación del humor acuoso.



ETIOPATOGENIA Y RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA

El término **glaucoma** designa a un grupo de enfermedades caracterizadas por la existencia de una neuropatía óptica típica, que se asocia con una pérdida visual. Formalmente, se define como una *neuropatía óptica irreversible y progresiva, ocasionada por la muerte de las células ganglionares de la retina y está caracterizada por la pérdida de la capa de fibras nerviosas y la alteración del nervio óptico*.

El glaucoma es una de las enfermedades oculares más temidas, al estar considerada como una de las principales causas de ceguera en el mundo occidental. Se ha estimado que afecta a unos 64-67 millones de personas globalmente, lo que representa aproximadamente el 1% de la población mundial (Sambhara *et al.*, 2014; Tham *et al.*, 2014); otros autores han apuntado que afecta a un 3,54% de personas entre 40 y 80 años, lo que supone una elevada prevalencia. No obstante, diversos estudios indican que existe un infradiagnóstico importante –de hasta el 50%– (McMonnies, 2017), si bien en algunos países esta proporción se reduciría al 1,2% en la población de más de 55 años. En todo caso, hay consenso en torno a la idea de que el glaucoma es la **segunda causa de ceguera** después de las cataratas y **la causa principal de ceguera irreversible en el mundo** (Castiñeira *et al.*, 2018).

El término glaucoma no designa a una entidad única sino a un **grupo de enfermedades** cuya característica común es la aparición de neuropatía típica y de cambios en el campo visual. La mitad de ellas implican deficiencias significativas en la visión y un 10% de estas últimas acababan en ceguera prácticamente completa. Aunque el número exacto de afectados es difícil de conocer, se estima que en torno a 11,9 millones de personas en todo el mundo tienen deficiencia visual o ceguera debido al glaucoma; la OMS considera que el glaucoma representa al menos el 2% de los casos de discapacidad visual y el 8% de los casos de ceguera (OMS, 2019).

Según se ha sugerido, la prevalencia del glaucoma es mayor a partir de los 40 años, siendo la edad el principal factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma, si bien éste se puede presentar a cualquier edad. Además, existen importantes diferencias raciales, ya que el glaucoma es particularmente prevalente en la raza negra; así, la mayor prevalencia de glaucoma de ángulo abierto se encuentra en África. De acuerdo con las estimaciones de Quigley y colaboradores (Quigley *et al.*, 2006), más del 80% de los afectados por glaucoma de ángulo abierto viven en Asia, y la mayoría de ellos son de origen africano. El sexo también es un factor de riesgo relevante, pues –según datos de 2010– el 59% de los pacientes con glaucoma eran mujeres (representan el 55% de los glaucomas de ángulo abierto y el 70% de los de ángulo cerrado).

Tradicionalmente se ha identificado al glaucoma con un aumento de la presión o **hipertensión intraocular**. Sin embargo, hoy en día se sabe que son dos conceptos distintos y que **el glaucoma puede o no estar asociado a un aumento de la PIO**; en realidad, se trata de una causa y de un efecto, que en ambos casos no son únicos.

El rango de normalidad de la PIO se sitúa entre 10 y 20 mmHg (otros autores hablan de 14-20 o incluso de 13-18 mmHg) y se mantiene así a lo largo de la vida, aunque existen discretas variaciones diurnas y estacionales. Se considera globalmente que el límite superior de la presión intraocular es de 21 mmHg y, por consiguiente, un valor de 22 mmHg es valorado como representativo de hipertensión intraocular¹. Pero no existe un punto de corte absoluto de la PIO a partir del cual ésta se relacione directamente con la aparición de glaucoma, y ese límite máximo de 21 mmHg representa solo un valor de carácter estadístico, ya que hay pacientes con lesiones glaucomatosas con PIO in-

¹ Se utiliza el término de hipertensión ocular cuando la PIO es considerada alta pero no ha producido la lesión glaucomatosa, aunque

se ha estimado que en torno a un tercio de quienes la padecen podrán desarrollar glaucoma con el tiempo.

inferior a 21 mmHg, mientras otros continúan ileso, al menos a corto plazo, con PIO de 30 mmHg.

En cualquier caso, el mantenimiento de la presión intraocular (PIO) es necesario para la correcta formación de imágenes en la retina, ya que garantiza una curvatura de la superficie de la córnea uniformemente lisa, una distancia constante entre la córnea, el cristalino y la retina, y una alineación uniforme de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario de la retina sobre la membrana de Bruch, que queda tirante y sin arrugas. En base a lo anterior, los principales factores que condicionan la agudeza visual son: i) la velocidad de producción del humor acuoso por el cuerpo ciliar; ii) la resistencia al drenaje del humor acuoso en la malla trabecular; y iii) la presión venosa episcleral. Generalmente, el aumento de la presión intraocular se debe a un aumento de la resistencia en la malla trabecular.

Por tanto, cualquier variación de la PIO, por encima o por debajo de los límites fisiológicos, puede provocar trastornos en la visión. Dos teorías principales pretenden explicar el papel de la PIO en el glaucoma:

a) directa o mecánica: el aumento de la PIO por encima de los niveles normales va a comprimir las fibras nerviosas en su salida a través de la esclera;

b) indirecta o vascular: el aumento de la PIO va a dificultar el flujo sanguíneo a nivel de la cabeza del nervio óptico, lo que produce isquemia crónica y atrofia de las fibras nerviosas.

La elevación de la PIO por encima de ciertos valores puede originar la lesión de las fibras nerviosas que da lugar al glaucoma, aunque no se sabe si tal lesión se produce por un efecto directo sobre las fibras nerviosas de la retina cuando pasan por la cabeza del nervio óptico o por una interferencia en la microcirculación de la cabeza del nervio óptico, originando una necrosis de las fibras nerviosas.

Entre los factores exógenos involucrados en la hipertensión ocular, se postuló el posible efecto del consumo de cafeína, sobre el cual los datos eran parcialmente contradictorios. Un meta-análisis pretendió arrojar luz sobre el

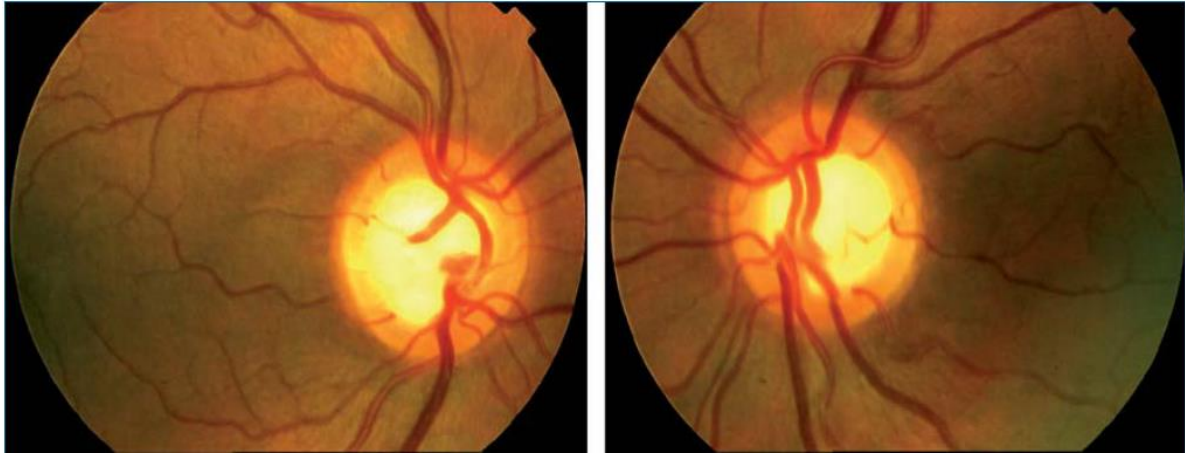
asunto y demostró que la cafeína tenía diferentes efectos sobre la presión intraocular según el grupo de individuos: en individuos con PIO normal, ésta no cambia por la ingestión de cafeína, mientras que en los pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, sí aumenta significativamente. En concreto, la PIO en individuos "normotensos" medida a 0,5 h, 1 h y 1,5 h después de la ingestión de cafeína no se vio afectada por ésta, siendo la diferencia ponderada de medias para cada punto de medición de -0,74, de +0,52 y de +0,58 mmHg; sin embargo, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, la PIO aumentó en cada punto de medición, con la diferencia ponderada de medias de +0,35 mmHg, +2,39 y +1,998 mmHg, respectivamente (Li *et al.*, 2011). Con todo, siguen existiendo muchas dudas sobre el mecanismo responsable de este efecto.

Sea como fuere, la hipertensión ocular es, ciertamente, la causa más común de glaucoma en los países occidentales (entre un tercio y la mitad de los pacientes glaucomatosos tienen aumentada la PIO en los estadios iniciales); sin embargo, existen variedades de glaucoma con presión ocular normal o -normotensionales- que son más comunes en algunas zonas (como extremo Oriente) que las asociadas a hipertensión ocular, representando entre un 30% y un 40% de los pacientes con defectos campimétricos glaucomatosos.

Así pues, por glaucoma también se entiende la *pérdida gradual y progresiva de la capacidad visual que puede llegar a la ceguera absoluta, como consecuencia del daño sobre el nervio óptico en el punto en el que sale del globo ocular, con independencia de cuál sea la causa de dicho daño.*

Por otro lado, en el glaucoma suele producirse, independientemente de la PIO, un aumento de la *excavación papilar*; esto es, un mayor tamaño de la papila o canal por donde salen las fibras nerviosas del nervio óptico (Figura 3), lo cual determina la aparición de los defectos campimétricos mencionados anteriormente.

Figura 3. Aumento de la excavación papilar presente en un ojo con glaucoma (izquierda), y comparativa con la estructura de un ojo normal (derecha).



Grosso modo, la **gradación del glaucoma** se determina en función de la gravedad de la lesión:

- Grado 1: lesión leve caracterizada por defectos iniciales del campo visual y una excavación mínima.
- Grado 2: lesión moderada caracterizada por un escotoma arqueado evidente y un adelgazamiento del anillo neuroretiniano.
- Grado 3: lesión grave caracterizada por una extensa pérdida de campo visual y una excavación acusada.
- Grado 4: lesión en fase terminal caracterizada por un pequeño campo visual residual y un ribete neuroretiniano mínimo.

Además del daño ocasionado por el aumento de la PIO y por la disregulación vascular (mecanismos primarios), en la patogenia del glaucoma intervienen sustancias neurotóxicas, como el glutamato o la glicina, que contribuyen a la producción de la apoptosis de las células ganglionares (mecanismos secundarios). A día de hoy, se sabe, por tanto, que el glaucoma responde a una etiopatogenia multifactorial y compleja en que intervienen factores mecánicos, vasculares, inmunológicos y moleculares con la consiguiente apoptosis de las células ganglionares de la retina y la consecuente lesión del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas.

