

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL GLAUCOMA CRÓNICO DE ÁNGULO ABIERTO

La Academia Americana de Oftalmología¹ define al **glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)** como una enfermedad crónica, presente en adultos, generalmente bilateral, y caracterizada por los siguientes hallazgos: afectación del nervio óptico y alteraciones en el campo visual con un ángulo de la cámara anterior normal o abierto y en ausencia de causas secundarias de glaucoma de ángulo abierto.

El GPAA es el tipo de glaucoma más prevalente y constituye la segunda causa de ceguera irreversible en el mundo después de la retinopatía diabética.² Su prevalencia es del 2,1% en la población mayor de 40 años² y del 10 % en mayores de 74 años.³ Es más frecuente en la raza negra (7-9%) y en varones (OR 1,37, IC 95% 1,22-1,53).⁴

Su etiología es multifactorial y se caracteriza por una pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina que, si no se trata, conduce a la ceguera. No se conoce con exactitud cuál es la fisiopatología del glaucoma. Se postulan dos teorías: la mecánica, en la cual el daño en el nervio óptico se produce por la compresión directa del axón neuronal, y la vascular, que defiende a la isquemia arterial como causa de la muerte celular. Los factores de riesgo mayores para el desarrollo de glaucoma son la presión intraocular (PIO) elevada, la edad avanzada, la raza negra y los antecedentes familiares de glaucoma.² Otros factores de riesgo descritos son la presión arterial diastólica baja, la enfermedad cardiovascular, la miopía, el hipotiroidismo y la diabetes mellitus.⁵ Los niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina también se han relacionado con esta enfermedad.⁶

La hipertensión intraocular (HTO) es la elevación de la presión intraocular ≥ 21 mm Hg sin indicios de glaucoma. Su prevalencia en la población es del 5-10%.²

A su vez, un paciente puede ser clasificado **con sospecha de GPAA** cuando el nervio óptico es sugestivo de GPAA con un campo visual normal o bien si existe un defecto campimétrico con un nervio óptico aparentemente sano.

¿CÓMO DIAGNOSTICAMOS EL GLAUCOMA?...

Para detectar la alteración del campo visual que ocasiona el glaucoma, será necesario realizar una campimetría. Actualmente existen otro tipo de pruebas diagnósticas llamadas morfológicas como la Tomografía Retiniana de Heidelberg (HRT), la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y la Polarimetría Laser Escáner (GDx) que miden las alteraciones de la papila y de la capa de fibras nerviosas. Estas pruebas son capaces de detectar una alteración glaucomatosa años antes de su repercusión campimetría pero con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 95%.⁷

...¿Y LA PRESIÓN INTRAOCULAR?

Una PIO elevada (>22 mm Hg) no implica el diagnóstico de GPAA, ya que uno de cada tres casos con afectación del campo visual presentan una tensión ocular normal; es el llamado **glaucoma de tensión normal**. Por ello, si estableciésemos el punto de corte de presión intraocular en <21 mm Hg, la sensibilidad para diagnosticar el GPAA sería baja (47,1%) mientras que su especificidad se elevaría al 90%.⁸

Para medir la presión intraocular se dispone de diferentes métodos, siendo el más aceptado la tonometría de aplanación de Goldmann. La precisión de esta técnica

depende del grosor y las características elásticas de cada córnea. Si ésta es delgada, se infravalora la presión intraocular y si es de mayor grosor, ocurre lo contrario. Por ello, los resultados de la tonometría de aplanación han de complementarse con la medida del grosor corneal central, mediante una paquimetría.

Las opciones terapéuticas del GPAA son el tratamiento farmacológico, la trabeculoplastia láser y la trabeculectomía.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL GPAA

En la actualidad, se ha demostrado que la única opción efectiva para preservar la función visual en el paciente con glaucoma es disminuir la presión intraocular (PIO)⁹ y cuanto más precozmente se instaure esta medida, mayor será su eficacia.¹⁰ Tanto el diagnóstico como la indicación y la elección del tratamiento debe ser realizado por el oftalmólogo.