TIPOS DE GLAUCOMA: Aspectos clínicos

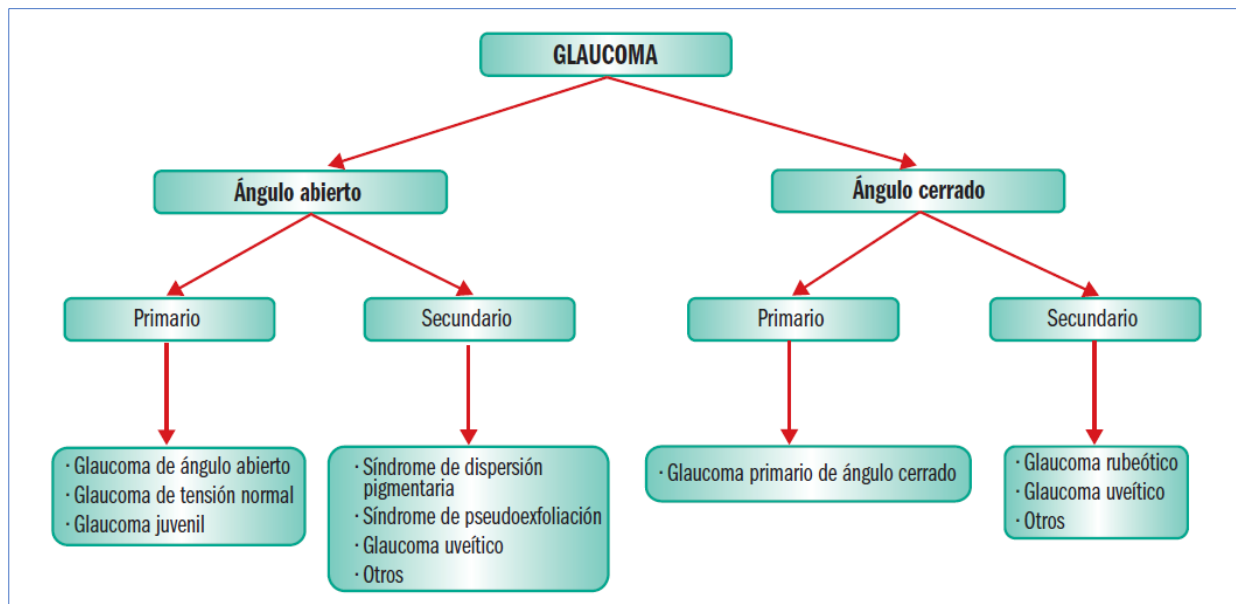
Existen más de 40 tipos de glaucomas que pueden ser clasificados según diferentes criterios:

- Según la **localización** de la causa que impide el correcto drenaje del humor acuoso: glaucomas pretrabeculares (cuando la causa es un obstáculo delante del *trabeculum* o malla trabecular), glaucomas postrabeculares (cuando se debe a un aumento de la presión de las venas episclerales), o los más frecuentes, los glaucomas trabeculares (debidos a una resistencia localizada en el mismo *trabeculum*).
- Según la **edad** de comienzo: congénito, infantil, juvenil y del adulto.
- Según el **origen**: glaucoma primario², si no está relacionado con otras patologías conocidas, y glaucoma secundario, si esa relación existe.
- Según la **amplitud del ángulo** formado por la raíz del iris y la córnea (ángulo camerular o

iridocorneal), que determina la apariencia y el grado de obstrucción del drenaje del humor acuoso, se clasifican en: glaucomas de ángulo cerrado o estrecho, en los que ambas estructuras están en contacto íntimo, y glaucomas de ángulo abierto, en los que no existe tal contacto.

Esta última división en dos grandes categorías ha sido y es la más ampliamente empleada en medicina; a su vez y dentro de cada una de estas categorías se subclasifican en función de que sean primarios o secundarios. La clasificación completa se resume en la **Figura 4**.

Figura 4. Tipos de glaucoma según la apariencia del ángulo de la cámara anterior.



² Los términos *idiopático*, *esencial* o *primario* se utilizan frecuentemente para calificar la condición de una enfermedad de origen desconocido; de hecho, en los pacientes con glaucoma primario no se aprecian anomalías anatómicas en el sistema trabecular que pudieran justificar el desarrollo del glaucoma. Algunos investigadores han sugerido la posibilidad de que sí existirían algunas alteraciones en las células del sistema trabecular capaces de disminuir su funcio-

nalidad o podría haber un menor número de células debido a un proceso normal de envejecimiento o a otras causas, conocidas o no. Hay también quien considera que podría existir un defecto en el sistema de drenaje del ojo o bien una alteración enzimática todavía no identificada.

Glaucoma primario de ángulo abierto

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) representa un importante **problema de salud pública**, con una prevalencia que se sitúa en torno al 1,8% de la población, con independencia del sexo pero no de la raza, ya que es cuatro veces más prevalente entre la población de raza negra. Hasta un 15% de las personas mayores de 65 años padece la enfermedad. En cualquier caso, es una **enfermedad ocular crónica fundamentalmente asintomática**, de ahí su peligrosidad: una gran mayoría de pacientes permanecen asintomáticos durante largos períodos (sobre todo al inicio), y en torno a la mitad de ellos desconocen que lo padecen y, por tanto, no son evaluados ni intervenidos para diagnosticar y controlar la progresión de la enfermedad.

El GPAA supone más del 90% de todos los casos de glaucoma en los países occidentales, incluida España, y es responsable de cerca del 12% de todos los casos registrados de ceguera, siendo la 2ª causa más frecuente en los países desarrollados. La enfermedad puede estar muy avanzada antes de que el paciente note un extenso defecto del campo visual en uno o en ambos ojos, soliendo debutar en la edad adulta y mayoritariamente a partir de los 40 años. Resulta crucial, pues, diagnosticar la enfermedad lo antes posible, con controles periódicos, ya que el pronóstico en los estadios iniciales es mejor que cuando el glaucoma está avanzado.

En el GPAA, el ángulo iridocorneal se mantiene abierto, pero aumenta la resistencia al paso del humor acuoso a través de la malla trabecular, si bien la causa concreta se desconoce. Su aparición está condicionada por una serie de **factores de riesgo** entre los que merece la pena destacar la PIO elevada (factor condicionante de la aparición y evolución de la enfermedad), la edad, la raza negra o personas hispanas, la diabetes, la miopía, la retinitis pigmentosa, el menor espesor corneal y los antecedentes familiares de glaucoma.

El aumento de la presión intraocular, mantenida durante períodos prolongados, puede conducir a la destrucción de células nerviosas del nervio óptico que, cuando el número es suficientemente elevado, hace que los pacientes comiencen a experimentar una pérdida paulatina de la visión. Inicialmente se trata de pequeños puntos o *pecas* ciegos (escotomas) en el campo visual, generalmente en las zonas periféricas y de forma asimétrica. Posteriormente es la parte central la que es afectada por la ceguera parcial. Una vez que se ha perdido una parte de la visión el proceso es ya irreversible y, poco a poco, sino no se controla el proceso, se puede llegar a la ceguera completa (Mantravadi *et al.*, 2015).

Aunque la enfermedad suele ser bilateral, la progresión es a menudo asimétrica, de forma que el paciente presenta con frecuencia una pérdida significativa del campo visual en un ojo y menor en el otro. En ocasiones, un pequeño número de pacientes experimentan síntomas inespecíficos, como dolor en el ojo, cefaleas, enrojecimiento y disminución de la visión, que el paciente atribuye a la falta de gafas o una corrección óptica insuficiente. Otros pacientes describen halos coloreados alrededor de las luces en visión nocturna causados por un edema transitorio del epitelio, como ocurre en el glaucoma por cierre angular.

El **glaucoma primario normotensional (GPNT)** es un tipo de glaucoma muy similar al GPAA en términos de afectación típica del nervio óptico, con la salvedad de que en estos pacientes no es posible detectar nunca una PIO superior a los valores fisiológicos (13-18 mmHg, hasta 21 mmHg se considera normal). Aunque tampoco se ha dilucidado por completo su etiología, se presupone la existencia de factores genéticos y/o raciales predisponentes, pero sobre todo se ha relacionado con factores vasculares³ y hemodinámicos que disminuyen la irrigación (isquemia) de la cabeza del nervio óptico o bien una mayor vulnerabilidad de las fibras del nervio óptico a niveles normales de PIO.

Durante muchos años se ha considerado como una forma minoritaria de glaucoma (en países

³ Los principales factores de riesgo ocular para el desarrollo de GPNT son los que disminuyen la vascularización de la cabeza del nervio óptico, tales como: presión de perfusión baja, hipotensión arterial, presión baja del líquido cefalorraquídeo, miopía elevada,

oclusión de la vena central de la retina, desprendimiento de retina, distrofia endotelial de Fuchs (aproximadamente el 15% de los pacientes presentan glaucoma asociado) y retinitis pigmentaria.

occidentales) en pacientes especialmente susceptibles, si bien hoy se sabe que está infravalorado, habiendo países asiáticos –como Japón– en los que su incidencia es hasta del doble que la del glaucoma asociado a hipertensión ocular. La realización de un perfil de presión arterial en 24 horas descubre frecuentemente fases nocturnas de hipotensión ocular, que producen una neuropatía óptica de origen vascular.

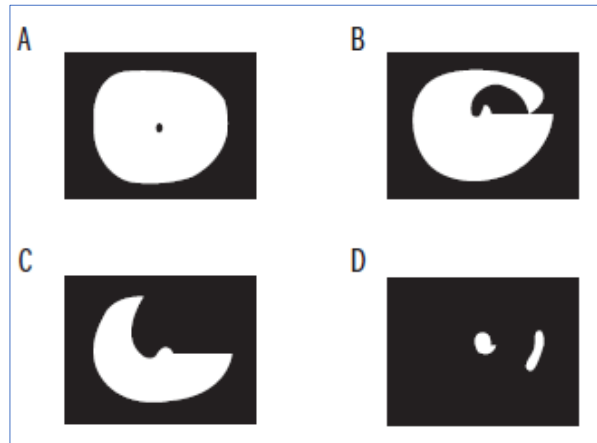
Se ha descrito este tipo de glaucoma en pacientes con presión arterial baja, espasmos vasculares y pérdidas elevadas de sangre (hemorragias gastrointestinales o uterinas). En torno a la mitad de los casos, el GPNT se mantiene estable sin tratamiento, pero la otra mitad evoluciona progresivamente y es preciso realizar tratamiento hipotensor intentando mantener la PIO <12 mmHg. Por ello, diversos expertos han cuestionado la necesidad de intentar reducir la PIO en estos pacientes. Un ensayo clínico controlado y aleatorizado demostró que, tras 5 años de seguimiento, en solo un 12% (7/61) de los pacientes tratados –bien con tratamiento médico o quirúrgico– progresaba el daño en el campo visual frente a un 35% (31/79 controles) de los no tratados; además, vieron que este efecto beneficioso se conseguía cuando se reducía la presión un 30%, si bien es cierto que, a largo plazo, la enfermedad seguía progresando.

En cuanto al diagnóstico, los glaucomas crónicos, y fundamentalmente el GPAA, reúnen las características necesarias para justificar la implantación de un programa de *screening*. Sin embargo, no existe un nivel de evidencia suficiente como para establecer la recomendación de un método de cribado concreto para su detección en la población, pues la medida de la PIO no reúne las características de un buen método de cribado. Utilizando estudios con niveles de PIO >21 mmHg los valores de sensibilidad se aproximan a un 50%; por otro lado, se ha visto que un 90% de los pacientes no tratados con niveles elevados de PIO (24-32 mmHg) no desarrollan daño glaucomatoso a los 5 años de seguimiento.

El diagnóstico requiere la realización de una exploración oftalmológica completa que incluya la determinación del espesor corneal, la gonioscopia para estimar la amplitud del ángulo iridocorneal, la evaluación de la papila y,

como exploraciones complementarias, la campimetría (Figura 5) y la tomografía de coherencia óptica (OCT). La evaluación del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas provee información muy útil acerca del daño glaucomatoso así como de su progresión.

Figura 5. Evolución del daño por glaucoma realizado por campimetría. A: normal; B: escotoma de Bjerrum; C: fusión del defecto periférico con el paracentral; D: pérdida de visión periférica que se queda en "visión tubular".



Los pacientes con glaucoma suelen tener un reflejo pupilar anormal a la luz, de manera que la comparación de las respuestas entre los dos ojos puede, en parte, permitir distinguir pacientes con glaucoma y quienes no tienen la enfermedad. La incorporación de nuevos dispositivos y de enfoques analíticos para evaluar la función pupilar están mejorando el rendimiento de la detección del glaucoma (Chang *et al.*, 2013).

Glaucoma secundario de ángulo abierto

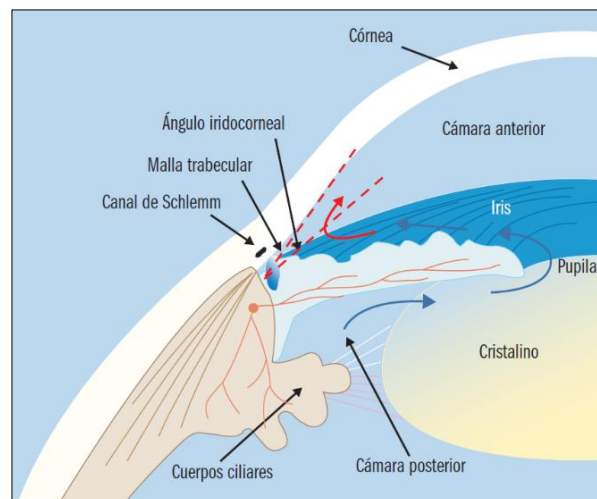
En este tipo de glaucoma la anatomía de la raíz del iris, la malla trabecular y la córnea no están alteradas pero, sin embargo, hay una obstrucción de la malla trabecular que dificulta el drenaje del humor acuoso. Globalmente, supone el 2-4% de todos los casos de glaucoma. Si bien son varias las entidades que pueden dar lugar a un glaucoma secundario, las más frecuentes son:

- **Glaucoma pigmentario.** Se caracteriza porque el flujo por la malla trabecular se ve enlentecido por el depósito de gránulos de pigmento del iris. Afecta especialmente a hombres miopes jóvenes.
- **Glaucoma cortisónico.** Debido a que el flujo por la malla trabecular se ve enlentecido por el depósito de mucopolisacáridos, su nombre deriva del hecho de que el 35-40% de los pacientes responden con una elevación de la PIO al administrar corticoides tópicos o sistémicos durante 3 semanas (posiblemente por un aumento de los depósitos de mucopolisacáridos en la malla trabecular y el consiguiente aumento de la resistencia a la salida del humor acuoso); el efecto es reversible tras la interrupción de los corticoides.
- **Glaucoma inflamatorio.** Provocado porque el flujo a través de la malla trabecular se ve enlentecido por el depósito de células inflamatorias y restos celulares, se cree que la causa puede ser un aumento de la viscosidad del humor acuoso debido a la extravasación de proteínas plasmáticas de los vasos del iris inflamado o a una obstrucción de la malla trabecular por células inflamatorias y restos celulares.
- **Glaucoma exfoliativo** (o pseudoexfoliativo). Es la forma más común de glaucoma no idiopático, cuya principal característica es la presencia de una fina capa de material de color grisáceo amorfo acelular en la superficie exterior del cristalino, que parece ser responsable del taponamiento del sistema trabecular y del incremento de la PIO a veces hasta niveles muy elevados. Suele diagnosticarse como glaucoma idiopático, aunque su curso clínico y su pronóstico suelen ser peores que este último: en general, la PIO es más alta que en la forma idiopática, las alteraciones visuales más severas, el proceso es más rápidamente progresivo y la respuesta al tratamiento farmacológico es peor.

Glaucoma primario de ángulo estrecho

El glaucoma primario de ángulo cerrado o ángulo estrecho (GPAE) se caracteriza por la obstrucción del drenaje del humor acuoso por el cierre del ángulo iridocorneal y la malla trabecular (lo cual provoca un aumento de la resistencia al flujo a través de la pupila y de la presión en la cámara posterior⁴), hecho que se ha asociado a cierta predisposición anatómica caracterizada por el abombamiento –debido al proceso de envejecimiento– de un cristalino más engrosado de lo habitual, la presencia de una cámara anterior poco profunda o un iris en meseta, y a veces, por la dilatación de la pupila en ángulos particularmente estrechos (Figura 6).

Figura 6. Fisiopatología del glaucoma de ángulo estrecho.



El GPAE representa el 5-10% del total de casos de glaucoma. Tradicionalmente, se había considerado que su prevalencia era pequeña, de en torno a 1 caso por cada 1.000 individuos mayores de 40 años (0,1%) y con mayor incidencia a mayor edad. Sin embargo, una amplia revisión epidemiológica basada en la evidencia real de prevalencia estimó que en 2012 había 1,6 millones de casos de glaucoma primario de ángulo

⁴ Dicho aumento empuja al iris hacia delante tapando la malla trabecular, reduciendo el ángulo iridocorneal y bloqueando la salida del humor acuoso (cierre angular). El resultado son elevaciones episódicas de la PIO de varias veces los valores normales. En este caso,

tanto la producción de humor acuoso como la resistencia de la malla trabecular son normales.

cerrado en Europa (de ellos, 130.000 en el Reino Unido) y 581.000 en Estados Unidos; además, atendiendo a las tendencias de envejecimiento poblacional, se preveía que en una década el número de casos hubiera aumentado en un 9% en Europa y en un 18% en Estados Unidos (Day *et al.*, 2012).

Según estos datos, la prevalencia global de GPAE en personas mayores de 40 años es del 0,4% en Europa y Estados Unidos, con aumentos progresivos con la edad: un 0,02% entre los 40 y 49 años, un 0,60% entre los 50 y 59 años, un 0,20% entre los 60 y 69 años y un 0,94 % entre mayores de 70 años. Casi tres cuartas partes de todos los casos ocurren en mujeres (3,25 mujeres por cada varón). Estas cifras muestran, en definitiva, que el GPAE es más común de lo que se pensaba anteriormente, hasta el punto de que se ha sugerido que todos los casos de glaucoma primario deberían ser considerados como de ángulo cerrado hasta que la gonioscopia demuestre que el ángulo de la cámara anterior realmente es abierto.

Clínicamente, el GPAE puede ser agudo, intermitente (subagudo) o crónico según el tipo de oclusión del ángulo, que será súbito y total en el primero e intermitente o parcial en los demás tipos. El **ataque agudo** de GPAE suele ser unilateral (afecta a un solo ojo) y se ha descrito que, en pacientes con los factores anatómicos predisponentes, el cierre completo del ángulo puede verse desencadenado por determinados estímulos que favorecen la midriasis de la pupila de forma fisiológica, como ambientes continuados con escasa iluminación (mirar al televisor en una habitación que está a oscuras), el empleo de algunos tipos de fármacos anticolinérgicos (antihistamínicos, antipsicóticos, anti-parkinsonianos) o adrenérgicos, o el estrés emocional.

La crisis aguda se caracteriza por un **dolor intenso** de inicio, con una intensa **elevación de la PIO** –valores variables desde 16 a 80 mmHg– que actúa sobre las neuronas corneales; ese dolor sordo puede irradiarse a través de las tres

ramas del trigémino hacia sienes, nuca y maxilares, y puede acompañarse también de náuseas y vómitos o cefalea (lo cual puede enmascarar su origen ocular), visión borrosa y halos de colores⁵, enrojecimiento ocular y edema corneal y estrechamiento de la cámara anterior. De forma previa, pueden existir signos y síntomas prodrómicos, constituidos por episodios ocasionales y transitorios de visión borrosa o de halos de colores alrededor de las luces con anterioridad al ataque propiamente dicho.

Aunque, en algunas ocasiones, los casos de GPAE son episodios incompletos y leves que vuelven espontáneamente a la normalidad (e incluso los síntomas pueden pasar desapercibidos por el paciente), por lo general **el ataque de GPAE está considerado como una urgencia** y debe ser remitido de inmediato al oftalmólogo, pues el buen pronóstico depende de que se instaure un tratamiento temprano.

Glaucoma secundario de ángulo estrecho (glaucoma neovascular)

Se debe también a un bloqueo de la malla trabecular, como la forma primaria, pero en la forma secundaria la configuración de la cámara anterior no es el factor decisivo, sino que se debe frecuentemente a una *rubeosis del iris*, que consiste en la formación de vasos nuevos –neovasos– que cierran el ángulo de la cámara anterior (**Figura 7**). Se trata de un glaucoma secundario doloroso que se asocia a una reducción de la irrigación sanguínea a la retina debido al bloqueo de los vasos sanguíneos, y la existencia de un tejido fibrovascular que tapiza el ángulo en su totalidad y bloquea el drenaje del humor acuoso. Para compensar la falta de flujo sanguíneo, la retina libera factores de crecimiento endotelial vasculares que estimulan la formación de vasos sanguíneos de neoformación anormales. Se produce un cierre progresivo del ángulo y un aumento de la PIO.

⁵ Las náuseas y vómitos son debidos a estimulación del vago, que puede simular afecciones abdominales. La disminución de la agudeza visual, caracterizada por visión borrosa y halos de colores, se

debe fundamentalmente a que el gran aumento de la PIO produce edema del epitelio corneal.

Figura 7. Neovasos en el iris.



Entre sus principales causas se encuentran aquellos procesos que cursan con isquemia de la retina, como la retinopatía diabética o la obstrucción de la vena central de la retina, o los traumatismos; así, la presencia postraumática de sangre o exudados en el ángulo de la cámara anterior y el contacto prolongado entre el iris y la malla trabecular, tras heridas o cirugía, puede conducir a la formación de adherencias iridocorneales y al cierre angular.

Este tipo de glaucoma, también denominado glaucoma neovascular o **glaucoma rubeótico**, supone el 2-4% de todos los casos de glaucoma; es, pues, poco frecuente pero de nefastas consecuencias, ya que –tras un curso progresivo– potencialmente deviene en ceguera. Suele presentarse inicialmente como un glaucoma agudo o subagudo con dolor, fotofobia, epifora (lagrimeo persistente) y aumento de la PIO, así como disminución de la agudeza visual. De cara a su diagnóstico, es importante tener en cuenta que al principio los neovasos solo son visibles como pequeñas yemas en el reborde pupilar. En estadios avanzados aparecen dilatados y con grandes anastomosis (López *et al.*, 2014).

Glaucoma congénito

El glaucoma congénito se produce por una alteración del drenaje del humor acuoso como consecuencia de una alteración en el desarrollo

gestacional de la malla trabecular y de las estructuras angulares, no asociada a otras anomalías oculares o enfermedades sistémicas. Puede apreciarse el desarrollo de un tejido mesodérmico embrionario en forma de una membrana fina y transparente que cubre la malla trabecular, dificultando su salida por el canal de Schlemm.