1. TRATAMIENTO TÓPICO

Es la principal vía de administración del tratamiento farmacológico y la que ha demostrado prevenir los defectos del campo visual (OR 0,48, IC95% 0,28-0,82).¹¹ Los fármacos considerados de primera línea son los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas, mientras que los otros grupos farmacológicos se consideran de segunda elección.

Primera línea

1.1. Betabloqueantes: se agrupan en dos categorías, los no selectivos (timolol, carteolol, levobunolol) y los beta1-selectivos (betaxolol). Mecanismo de acción. Reducen la producción del humor acuoso por el cuerpo ciliar. Eficacia. Disminuyen la PIO entre un 20-27%.¹² Son los únicos que han demostrado reducir la progresión del defecto del campo visual (NNT de 25),⁹ aunque no se han evidenciado diferencias entre los diferentes betabloqueantes en la reducción de la afectación del campo visual ni en la disminución de la PIO.¹³ Seguridad. Reducen la secreción lagrimal que provoca irritación conjuntival, escozor y lagrimeo. Los no selectivos están contraindicados en pacientes con EPOC, asma, insuficiencia cardíaca no controlada, bradicardia sinusal o bloqueo cardíaco. Los abandonos por efectos adversos de los bloqueantes son similares al placebo e inferiores para betaxolol respecto a timolol.⁹ Posología. Los betabloqueantes se administran dos veces al día excepto el levobunolol y los geles de timolol, que requieren únicamente una dosis diaria.

1.2. Análogos de las prostaglandinas: Los fármacos comercializados son el latanoprost, bimatoprost, el travaprost y el trafluprost. Mecanismo de acción. Aumentan el drenaje del humor acuoso a través de la vía uveoescleral. Eficacia. Reducen la PIO en más de un 30%, siendo ligeramente más efectivos que los betabloqueantes (diferencias entre 1,0 a 1,5 mm Hg).¹² No se han puesto de manifiesto diferencias en el efecto hipotensor entre los diferentes análogos.¹³ Seguridad. Sus efectos secundarios más importantes se producen a nivel local, como el oscurecimiento del iris –irreversible–, el aumento del grosor y la longitud de las pestañas, la hipertriosis malar, la hiperemia conjuntival, la blefaritis y el dolor ocular. Los efectos sistémicos son poco frecuentes. Posología. Una dosis diaria.

Segunda línea

1.3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica: los fármacos disponibles son la dorzolamida y la brinzolamida. Están más indicados como terapia coadyuvante que en monoterapia. Mecanismo de acción. Disminuyen la secreción del humor acuoso Eficacia. Su efecto hipotensor varía entre el 15 y 20%.¹² Seguridad. Los efectos adversos pueden ser sistémicos (alteraciones del gusto, náuseas, fatiga, cefaleas y boca seca) o locales (queratitis, irritación y visión borrosa). Posología. En terapia combinada se administran cada 12 horas, mientras que en monoterapia deben administrarse cada 8 horas.

1.4. Simpaticomiméticos: los más utilizados son los agonistas alfa-2 selectivos: la apraclonidina, la brimonidina y la clonidina. La apraclonidina se utiliza sólo en intervalos cortos de tiempo ya que su rápida disminución del efecto impide su uso en el tratamiento del GPAA. La brimonidina es la más empleada por su mejor perfil de seguridad tanto en monoterapia -cuando los fármacos de primera línea están contraindicados-, como en terapia combinada. Los no selectivos -la epinefrina y la dipivefrina- son menos empleados debido a sus efectos secundarios Mecanismo de acción. Inicialmente reducen la secreción de humor acuoso y posteriormente facilitan su drenaje. Eficacia. Disminuyen la PIO de manera similar a los beta-bloqueantes (25%),¹² pero inferior al de los análogos de las prostaglandinas.¹⁴ Seguridad. La brimonidina produce menos taquifilaxia y efectos adversos locales que el resto. La lipofilia de estos fármacos hace que puedan superar la barrera hematoencefálica, por lo que están contraindicados en niños pequeños y en pacientes tratados con IMAOS. Posología. Se administran cada 12 horas.