El glaucoma infantil aparece en 1 de cada 12.000-18.000 nacimientos y supone el 1% de todos los glaucomas. El glaucoma congénito primario es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva y afecta a niños varones en un 70% de los casos. Dependiendo de la edad de presentación, pueden considerarse tres tipos:

- **Glaucoma congénito verdadero.** Responsable del 40% de los casos, se caracteriza por una elevación de la PIO durante la vida intrauterina, de modo que el recién nacido ya presenta *buftalmos* (también llamados *ojo de buey*) y un aumento del volumen del globo ocular.
- **Glaucoma infantil.** Representa el 55% de los casos, y se manifiesta después de nacer y antes de cumplir los 2 años. En el glaucoma congénito e infantil aparecen signos clásicos como fotofobia, lagrimeo, enturbiamiento corneal y aumento unilateral o bilateral de la córnea. Los niños suelen ser irritables, comen mal y se frotan los ojos con frecuencia.
- **Glaucoma juvenil.** Se caracteriza por la elevación de la PIO después de los 2 y antes de los 16 años. En estos casos las manifestaciones clínicas pueden ser similares a las del glaucoma primario de ángulo abierto.

TRATAMIENTO

En la terapéutica del glaucoma es importante subrayar el hecho de que una vez que se ha perdido una parte de la visión, ésta es irreversible y poco a poco, sino no se controla la enfermedad, se puede llegar a la ceguera completa. Si bien se puede controlar, por el momento, el glaucoma es una enfermedad incurable, con el agravante de que en la mayoría de sus formas no hay síntomas hasta que aparecen las primeras pérdidas del campo visual y los pacientes no son conscientes de la necesidad del tratamiento.

En líneas generales, el tratamiento va a depender del tipo de glaucoma de que se trate y, dado que la gran mayoría de los casos –sobre todo de glaucoma en ángulo abierto en los países occidentales– cursan con hipertensión ocular, el **objetivo principal** del tratamiento del paciente con glaucoma es la **consecución de unos niveles de PIO estables que limiten la progresión del daño del nervio óptico** y la capa de fibras nerviosas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los tratamientos farmacológicos del glaucoma tienen su origen en 1862, con el descubrimiento de los agentes mióticos. En 1901, se descubrieron los efectos reductores de la presión intraocular de la adrenalina. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos fueron descubiertos a principios de 1950, aunque el desarrollo de la farmacoterapia del glaucoma experimentó su auténtica explosión tras la autorización de timolol oftálmico en 1978. La utilidad en este campo de los análogos de la prostaglandina se descubrió de forma accidental, incorporándose al mundo de la clínica a partir de 1996 (Conlon *et al.*, 2017).

Los pacientes con glaucoma tratados farmacológicamente no solo previenen o retrasan el daño del nervio óptico, sino que parecen vivir más tiempo, según los resultados de un estudio que analizó durante cuatro años los resultados de más de 21.000 voluntarios con enfermedad ocular y sin ella. Los fármacos utilizados para tratar el glaucoma, tanto betabloqueantes como análogos de prostaglandinas, podrían reducir hasta un 74%

El límite superior de PIO (21 mmHg) se conoce como *presión objetivo*, y varía de un paciente a otro dependiendo del estado general del ojo y, sobre todo, de las lesiones previas producidas por la hipertensión ocular crónica; por ello, son necesario reajustes terapéuticos durante el seguimiento para alcanzar una individualización del tratamiento. En todo caso, mejor criterio clínico de la eficacia del tratamiento que la medida de la presión intraocular (PIO) es la comprobación de que el deterioro visual no progresa.

Dicha presión objetivo puede alcanzarse mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico, tal y como se describirá en detalle a continuación. Como norma, **el tratamiento farmacológico constituye el primer escalón terapéutico**, y se recurre a tratamientos no farmacológicos en los casos en que no sea suficiente con el primero.

el riesgo de muerte en comparación con las personas que no reciben estos tratamientos. Los autores apuntaron como posibles hipótesis responsables de ese aumento de la esperanza de vida el mayor control médico de los pacientes que acuden regularmente al oftalmólogo y los efectos reductores de la tensión arterial de ciertos tipos de fármacos antiglaucoma (Stein *et al.*, 2010).

En la actualidad, se dispone básicamente de **dos estrategias** para reducir la presión intraocular:

- **Aumentar la eliminación de humor acuoso:**
 - Facilitando el drenaje uveoescleral: **análogos de las prostaglandinas**.
 - Favoreciendo la eliminación a través de la estructura trabecular y el canal de Schlemm: **agonistas colinérgicos**.
 - Propiciando la salida de la cámara del ojo a la sangre aumentando la osmolaridad plasmática: **agentes osmóticos**.

- **Disminuir la formación de humor acuoso:**
 - Actuando directamente sobre la formación en el cuerpo ciliar: **betabloqueantes**.
 - Inhibiendo enzimas que participan en el proceso activo de su formación: **inhibidores de la anhidrasa carbónica**.
 - Produciendo vasoconstricción: **agonistas alfa-adrenérgicos**.

En muchas ocasiones no basta con el uso de un solo fármaco hipotensor para controlar el proceso sino que es necesario recurrir a la combinación de varios agentes hipotensores (tratamiento máximo). A continuación se describen las principales características de los citados grupos de fármacos.

1. Análogos de prostaglandinas

Son **profármacos** que liberan **prostaglandina F_{2α}** (PGF_{2α}) o análogos con similares propiedades farmacológicas. Disminuyen en un 20-35% la presión intraocular (en menor medida por la noche, en torno al 5-10%), manteniendo el efecto durante todo un día con una única administración local. Su eficacia está ligada a un **efecto vasodilatador local** intenso, que mejora el drenaje del humor acuoso que llena la cámara anterior

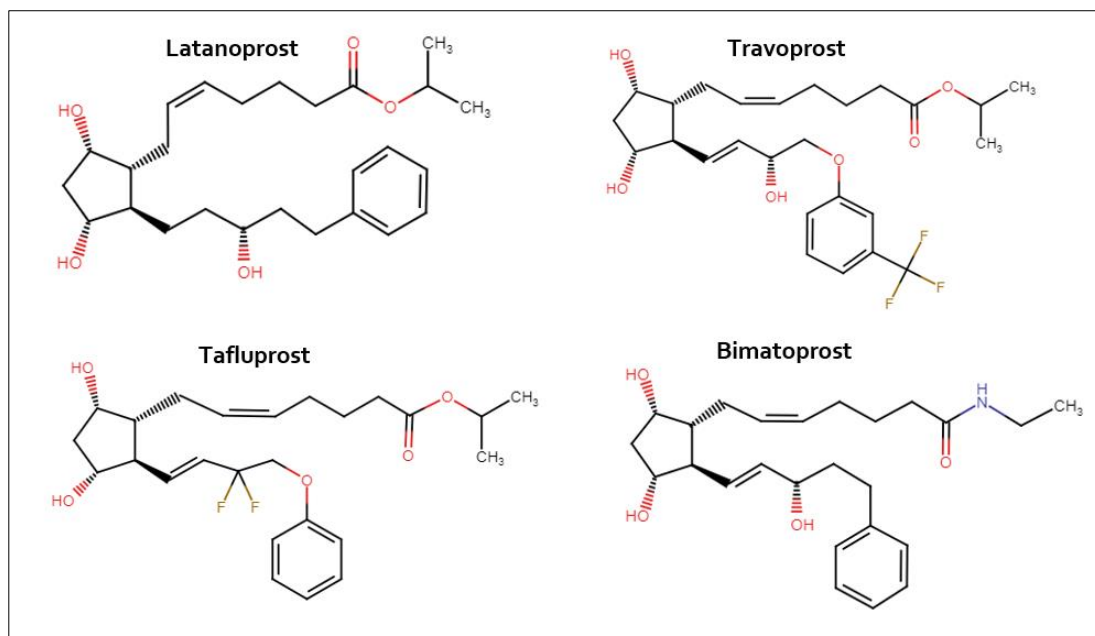
del ojo a través de la vía uveoescleral. Este sistema, que en condiciones normales es secundario y sólo representa un 10% del total del drenaje, al ser estimulado por las prostaglandinas toma mayor relevancia, siendo suficiente para controlar la PIO.

El primer fármaco introducido fue el **latanoprost** (Arulatan®, Latanest®, Monoprost®, Tonlit®, Xalatan® y EFG; todos ellos colirios oftálmicos al 0,005% o 50 µg/ml). Posteriormente, por orden cronológico, se han autorizado e incorporado al arsenal terapéutico el **travoprost** (Travatan® y EFG; colirios oftálmicos al 0,004%), el **tafluprost** (Safutan®; colirio oftálmico al 0,0015%) y el **bimatoprost** (Abiprost®, Lumigan®, Vizibim® y EFG; colirios oftálmicos al 0,01% y 0,03%) (**Figura 8**).

Se pueden administrar en monoterapia y en asociación con timolol. Son considerados como el grupo de fármacos más eficaces para bajar la PIO y para muchos oftalmólogos constituyen el grupo de elección. Tienen la principal ventaja de que se administran una sola vez por la noche.

Producen una **baja incidencia de efectos adversos sistémicos** (de frecuencia rara, destacando solo la cefalea), menor que los betabloqueantes y otros fármacos antiglaucomatosos; por el contrario, **la incidencia de efectos locales es mayor**. El excesivo crecimiento de las pestañas alcanza hasta un 45% de los pacientes y son también muy frecuentes (>10%) la hiperemia conjuntival y el picor

Figura 8. Estructuras químicas de los análogos de prostaglandina disponibles en España.



en los ojos, aunque son de gravedad leve y no suelen obligar a suspender el tratamiento. Además, puede aparecer oscurecimiento de la piel de los párpados y aumento de pigmentación del iris (se producen lentamente y puede pasar desapercibido durante varios meses); algunos de estos cambios pueden ser permanentes, dando lugar a diferencias de aspecto entre los ojos.

Si bien no se ha observado alteración de la función pulmonar, debe vigilarse a los pacientes con asma grave o inestable tratados con estos fármacos; asimismo, debe tenerse especial precaución en casos de inflamación ocular activa (por ejemplo, iritis o uveítis) o infecciones oftalmológicas, ya que se han descrito algunos casos de edema macular. Debe mantenerse una especial vigilancia clínica en pacientes con ataques agudos de glaucoma de ángulo estrecho, glaucoma congénito o glaucoma inflamatorio.

La tolerancia ocular parece ser algo mejor con latanoprost que con travoprost y bimatoprost (menor hiperemia conjuntival). El tafluprost y el latanoprost están disponibles en formatos monodosis, formulados sin detergentes catiónicos (como el cloruro de benzalconio o los polímeros de amonio cuaternario), lo cual les permite estar especialmente indicados en pacientes alérgicos o intolerantes a los detergentes catiónicos. Algunos estudios *in vitro*, realizados sobre líneas celulares epiteliales de la conjuntiva, han sugerido que la formulación sin conservantes de tafluprost es capaz de mantener la integridad de las membranas de forma significativamente mayor que formulaciones de latanoprost, bimatoprost y travoprost con conservantes de tipo catiónico.

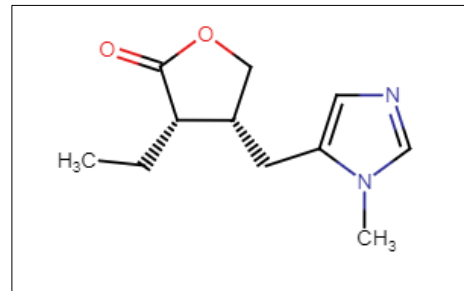
2. Agonistas colinérgicos

Son fármacos que aumentan la eliminación del humor acuoso a través de la estructura trabecular y el conducto de Schlemm mediante la contracción del músculo ciliar y del esfínter del iris. Este efecto lo producen por estimulación de los receptores colinérgicos presentes en el músculo liso del esfínter del iris, produciendo su contracción y, por tanto, la llamada *miosis*.

Antiguamente se utilizaban los inhibidores de la colinesterasa, pero por sus problemas de seguridad más importantes que los agentes colinérgicos de acción directa cayeron en desuso en la indicación de glaucoma. El fármaco más representativo de los

colinérgicos mióticos –y único actualmente disponible, aunque escasamente empleado– es la **pilocarpina** (Figura 9) (Colircusí pilocarpina®; colirio oftálmico al 2%). Se suele instilar cada 6-8 horas.

Figura 9. Estructura química de la pilocarpina.



Puede producir reacciones locales adversas importantes, particularmente trastornos de la acomodación, debido a que la estimulación colinérgica contrae el músculo ciliar, dejando el cristalino en una *miopía acomodativa*; por este motivo, los agentes colinérgicos son mal tolerados, especialmente por los pacientes jóvenes. También puede producir miosis, con empeoramiento de la visión nocturna, estrechamiento del campo visual periférico y visión borrosa, dolor e irritación ocular. A nivel sistémico, se ha descrito dolor de cabeza al inicio del tratamiento. El fármaco está contraindicado en pacientes con iritis aguda u otras circunstancias en las que no se desea constricción pupilar, y su uso debe ser estrechamente controlado en pacientes con asma bronquial.

3. Agentes osmóticos

Al aumentar la osmolaridad de la sangre, los fármacos osmóticos provocan una salida de líquido desde dentro del globo ocular al torrente sanguíneo, con lo que reducen el volumen del cuerpo vítreo. Solían emplearse únicamente en terapia de corta duración, fundamentalmente como tratamiento preoperatorio y producen bastantes efectos adversos. La **glicerina** (Glicerotens®, actualmente suspendido) se administra por vía oral como solución concentrada; su acción es más lenta que la de los preparados inyectables como el **manitol** (Osmofundina® y EFG; soluciones al 10% y 20%) pero causa menos problemas, aunque puede alterar la glucemia. De los preparados inyectables,

el manitol es preferible a la urea, que es más irritante para los tejidos y que suele penetrar en el globo ocular si está inflamado, perdiendo parte de su eficacia. El empleo de agentes osmóticos en la práctica habitual del manejo clínico de glaucoma es prácticamente inexistente.

4. Betabloqueantes adrenérgicos

Estos fármacos disminuyen la formación de humor acuoso por el cuerpo ciliar. La disminución de la PIO que aportan no es muy superior a la producida por los agentes mióticos o los α -adrenérgicos, pero los betabloqueantes presentan la ventaja de que no actúan sobre el diámetro pupilar y, por tanto, no producen trastornos de acomodación, como sí ocurre con los otros dos grupos de fármacos citados. Los betabloqueantes reducen la PIO en un 20-27% y sus efectos son aditivos con los de otros fármacos, como mióticos o inhibidores de anhidrasa carbónica, por lo que suelen emplearse en asociación; el beneficio de la asociación con α -adrenérgicos es más dudoso. Un aspecto a tener en cuenta es que no reducen la PIO durante la noche, a diferencia de los análogos prostaglandínicos.

No se han descrito grandes diferencias farmacodinámicas entre los distintos betabloqueantes disponibles (Figura 10). Se administran en forma de colirio y el fármaco de referencia del grupo, por veteranía y eficacia contrastada, es el timolol (Cusimolol[®], Timakak[®], Timofitol[®] y EFG; colirios oftálmicos al 0,25% y 0,5%); a día de hoy también están autorizados en España el betaxolol (Betoptic[®]; colirio al 0,25%) y el carteolol (Arteoptic[®] y Elebloc[®]; colirios al 1% y 2%). Todos ellos se suelen instilar cada 12 horas.

En líneas generales, los betabloqueantes son fármacos bien tolerados, aunque ocasionalmente pueden producir irritación ocular, disminución de la secreción lacrimal y visión borrosa. Rara vez producen efectos secundarios sistémicos porque su absorción a circulación general es reducida o residual. A pesar de ello, como precaución, están contraindicados en asma bronquial o EPOC, por el riesgo de empeoramiento del broncoespasmo, así como en pacientes con enfermedades cardíacas graves o no controladas (bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca manifiesta o shock cardiogénico), por el riesgo hipotético de reducir el ritmo cardíaco y la conducción auriculoventricular; asimismo, deben usarse con precaución en pacientes diabéticos, ya que podrían –hipotéticamente– enmascarar algunos síntomas de una hipoglucemia. Posiblemente, el betaxolol es el que presenta menos problemas sistémicos, pero es peor tolerado localmente.

5. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

La isoforma II de la anhidrasa carbónica (isoforma ocular) juega un papel clave en el control de la producción de humor acuoso, ya que, al generar bicarbonato e hidrogeniones en la cámara anterior del ojo, arrastra líquido desde los capilares sanguíneos y favorece su formación. Por tanto, la inhibición de este enzima disminuye la formación local de bicarbonato y, en consecuencia, de humor acuoso.

Cuando se administran por vía oral, los inhibidores de la anhidrasa carbónica son los reductores de presión intraocular más potentes, pero suelen producir efectos secundarios sistémicos que limitan su utilidad y, por ello, solo se emplean en casos resistentes a los antiglaucomatosos tópicos.

Figura 10. Estructuras químicas de los betabloqueantes usados en el tratamiento del glaucoma.

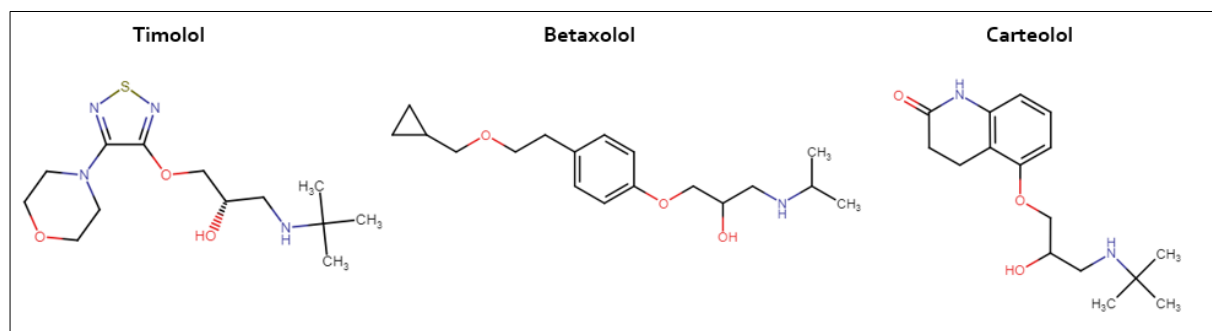
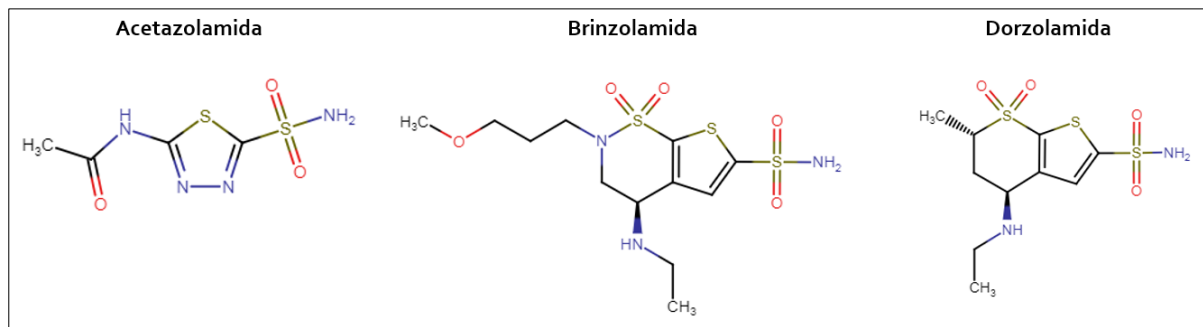


Figura 11. Inhibidores de la anhidrasa carbónica usados en el tratamiento del glaucoma.



La **acetazolamida** (Edemox[®], comprimidos 250 mg) es el único comercializado para uso por vía oral. Es muy potente pero, al presentar muchos efectos adversos, se utiliza solo para casos especiales; por ejemplo, se añade al tratamiento tópico cuando éste no es suficiente para mantener un adecuado control de la enfermedad durante un corto periodo de tiempo, en espera del momento de la cirugía en pacientes con glaucoma primario de ángulo cerrado.

Los derivados de administración tópica oftálmica reducen la presión intraocular en un 13-22% durante el día, pero tienen un efecto nocturno mucho más tenue. Entre ellos, se dispone de colirios con **dorzolamida** al 2% (Arzolan[®], Trusopt[®] y EFG) o **brinzolamida** al 1% (Azopt[®] y EFG) (Figura 11). Se suelen instilar cada 8 horas y se emplean en monoterapia o asociados a otros antiglaucomatosos para incrementar el efecto. La brinzolamida da lugar a similares resultados que la dorzolamida, pero produce menos irritación (quemazón y picor), si bien se asocia a un riesgo incrementado de visión borrosa.

Un porcentaje pequeño pero significativo de pacientes (~3%) tratados con inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos abandonan el tratamiento, sobre todo por la conjuntivitis y la inflamación en los párpados; algunos pacientes también describen reacciones adversas sistémicas, como sabor amargo, cefalea, astenia o fatiga. Por otro lado, los efectos adversos tras la administración sistémica de acetazolamida son bien conocidos y hacen abandonar la medicación al 30-50% de los pacientes; entre ellos se incluyen parestesias, tinnitus,

náuseas, anorexia, astenia, molestias gastrointestinales, acidosis metabólica, formación de cálculos renales y discrasias sanguíneas. En general, los tres inhibidores de la anhidrasa carbónica están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave o acidosis metabólica.

6. Agonistas alfa-adrenérgicos

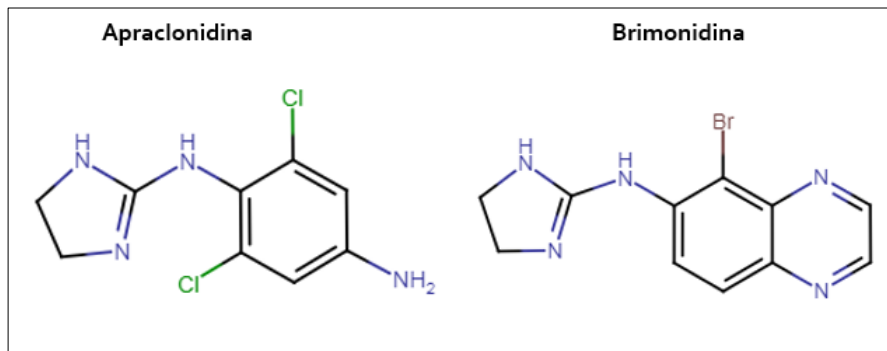
Los agonistas α_2 adrenérgicos, debido a su efecto vasoconstrictor, disminuyen la producción de humor acuoso y, además, favorecen la salida del humor por la vía uveoescleral. En la práctica clínica actual del manejo del glaucoma, no se emplean los agonistas α -adrenérgicos inespecíficos (α_1 y α_2), como la adrenalina, la dipivefrina (profármaco de adrenalina) o la fenilefrina. Entre los agonistas α_2 selectivos, se utilizan colirios de **apraclonidina** al 0,5% y 1%⁶ (Iopimax[®]) y de **brimonidina** al 0,2% (Abradel[®], Alphagan[®], Brimvera[®] y EFG) (Figura 11); ni tan siquiera la propia clonidina, también α_2 selectiva, es empleada actualmente en esta indicación.