1.5. Parasimpaticomiméticos: la pilocarpina tópica (0'5%-4%) tiene una acción directa sobre el músculo ciliar y facilita la salida del humor acuoso. Su papel en el tratamiento del glaucoma ha perdido peso, no tanto por sus efectos secundarios, como por su limitada eficacia.

1.6. Combinaciones de fármacos tópicos: están comercializadas varias combinaciones de timolol con un inhibidor de la anhidrasa carbónica o un simpaticomimético o un análogo de las prostaglandinas en un mismo colirio. No existen pruebas que una combinación sea superior a las otras. Esta opción terapéutica permite simplificar las pautas y reducir la administración de conservantes en la superficie ocular. Sin embargo, esta posible ventaja no se ha traducido en una mayor eficacia en la reducción de la presión intraocular cuando se compara con la administración de los fármacos por separado.¹⁵ pero sí para reducir la hiperemia conjuntival secundaria al tratamiento tónico.¹⁶ Como principal inconveniente, destaca la ausencia de un colirio asociado que no contenga un betabloqueante, lo que limita el uso de estas combinaciones.

Tabla 1. Principio activo y nombre comercial del tratamiento tópico del GPAA.

<p>Betabloqueantes</p> <p>BETAXOLOL Betaxolol Alcon® 0,5% Betoptic® suspensión 0,25%</p> <p>CARTEOLOL Arteoptic® 2% Elebloc® 1% y 2% Mikelan oftálmico® 1% y 2%</p> <p>LEVOBUNOLOL Betagan® 0,5%</p> <p>TIMOLOL Cusimolol® 0,25% y 0,5% Timofтол® 0,25% y 0,5% Timogel® 0,1%, frasco multidosis y envase monodosis Timolol® Sandoz 0,25% y 0,5%</p>	<p>Análogos de prostaglandinas</p> <p>BIMATOPROST - Lumigan® 0,3% LATANOPROST - Xalatan® 0,005% TRAVOPROST - Travatan® 0,004% TAFLUPROST - Taflotan®, envase monodosis</p>
<p>Parasimpaticomiméticos</p> <p>PILOCARPINA Colircusí Pilocarpina® 2% Isopto Carpina® 1%</p>	<p>Inhibidores de la anhidrasa carbónica</p> <p>BRINZOLAMIDA - Azopt® 1% DORZOLAMIDA - Trusopt® 2%</p> <p>Simpaticomiméticos</p> <p>APRACLONIDINA - Iopimax® 0,5% BRIMONIDINA - Alphagan® 0,2% CLONIDINA - Isoglaucon® 0,125%</p>
<p>Combinaciones de fármacos</p> <p>TIMOLOL + BRIMONIDINA - Combigan® TIMOLOL + DORZOLAMIDA - Cosopt® TIMOLOL + BRINZOLAMIDA - Azarga® TIMOLOL + TRAVOPROST - Duotrav® TIMOLOL + BIMATOPROST - Ganfort® TIMOLOL + LATANOPROST - Xalacom®</p>	

Fuente: Catálogo Corporativo de Medicamentos del ib-salut, junio de 2009.

2. TRATAMIENTO ORAL

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que reduce la formación del humor acuoso. Su uso por vía oral solo se recomienda cuando la terapia tópica no es efectiva o factible, debido a sus importantes efectos adversos: parestesias, litiasis renal, depresión, acidosis metabólica, desequilibrio electrolítico y todos los efectos indeseados de los derivados de las sulfamidas, como anafilaxia y eritema multiforme. No se recomienda su empleo en caso de afección hepática o renal, insuficiencia suprarrenal, acidosis hiperclorémica y en cualquier hiponatremia o hipopotasemia.

¿EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO CON ESTOS MEDICAMENTOS ES BUENO?

El tratamiento del GPAA se caracteriza por un bajo cumplimiento, debido a que es una enfermedad asintomática. Un estudio mostró que uno de cada cuatro pacientes no cumplía con el tratamiento cuando la posología era de cuatro veces al día y que uno de cada cinco no lo hacía cuando la pauta era de dos veces al día.¹⁷ En otra revisión,¹⁸ la adherencia al tratamiento fue inferior al 50% al año de seguimiento, con diferencias entre clases de fármacos, siendo los análogos de las prostaglandinas el tratamiento con una mayor tasa de cumplimiento terapéutico.

Se ha comprobado que simplificar la pauta de tratamiento, realizar recordatorios o individualizar la educación al paciente ha demostrado mejorar la adherencia al tratamiento hipotensor.¹⁹ En esta tarea, el médico de familia jugará un papel clave, tanto en el seguimiento de las reacciones adversas como en el de la adherencia y el cumplimiento terapéutico.

¿QUÉ FÁRMACOS ORALES DEBEMOS EVITAR EN EL GPAA?

El tratamiento con corticoides inhalados y nasales está asociado con un mayor riesgo de incremento de la PIO y de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto.²⁰ En ancianos, el tratamiento crónico con corticoides orales durante al menos dos semanas también incrementa el riesgo de desarrollar glaucoma; este aumento es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento.²¹ Sin embargo, los fármacos con efecto anticolinérgico sistémico -por ejemplo, los antidepresivos- son seguros en pacientes tratados con GPAA, pero no así en pacientes con un ángulo estrecho, ya que éstos pueden desencadenar un glaucoma agudo.

RECOMENDACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HTO CON SOSPECHA DE GPAA Y EL GPAA ESTABLECIDO SEGÚN LA GUÍA NICE22

En la reciente guía NICE sobre el diagnóstico y tratamiento del GPAA establecido y de la HTO con sospecha de GPAA, se hacen las siguientes recomendaciones acerca del tratamiento farmacológico:

- Los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas son el tratamiento de elección. Si un fármaco no es efectivo se cambiará por otro del otro grupo farmacológico.
- Si existe intolerancia o no se reduce el riesgo de progresión del glaucoma con un fármaco de los grupos anteriores, se ofrecerá un tratamiento alternativo en combinación con alguno de los otros grupos terapéuticos.
- Sólo se ofrecerán colirios libres de conservantes a aquellos pacientes con alergia a éstos y con GPAA o alto riesgo de progresión del GPAA.
- Cuando la terapia farmacológica no sea efectiva, se debe recurrir a otras opciones como son la trabeculoplastia láser y la trabeculectomía (cirugía filtrante).

Ante una HTO con sospecha de GPAA, ¿cuándo se debe iniciar el tratamiento?

En estos casos, el inicio del tratamiento se basará en el riesgo de progresión hacia GPAA, según el grosor corneal, la PIO y la edad (tabla 2):

Tabla 2. Criterios para el inicio del tratamiento farmacológico de la HTO con sospecha de GPAA

Grosor corneal	>590 µm		555-590 µm		<555 µm		cualquiera
PIO	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	>32
Edad	cualquiera		menor de 60 años*		menor de 65 años*	menor de 80 años*	cualquiera
Tratamiento farmacológico	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí

Fuente: Guía NICE 2009: µm: micras (*) El oftalmólogo valorará su retirada, sólo si la visión es normal y el tratamiento es preventivo.

¿Y en el caso del GPAA establecido? El tratamiento se iniciará siempre en el momento del diagnóstico, con un análogo de prostaglandinas o un betabloqueante.

¿CUÁL ES EL COSTE DEL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA?

En el último año, el gasto global del tratamiento del glaucoma en el Servicio de Salud de las Islas Baleares (prescripción en receta, de mayo 2008 a mayo 2009) fue de unos 3,7 millones de euros. El mayor gasto correspondió a los análogos de las prostaglandinas (44,37%), aunque los betabloqueantes fueron los más prescritos en número de envases (47,5%). A pesar de la diferencia de precio, según el NICE, los análogos de las prostaglandinas son más costo-efectivos que los betabloqueantes para cualquier estadio del GPAA.²²

VAYAMOS RESUMIENDO...