Estos dos fármacos tienen una buena capacidad de reducir la PIO (13-29%), pero sus inconvenientes principales son una **incidencia alta de reacciones de hipersensibilidad** en uso crónico, y la pérdida progresiva de la eficacia al cabo de un mes de tratamiento aproximadamente (**tolerancia farmacológica**). Están indicados, por tanto, en asociación con otros fármacos de los grupos anteriores para retrasar la cirugía o en tratamientos cortos en la

⁶ La presentación de apraclonidina al 1% (Iopimax[®]) es el único medicamento indicado en el tratamiento del glaucoma que recibe la

calificación de *Uso Hospitalario* por la AEMPS. El resto de presentaciones son *Sujetas a prescripción médica* y, por tanto, de dispensación de farmacia comunitaria y uso extra-hospitalario.

Figura 12. Estructuras químicas de apraclonidina y brimonidina.



profilaxis del aumento de la PIO en pacientes sometidos a cirugía láser.

Con respecto a su seguridad, entre el 11 y el 15% de los pacientes abandonan el uso de estos medicamentos por la aparición de reacciones adversas. Se producen con relativa frecuencia reacciones de intolerancia (10-12%), con hiperemia ocular, prurito, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y edema de párpados y conjuntiva. También, a nivel sistémico, se ha observado somnolencia, sequedad bucal y nasal, y alteraciones del gusto. Están contraindicados en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves.

Por último, cabe destacar que en el arsenal terapéutico se dispone de **numerosas presentaciones**

tópicas antiglaucoma a base de combinaciones del betabloqueante timofofol con fármacos de otros grupos, sobre todo con análogos de prostaglandinas –bimatoprost (Ganfort® y EFG), latanoprost (Arucom®, Fixaprost®, Xalacom® y EFG), tafluprost (Taptiqom®) y travoprost (Duotrav®, Kivizidiale® y EFG)–, pero también con inhibidores de la anhidrasa carbónica –dorzolamida (Arzotim®, Cosduo®, Cosopt®, Duokopt® y EFG) y brinzolamida (Azarga®)– y con el agonista alfa-adrenérgico brimonidina (Combigan®). También está comercializado un medicamento que combina los principios activos brimonidina y brinzolamida (Simbrinza®).

CRITERIOS DE SELECCIÓN Y ESTRATEGIAS FARMACOTERAPÉUTICAS

El objetivo del tratamiento farmacológico es evitar la aparición o frenar la evolución de la lesión nerviosa y conservar la función visual. En general, no se requiere ningún tratamiento en pacientes sin glaucoma y presión intraocular (PIO) ≤ 21 mmHg; tampoco se aconseja el tratamiento farmacológico en pacientes con un espesor central de la córnea (ECC) ≥ 590 μm . Para pacientes con ECC entre 555 y 590 μm , no es preciso ningún tratamiento cuando presentan una PIO ≤ 24 mmHg, mientras que la primera opción contemplada con una PIO de 25 a 32 mmHg son los betabloqueantes. Con una ECC < 555 μm se consideran de primera elección los derivados prostaglandínicos para una PIO de 22-25 mmHg y menores de 65 años, y para aquellos con una PIO de 25-32 mmHg y menores de 80 años. Para cualquier paciente, con independencia de su ECC, con una PIO mayor de 32

mmHg el tratamiento de primera elección son también los derivados prostaglandínicos.

En pacientes tratados, si la PIO es de 12 mmHg o menos se considera que el control es idóneo y no hay que hacer cambios en el tratamiento ya que el glaucoma probablemente no evolucionará. En pacientes con glaucoma, si la PIO está entre 13 y 17 mmHg el control es bueno pero hay riesgo de deterioro. Si la PIO es de 18 o más mmHg el control se considera regular y el glaucoma muy probablemente evolucionará. Las decisiones sobre el cambio de tratamiento dependerán de la evolución del campo visual. **Cuanto mayor es el daño del nervio óptico y mayor es la pérdida de campo visual, más intenso tiene que ser el tratamiento.**

Actualmente, **se considera un objetivo óptimo la reducción de un 30% de la PIO** o, como mínimo,

del 20%. La mayoría de tratamientos de monoterapia aportan reducciones medias de entre 4 y 8,5 mmHg, aunque la respuesta de los pacientes es bastante variable. Como norma general, se recomienda utilizar la concentración más baja del fármaco, con la mínima frecuencia posible (preferiblemente, una vez al día), para obtener el efecto deseado. Lo ideal es que se trate inicialmente un ojo, de forma que el otro actúe como control, y una vez conseguido el descenso esperado, se iniciará el tratamiento en el otro ojo.

Si la PIO no se reduce hasta un nivel satisfactorio, se puede considerar un aumento de la concentración del fármaco utilizado, su sustitución por otro del mismo grupo o incluso de otros grupos, o la adición de un segundo fármaco, aunque añadir un segundo fármaco en combinaciones a dosis fija aporta en general pequeñas reducciones adicionales (1-3 mmHg). En pacientes con daño glaucomatoso avanzado y niveles de PIO en el límite (alrededor de 22 mmHg), debe utilizarse una terapia más intensa para reducir la presión tanto como sea posible (unos 10-12 mmHg).

Si la PIO está dentro del rango considerado como fisiológico pero sigue existiendo un aumento de la excavación de la papila o defectos del campo visual a pesar del tratamiento, se puede sobreentender que esa PIO es demasiado elevada para el nervio óptico del paciente en particular. En tal caso, se debe introducir una terapia farmacológica adicional, evitando especialmente minimizar las oscilaciones diarias de la PIO.

Los betabloqueantes son considerados como los fármacos de elección en pacientes sin bradicardia, bloqueo cardíaco, asma, EPOC o insuficiencia cardíaca. Los análogos prostaglandínicos también se consideran de primera línea pero son algo peor tolerados, ya que, como se ha indicado, pueden producir hiperemia conjuntival, prurito ocular, hiperpigmentación del iris, depósitos corneales, hipertriosis de las pestañas (alargamiento y engrosamiento) y, a nivel sistémico, cefalea, astenia, alteración de la función hepática e hipertensión arterial. Algunos pacientes que no toleran o no responden a un fármaco de alguno de los grupos mencionados, pueden hacerlo a otro del mismo grupo.

Si hay falta de respuesta satisfactoria, puede intentarse un tratamiento combinado, aunque, como se ha dicho, las combinaciones no producen un marcado incremento del efecto sobre la presión

intraocular. Entre esas combinaciones, se considera como primera elección la de un betabloqueante con un inhibidor de anhidrasa carbónica; otras alternativas son los betabloqueantes con análogos de prostaglandinas o con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. La asociación de alfa-adrenérgicos con betabloqueantes no es antagónica, sino también aditiva.

La evidencia disponible apunta a que los betabloqueantes, los agonistas α_2 -adrenérgicos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica tienen una eficacia muy similar en la reducción media de la PIO diurna cuando se utilizan en combinación con un análogo de la prostaglandina. Así, un meta-análisis demostró que no había diferencias estadísticamente significativas en el efecto neto ni en el efecto máximo, aunque la persistencia de la reducción de la PIO fue mayor en los pacientes tratados con los inhibidores de la anhidrasa carbónica ($p < 0,001$) y los betabloqueantes ($p < 0,001$) que en el grupo tratado con los agonistas α_2 -adrenérgicos. En términos de seguridad, el dolor ocular o de párpados, la sensación de quemazón y la xerostomía fueron significativamente más frecuentes en el grupo de los agonistas α_2 -adrenérgicos; de forma similar, la fatiga, la debilidad o mareos parecen más frecuentes con agonistas α_2 -adrenérgicos y con betabloqueantes en comparación con el grupo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, para los cuales tuvo una mayor incidencia la alteración del gusto o disgeusia (Tanna *et al.*, 2010).

Otro meta-análisis de ensayos clínicos controlados –que realizó un estudio comparativo de la eficacia de las combinaciones de fármacos y la monoterapia para el glaucoma de ángulo abierto– concluyó que las combinaciones a dosis fijas de análogos de prostaglandinas y timolol son más eficaces en la reducción de la PIO que sus componentes individuales: en comparación con timolol en monoterapia, la combinación fija de latanoprost y timolol redujo en mayor medida la PIO (-2,74 mmHg) que la combinación fija de bimatoprost y timolol (-1,49 mmHg) o la combinación fija de timolol y travoprost (-1,93 mmHg). En cambio, las combinaciones a dosis fijas son menos eficaces que sus respectivas combinaciones no fijadas (diferencia de medias de 0,69; IC_{95%} 0,29 a 1,08). Las combinaciones fijas conducen a un riesgo más bajo de hiperemia que las combinaciones no fijadas (riesgo relativo, RR: 0,70; IC_{95%} 0,43 a 1,14) y sus respectivos análogos de prostaglandinas en monoterapia (RR: 0,61; IC_{95%} 0,53 a 0,70) (Quaranta *et al.*, 2013).

Un tercer meta-análisis de 11 ensayos clínicos controlados (1.493 pacientes) puso de manifiesto que la brimonidina proporciona un mayor beneficio clínico que los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía tópica, evaluados ambos como tratamiento adyuvante a betabloqueantes o análogos de prostaglandinas. Independientemente del fármaco principal, la disminución de PIO fue mayor

Las consideraciones previas aplican en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto, el mayoritario. Por otro lado, en el caso del **glaucoma agudo cerrado o estrecho**, el **tratamiento de fondo es quirúrgico**, por lo que el único propósito de la terapia farmacológica es provocar el descenso rápido de la PIO (para alcanzar la recuperación de la transparencia de la córnea y un alivio del dolor) de forma previa a la intervención quirúrgica.

Con dicho fin, el tratamiento de los ataques agudos de glaucoma (fundamentalmente, de ángulo estrecho) consiste en administrar tópicamente un fármaco hipotensor para tratar de reducir la PIO a la vez que se intenta, por un lado, provocar una eliminación rápida de humor acuoso mediante el empleo de **agentes osmóticos** (manitol por vía intravenosa 1-2 g/kg, o glicerina por vía oral 1,0-1,5 g/kg) y, por otro, reducir su formación mediante el empleo de **inhibidores de la anhidrasa carbónica** por vía sistémica (acetazolamida 250 mg vía oral).

Con la administración de ambos fármacos se consigue reducir la PIO por debajo de 50 mmHg, permitiendo la reperusión del ojo nuevamente y que el iris esté reactivo (por encima de estos valores el músculo del esfínter del iris está isquémico y refractario a estímulos o fármacos). La separación del iris del ángulo de la cámara anterior se puede conseguir mediante la instilación de **colinérgicos** tópicos para producir miosis (por ejemplo, una gota de pilocarpina al 1% cada 15 min y, si no responde, cada 5 min o a concentraciones de hasta el

en pacientes tratados con brimonidina como adyuvante que en el grupo tratado con inhibidores de la anhidrasa carbónica como adyuvante, tanto en los valores máximos (diferencia de medias: 0,99 mmHg) como en la curva diurna (0,62 mmHg) (Cheng *et al.*, 2012)

4%) como paso previo a una iridotomía que permita la comunicación entre las cámaras anterior y posterior e impida que se produzca de nuevo el bloqueo pupilar. Si fuera necesario, pueden emplearse analgésicos, antieméticos y ansiolíticos; la administración de corticoides tópicos también ayuda a controlar la inflamación.