- La hipertensión ocular es un factor de riesgo más para el desarrollo del glaucoma crónico de ángulo abierto (GPAA).
- La decisión de tratar la realizará el **oftalmólogo** de manera individualizada para cada paciente, basándose en los factores de riesgo, en los valores de la presión intraocular, en la afectación del campo visual y en las pruebas estructurales del nervio óptico.
- La mejor estrategia terapéutica para reducir las complicaciones del glaucoma es reducir la presión intraocular.
- El tratamiento tópico de elección son los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas.
- Los efectos sistémicos de los colirios betabloqueantes son relevantes y están contraindicados en asmáticos, en EPOC y ante la existencia de bloqueos cardíacos.
- Simplificar la posología e individualizar el consejo mejora la adherencia al tratamiento tópico.
- El **médico de familia** puede jugar un papel importante en el seguimiento del tratamiento, principalmente en la detección de efectos adversos y en la mejora del cumplimiento.

Josep M^a Coll Benejam. Médico de familia del EAP Verge del Toro, Maó

Jordi Bosch Valero. Oftalmólogo del Hospital Mateu Orfila, Menorca

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee Glaucoma Panel. Preferred Practice Patterns. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco, CA. American Academy of Ophthalmology; 2005.
- ² Leske MC Open-Angle Glaucoma—An Epidemiologic Overview. *Ophthalmic Epidemiology* 2007;14:166–72.
- ³ Friedman DS, Jampel HD, Muñoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1625-30.
- ⁴ Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* Oct 2006;47:4254–61.
- ⁵ Ellis, JD, Evans, JM, Ruta, DA, et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. Br J Ophthalmol* 2000;84:1218-24.
- ⁶ Chauhan, BC, Mikelberg, FS, Balaszi, AG, et al. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1030-36.
- ⁷ Kwartz AJ, Henson DB, Harper RA, Spencer AF, McLeod D. The effectiveness of the Heidelberg Retina Tomograph and laser diagnostic glaucoma scanning system (GDx) in detecting and monitoring glaucoma. *Health Technol Assess* 2005;9:1-148.
- ⁸ Tielsch, JM, Katz, J, Singh, K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991;134:1102-10.
- ⁹ Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Intervenciones médicas para el glaucoma de ángulo abierto primario y la hipertensión ocular (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 3*, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ¹⁰ Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
- ¹¹ Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2002;120:701-13.
- ¹² Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, prins MH intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112:1177-85.
- ¹³ Denis PH, Lafuma A, Khoshnood B, Mimaud V, Berdeaux A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy *Current Medical research and Opinion* 2007;2383:601-08.
- ¹⁴ Fung AT, Reid SE, Jones MP, Healy PR, McCluskey PJ, Craig JC Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with brimodinine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal -tension glaucoma *British Journal of Ophthalmology* 2007;91:62-68.
- ¹⁵ Eve J. Higginbotham; Robert Feldman; Michael Stiles; Harvey Dubiner; for the Fixed Combination Investigative Group Latanoprost and Timolol Combination Therapy vs Monotherapy: One-Year Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:915-22.
- ¹⁶ Vinuesa-Silva JM, Vinuesa-Silva I, Pinazo-Durán MD, Soto-Alvarez J, Delgado-Ortega L, Díaz-Cerezo S. Development of conjunctival hyperemia with the use of a fixed combination of latanoprost/timolol: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:199-207.
- ¹⁷ Kass MA, Gordon M, Morley RE Jr et al. Compliance with topical timolol treatment. *Am J Ophthalmol* 1987;103:188-193.
- ¹⁸ Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol* 2008;53 (Suppl1):S57-68.
- ¹⁹ Gray TA, Orton LC, Henson D, Harper R, Waterman H. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006132. DOI: 10.1002/14651858.CD006132.pub2.
- ²⁰ Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.

²¹ Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-82.

²² Glaucoma: diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [<http://www.nice.org.uk>] Londres : Clinical Guidelines Centre for Acute and Chronic Conditions (NCGCACC) [actualizado 14 Abr 2009; Citado 27 Sep 2009]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG85> (consultado el 1/10/2009).