El tratamiento del **glaucoma secundario** depende de su etiología, pero en cualquier caso se deberá controlar la PIO con los mismos fármacos utilizados en el tratamiento del glaucoma primario del ángulo abierto. Si el tratamiento farmacológico no es suficiente, también está indicado el tratamiento quirúrgico; en general, el pronóstico de los glaucomas secundarios es peor que el de los casos primarios. Por último, el tratamiento del **glaucoma congénito** siempre es quirúrgico, siendo su pronóstico más favorable cuanto más precozmente se opere (Cuéllar, 2014; MSSSI, 2017; Castiñeira *et al.*, 2018).

En estos últimos años y debido al aumento de los niveles de glutamato y al aumento del estrés oxidativo que se ha descrito en el glaucoma, algunos autores han planteado la posibilidad de considerar esta enfermedad como un proceso neurodegenerativo, y el tratamiento con **agentes neuroprotectores** como una nueva alternativa de farmacoterapia. Sin embargo, aunque es cierto que los fármacos neuroprotectores previenen la muerte celular, algunos ensayos clínicos realizados no han demostrado que sean capaces de prevenir la muerte de las células ganglionares en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, al menos a corto plazo (Sena *et al.*, 2017).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico está justificado cuando el farmacológico es insuficiente, el paciente no tolera el tratamiento farmacológico –por reacciones alérgicas, reducción de la visión o dolor por espasmo ciliar, etc.– o no es capaz de cumplirlo adecuadamente. Asimismo,

hay formas de glaucoma –como el congénito– que son remitidas directamente al tratamiento quirúrgico, con o sin láser.

Hoy día disponemos de diferentes tipos de láser, que permiten que la intervención se practique de forma ambulatoria (MSSSI, 2017). La **trabeculoplastia láser de argón** consiste en la aplicación de impactos de láser en la parte más anterior de la porción de filtración de la malla trabecular, con el fin retraerla y facilitar el drenaje del humor acuoso. Es una técnica eficaz que permite reducir al máximo el tratamiento farmacológico hipotensor, pero que presenta como una de sus principales limitaciones el hecho de que al cabo de 2 a 5 años, hasta la mitad de los pacientes (30-50%) suelen requerir tratamiento farmacológico o quirúrgico adicional, debido a un nuevo incremento de la PIO. Por su parte, las **esclerostomías** consisten en practicar mediante el láser orificios esclerales para que, bajo la conjuntiva, se permita la salida de humor acuoso; el problema de esta técnica radica en el frecuente cierre de los orificios.

La **trabeculoplastia láser selectiva** se asocia con una eficacia mayor de la reducción de la PIO en comparación con la trabeculoplastia con láser de argón, en particular en lo referente a facilitar una mayor reducción de la cantidad de medicamentos para el glaucoma; también parece ser más eficaz para los pacientes que no respondieron adecuadamente al tratamiento con láser anterior. La diferencia en la tolerabilidad entre ambos tratamientos con láser no parece ser significativa. Por otro lado, atendiendo al hecho de que la tasa de eficacia de la cirugía del glaucoma depende en buena medida de la velocidad de cicatrización tras la trabeculectomía, la utilización de radiación *beta* parece ralentizar dicha cicatrización y mejorar los resultados de la intervención.

La técnica quirúrgica filtrante o **cirugía filtrante** es un procedimiento también encaminado a favorecer la salida del humor acuoso y que se considera como el último escalón terapéutico. Consiste en la extirpación de una porción de tejido esclerocorneal profundo, lo cual permite poner en comunicación la cámara anterior con el espacio subconjuntival creando así una vía más eficaz para el drenaje del humor acuoso. Su eficacia fue claramente establecida en el estudio GIS hace ahora 20 años (AGIS, 2000). Se trata de un procedimiento invasivo, no exento de efectos secundarios y que no siempre resulta eficaz, de ahí la necesidad de recurrir en ocasiones a la aplicación local concomitante de

ciertos agentes antineoplásicos (antimetabolitos como la mitomicina C o el fluorouracilo) que inhiben la cicatrización en la zona intervenida y mejoran los resultados de esta técnica, permitiendo a un alto porcentaje de pacientes mantener una reducción permanente de la PIO.

Una revisión de la Cochrane comparando las intervenciones farmacológicas frente a las quirúrgicas para el glaucoma de ángulo abierto (Burr *et al.*, 2012) concluyó que la cirugía primaria reduce la PIO en mayor medida que la administración primaria de fármacos, pero se asocia con una mayor incidencia de molestias en los ojos. Además, hay datos que sugieren que la restricción del campo visual o la necesidad de cirugía de cataratas a los 5 años (y más allá) no son significativamente diferentes en función de si el tratamiento inicial es la farmacoterapia o la trabeculectomía. En los casos glaucoma de ángulo abierto más graves, parece que el inicio del tratamiento con farmacoterapia podría asociarse con una progresión mayor que la cirugía de glaucoma.

Con respecto al tratamiento quirúrgico del **glaucoma primario de ángulo cerrado**, una vez que la córnea está de nuevo transparente tras el tratamiento farmacológico de urgencia, como se ha comentado, debe realizarse una **iridotomía con láser**, tanto en el ojo afectado como en el contralateral, ya que un ataque agudo se presenta en el ojo opuesto en al menos el 50% de los casos. Si no se puede utilizar láser, es precisa la **iridectomía periférica** mediante apertura del globo ocular. Esta última es en la actualidad el tratamiento de elección, aunque solo el 42-72% de pacientes obtienen resultados satisfactorios; en caso de no poder controlar la PIO médicamente se recurre a la cirugía filtrante.

El tratamiento quirúrgico del **glaucoma congénito** tiene un pronóstico tanto más favorable cuanto más precozmente se realice. La **goniotomía** consiste en realizar una incisión en la malla trabecular hasta el canal de Schlemm, facilitando así la salida del humor acuoso; para ello, el cirujano oftalmólogo se ayuda de una **lente de gonioscopia** colocada en el ojo, que permite dirigir un **goniotomo** a través de la cámara anterior hacia la malla trabecular. Pueden necesitarse dos o tres goniotomías en diferentes localizaciones para conseguir una regulación

eficiente en la PIO. Si la opacidad corneal evita la visualización del ángulo o si la goniotomía ha fracasado, puede precisarse una **trabeculectomía** mediante la que se elimina parte de la malla trabecular para establecer la comunicación entre la cámara anterior y el canal de Schlemm.

Hay que mencionar que en los últimos años han aparecido diversas máquinas y procedimientos quirúrgicos para reducir la PIO de forma menos invasiva y, en principio, más segura que la cirugía tradicional del glaucoma (Kerr *et al.*, 2017). Una creciente evidencia ha sugerido que estas técnicas, conocidas como **cirugía mínimamente invasiva**, podrían ser utilizadas con éxito como tratamiento de inicio y permitirían reducir el uso de fármacos tópicos durante al menos 1 año. No obstante, un meta-análisis de estudios clínicos controlados y no controlados ha demostrado que la evidencia del favorable perfil beneficio-riesgo de estas técnicas deriva de estudios no comparativos, por lo que se requieren futuros ensayos clínicos controlados y amplios que permitan esclarecer su utilidad real y ventajas potenciales en el tratamiento del glaucoma (Lavia *et al.*, 2017).

Finalmente, el tratamiento convencional para el **glaucoma neovascular** es la **fotocoagulación panretiniana**, método por el cual se utiliza el láser para destruir áreas de la retina y así minimizar la irrigación sanguínea innecesaria de la misma y reducir el crecimiento de neo-vasos sanguíneos anormales a fin de combatir la isquemia; sin embargo, la visión deficiente de la retina en la parte posterior del ojo puede limitar o incluso contraindicar su uso. La administración intravítrea de **agentes antiangiogénicos** –como ranibizumab o bevacizumab– frente a este tipo de glaucoma es otro tratamiento útil. Estos agentes pueden impedir el crecimiento de vasos sanguíneos anormales, con la ventaja potencial sobre la fotocoagulación panretiniana de que disminuyen el tiempo necesario para la recuperación tras el procedimiento (debido a la inflamación ocular o la visión borrosa asociada con esa técnica). Sin embargo, los efectos de los agentes antiangiogénicos para tratar el glaucoma neovascular tienden a ser temporales, persistiendo habitualmente entre 4 y 6 semanas.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

El glaucoma es, según lo visto hasta aquí, una patología clínica y epidemiológicamente importante y, desde luego, un problema de Salud Pública de importante magnitud e impacto social (por la frecuente ausencia de síntomas y el riesgo de desembocar en ceguera), que adquiere una relevancia aún mayor en pacientes de edad avanzada, quienes pueden reunir diversas comorbilidades. Puesto que no se conoce la causa concreta que origina el glaucoma, son escasas –y de eficacia cuestionable– las medidas profilácticas que pudieran plantearse en la prevención de la patología.

Los pacientes con glaucoma van a desarrollar su vida en el ámbito ambulatorio y la práctica totalidad de los medicamentos indicados para el tratamiento del glaucoma son de dispensación y uso extrahospitalario. Por ello, es evidente que la proximidad del **farmacéutico comunitario** para el ciudadano permite que pueda ejercer una labor activa en la asistencia

sanitaria a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales.

En este sentido, la **oficina de farmacia** es el establecimiento sanitario por el que pasan diariamente más 2,3 millones de personas y desde donde se ofrecen más de 182 millones de consejos sanitarios al año. De ahí que, sumado a su accesibilidad (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa) y ubicuidad, la red española de más de 22.000 farmacias comunitarias dota al farmacéutico de una posición privilegiada en la divulgación de información rigurosa, adecuado para formar a los pacientes y promover una educación sanitaria que también redunde en una mejora del pronóstico y del uso de los tratamientos farmacológicos, contribuyendo a prevenir o informar rápidamente de los problemas relacionados con los mismos mediante la farmacovigilancia.

En cualquier caso, todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir activamente al adecuado asesoramiento y asistencia a los ciudadanos y pacientes con glaucoma y otros trastornos visuales, a través de las **vías asistenciales** que se describen a continuación.

I. Contribución a la detección y diagnóstico precoz

Habida cuenta de la extraordinaria repercusión social que tienen los trastornos de la visión y de que la mayoría de los casos de glaucoma tienen un carácter progresivo y, en muchas ocasiones, insidioso (progresión lenta y prácticamente imperceptible para el propio paciente hasta que se alcanza un nivel de limitación visual importante e irreversible), la precocidad en el tratamiento se ha revelado como uno de las claves más importantes en el éxito terapéutico.

Para ello, obviamente, el farmacéutico puede prevenir y detectar problemas importantes de salud ocular, encauzándolos hacia el médico (de atención primaria o especialista), en su caso, para un diagnóstico y tratamiento detallados.

Un argumento que conviene trasladar a los pacientes con glaucoma –o con sospechas de padecerlo– es que su tratamiento no solo previene o retrasa el daño del nervio óptico y, por tanto, la evolución negativa del glaucoma (hacia una mayor deficiencia visual), sino que los pacientes parecen vivir más tiempo. Los resultados de un estudio, que analizó durante 4 años los resultados de más de 21.000 voluntarios con enfermedad ocular y sin ella, apuntan a que los fármacos antiglaucoma, tanto betabloqueantes como análogos de prostaglandinas, podrían reducir hasta un 74% el riesgo de muerte en comparación con las personas que no reciben estos tratamientos. Ese aumento en la esperanza de vida puede relacionarse con el mayor control médico de los pacientes que acuden regularmente al oftalmólogo o con los efectos antihipertensivos de ciertos tipos de fármacos antiglaucoma (Stein *et al.*, 2010).

Resulta, por tanto, evidente la trascendencia que tiene la actuación de los farmacéuticos co-

munitarios en esa labor de prevención secundaria. Cualquier **cambio brusco en la visión** (reducción del campo visual, turbidez o deformación manifiesta de las imágenes) que pueda relacionarse con un ataque agudo de glaucoma debe ser identificado como una **señal de alerta** y representa una **urgencia médica** y, ante estos casos, la recomendación imperativa es la consulta inmediata al oftalmólogo. Pero, dado que la mayoría de los casos de glaucoma son lentamente progresivos, raramente el paciente se da cuenta de ello, por lo cual desde la farmacia es conveniente transmitir la **recomendación de visitar periódicamente al oftalmólogo** –preferiblemente, al menos 1 consulta anual– para hacer evaluaciones sistemáticas de la visión y, en general, del estado de salud ocular.

El glaucoma es, junto con la retinopatía diabética, la principal causa de ceguera adquirida, pero existen otras patologías oculares diversas que cursan con pérdida de visión progresiva (como la degeneración macular asociada a la edad, las cataratas, etc.), por lo que, ante cualquier sospecha de problema de visión, se debe derivar al paciente a la consulta con el médico.

II. Optimización de la terapéutica farmacológica

Una vez establecido, en su caso, el tratamiento farmacológico por el médico, la participación del farmacéutico en la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico del mismo contribuirá a maximizar los beneficios clínicos y minimizar los riesgos de seguridad. Es importante informar al paciente de que, si se ajusta al tratamiento y a las instrucciones dadas por su médico y por su farmacéutico, la probabilidad de que su glaucoma evolucione hacia una ceguera completa es baja y, en cualquier caso, el proceso evolucionará de forma mucho más lenta si se realiza un buen cumplimiento del tratamiento y se acude periódicamente a una revisión oftalmológica.

A la hora de la **dispensación** de un medicamento que se empleará para el tratamiento del glaucoma, el farmacéutico deberá asegurarse de que el paciente conoce el método para una **correcta administración y uso de los colirios oftálmicos** prescritos, bien sea en formato multi-dosis (solución o suspensión para aplicar con

un gotero) o en monodosis (aplicación en plástico para un solo uso).

Los **consejos** o informaciones que se pueden aportar a este respecto son los siguientes:

- Debe evitarse la utilización de lentes de contacto blandas con los colirios que contienen cloruro de benzalconio u otros detergentes catiónicos (como los *polyquaternium*)⁷, por el riesgo de hipersensibilidad al conservante. Se recomienda no colocarse las lentes hasta pasados 15 minutos tras la instilación del colirio o bien, si es posible, utilizar las formulaciones sin este tipo de conservantes, generalmente en forma de monodosis.
- Es conveniente establecer una rutina para la instalación de los colirios, procurando que se haga siempre a la misma hora. En caso de que la posología sea de una única administración al día, el medicamento debe administrarse preferiblemente por la noche, poco antes de acostarse, ya que así se obtiene el efecto óptimo.
- El paciente o quien vaya a aplicar las gotas debe realizar un lavado de manos tanto antes como después de aplicarlas.
- **Proceso de aplicación:** inclinar la cabeza del paciente hacia atrás y con el dedo índice de la misma mano separar el párpado inferior del ojo para formar una especie de saco. Dejar “caer” el medicamento en él y cerrar los ojos suavemente, manteniéndolos así durante 1-2 minutos. Tras la administración del colirio se debe presionar con el dedo medio de la misma mano el ángulo interno del ojo (así se reduce la posibilidad de absorción sistémica del fármaco). La punta del aplicador no debe entrar en contacto con ninguna superficie, incluida la del ojo.
- Cuando se utilice más de un colirio, se debe esperar de 10 a 15 minutos entre la instilación de cada medicamento para evitar el efecto “lavado” del segundo fármaco.
- Salvo que se trata de envases monodosis, debe mantenerse el envase siempre bien cerrado. En el momento que se abre un colirio,

éste pierde su esterilidad y su estabilidad comienza “la cuenta atrás”, pudiéndose utilizar únicamente durante 30 días.

- Debe tenerse presente que es normal que el envase no esté totalmente lleno con el fin de facilitar la salida de las gotas.

Algunas **consideraciones adicionales** sobre el tratamiento farmacológico del glaucoma que deben ser tenidas en cuentas por farmacéuticos y pacientes son las siguientes:

- Algunos agentes antiglaucoma, particularmente ciertos derivados prostaglandínicos, pueden llegar a modificar la pigmentación del iris (haciéndola más oscura, en general) a lo largo del tratamiento, lo cual debe ser advertido antes del inicio del tratamiento.
- En caso de hiperemia, dolor o disminución de la visión, debe acudir a su médico.
- La sintomatología no se relaciona directamente con la PIO, por lo que el paciente no percibirá subjetivamente si está normal.
- Debe tenerse precaución para conducir o utilizar maquinaria especializada, ya que estos fármacos producen alteraciones visuales.

Según se ha sugerido, el éxito del tratamiento del glaucoma depende en gran medida del grado de cooperación por parte del paciente, y de la existencia de altos niveles de **adherencia terapéutica**. En el tratamiento del glaucoma se han descrito bajas tasas de adherencia terapéutica, por el riesgo evidente de que el paciente infravalore la importancia del tratamiento y de sus efectos a medio y largo plazo, sobre todo teniendo en cuenta que el glaucoma es asintomático para la mayoría.

Se estima que aproximadamente uno de cada tres pacientes a los que se les prescriben gotas oftálmicas por primera vez para el tratamiento del glaucoma, no utilizan las prescripciones en el primer año e incluso cuando lo hacen no siempre usan las gotas con la frecuencia que

⁷ Los detergentes catiónicos y, en particular, el cloruro de benzalconio, se unen muy intensamente a la matriz del polímero de las lentes blandas y favorece la aparición de reacciones de hipersensibilidad si

se colocan inmediatamente después de la administración del colirio.

deberían. Además de la falta de conocimiento sobre el glaucoma y su tratamiento (que implica la no percepción de un beneficio claro con el mismo), se han propuesto como motivos la falta de memoria, la utilización de múltiples fármacos, la dificultad para colocarse las gotas y un estilo de vida ajetreado.

Las intervenciones desde la oficina de farmacia para paliar este problema –como la educación de pacientes combinada con intervenciones personalizadas de cambios de comportamiento y adaptación de las rutinas diarias para promover la administración de las gotas oftálmicas siempre a la misma hora– pueden mejorar significativamente el cumplimiento con la medicación del glaucoma. Aunque no hay suficientes pruebas como para recomendar una intervención en particular, la simplificación de los regímenes farmacológicos también podría ser beneficioso; en todo caso, las revisiones publicadas al respecto no aportan evidencias concluyentes (Waterman *et al.*, 2013).

En caso de pacientes polimedcados, el farmacéutico debe estar alerta ante el riesgo de **contraindicaciones o interacciones farmacológicas** entre los medicamentos antiglaucomas y los usados para otras dolencias. Conviene recordar que algunos **fármacos pueden empeorar un glaucoma**, lo cual será dependiente del tipo de glaucoma. Así, en el caso del *glaucoma de ángulo estrecho*, no es aconsejable el uso de medicamentos que provoquen midriasis, como fármacos con propiedades anticolinérgicas (como espasmolíticos, antipsicóticos típicos, antidepresivos tricíclicos, algunos antihistamínicos de la primera generación –como difenhidramina, hidroxizina, doxilamina–, colirios mi-driáticos o ciclopléjicos utilizados en estudios de fondo de ojo) o estimulantes α_1 -adrenérgicos, como los descongestionantes vasoconstrictores, muchas veces también utilizados como colirios. En cambio, en el *glaucoma de ángulo abierto* (el mayoritario) no hay ningún inconveniente con el uso de estos fármacos. En todos los casos, no obstante, se deben tener en cuenta los efectos de los corticoides, que elevan la presión intraocular en el 40% de la población, incluso en gente que nunca tuvo glaucoma antes.

BIBLIOGRAFÍA

- **AGIS, The Advanced Glaucoma Intervention Study:** 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4):429-40.
- **Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, Tuulonen A.** Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD004399. DOI: 10.1002/14651858.CD004399.pub3.
- **Castiñeira Pérez C, Rodríguez Díaz C, Costa Ribas C, Rodríguez Gil E.** Glaucoma. Guía clínica - Fisterra. 2018. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/glaucoma/>
- **Chang DS, Xu L, Boland MV, Friedman DS.** Accuracy of pupil assessment for the detection of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2013; 120(11): 2217-25. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.04.012.
- **Cheng JW, Cheng SW, Yu DY, Wei RL, Lu GC.** Meta-analysis of α -adrenergic agonists versus carbonic anhydrase inhibitors as adjunctive therapy. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(4): 543-50. DOI: 10.1185/03007995.2012.665363.
- **Conlon R, Saheb H, Ahmed II.** Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol.* 2017; 52(1): 114-24. DOI: 10.1016/j.jcjo.2016.07.013.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Glaucoma. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(372): 245-62.
- **Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B et al.** The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(9): 1162-7. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301189.
- **Kaplan HJ.** Anatomy and function of the eye. *Chem Immunol Allergy.* 2007; 92: 4-10. DOI: 10.1159/000099236.
- **Kerr NM, Wang J, Barton K.** Minimally invasive glaucoma surgery as primary stand-alone surgery for glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 45(4): 393-400. DOI: 10.1111/ceo.12888.
- **Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM.** Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0183142. DOI: 10.1371/journal.pone.0183142.
- **Li M, Wang M, Guo W, Wang J, Sun X.** The effect of caffeine on intraocular pressure: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(3): 435-42. DOI: 10.1007/s00417-010-1455-1.
- **López Gálvez MI, Manzanas Leal L, Juberías Sánchez JR.** Glaucoma y degeneración macular asociada a la edad. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos dermatológicos, oftalmológicos y otológicos. Agentes farmacológicos de diagnóstico.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. p. 161-78.
- **Mantravadi AV, Vadhar N.** Glaucoma. *Prim Care.* 2015; 42(3): 437-49. DOI: 10.1016/j.pop.2015.05.008.
- **McMonnies CW.** Glaucoma history and risk factors. *J Optom.* 2017; 10(2): 71-78. DOI: 10.1016/j.optom.2016.02.003.
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI).** Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CClb); 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AQuAS
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** World report on vision. 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328717/9789241516570-eng.pdf>
- **Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Rulli E, Poli D, Katsanos A et al.** Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29(4): 382-9. DOI: 10.1089/jop.2012.0186.
- **Quigley HA, Broman AT.** The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3): 262-7.
- **Sambhara D, Aref AA.** Glaucoma management: relative value and place in therapy of available drug treatments. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014; 5(1): 30-43. DOI: 10.1177/2040622313511286
- **Sena DF, Lindsley K.** Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD006539. DOI: 10.1002/14651858.CD006539.pub4.
- **Stein JD, Newman-Casey PA, Niziol LM, Gillespie BW, Lichter PR, Musch DC.** Association between the use of glaucoma medications and mortality. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128(2): 235-40. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.378.
- **Tanna AP, Rademaker AW, Stewart WC, Feldman RM.** Meta-analysis of the efficacy and safety of alpha-2-adrenergic agonists, beta-adrenergic antagonists, and topical carbonic anhydrase inhibitors with prostaglandin analogs. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128(7): 825-33. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.131.
- **Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY.** Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121(11): 2081-90.
- **Waterman H, Evans JR, Gray TA, Henson D, Harper R.** Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (4): CD006132. DOI: 10.1002/14651858.CD006132.