



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Terapéutica farmacológica en el glaucoma y nuevos avances.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Konrad Schargel Cabezón

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Barraión Catalán

Agradecimientos.

A mi familia por confiar, creer en mí y desearme siempre lo mejor y en especial a mi padre, el Dr. Konrad Schargel por su paciencia y dedicación en el desarrollo de este trabajo.

A mi tutor, que a pesar de la difícil situación que hemos vivido, ha estado siempre dispuesto a ayudar y a resolver toda duda.

Al Dr. Harry Quigley por darme permiso, muy amablemente para usar sus gráficas en mi trabajo.



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 Glaucoma primario de ángulo abierto	8
2.2 Tratamiento.....	13
3. MATERIAL Y METODOS.....	15
4. RESULTADOS.....	15
4.1 Fundamentos para la elección del primer tratamiento.....	15
4.2 Grupos farmacológicos.	18
4.2.1 Fármacos de primera línea.	18
4.2.2 Fármacos de segunda línea.....	24
4.2.3 Asociaciones fijas.	27
4.3 Nuevos tratamientos	28
4.3.1 Comercializados	28
4.3.2 En estudio	30
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	33
6. BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXO I: Anatomía del ojo.	38

1. RESUMEN

El glaucoma es una enfermedad oftalmológica provocada por múltiples causas que afecta al nervio óptico y por tanto a la función visual en general. Con una incidencia del 2 al 4% es la segunda causa de ceguera en el mundo.

El principal factor de riesgo para su aparición es el aumento de la presión intraocular (PIO). El glaucoma se puede clasificar de varias maneras, según la edad y según la clínica de la enfermedad basada en la anatomía del ángulo. También pueden ser primarios o secundarios a procesos patológicos derivados de otras enfermedades (diabetes), heridas, operaciones o fármacos.

La primera línea de tratamiento suele ser el tratamiento farmacológico, ya sea con un tipo de fármaco o una asociación de más de uno. En el segundo nivel se encuentra el tratamiento láser y como última opción, el tratamiento quirúrgico.

Este es un estudio descriptivo mediante una revisión bibliográfica sobre los fármacos actuales y nuevos lanzamientos empleados en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. Se han estudiado los fundamentos para la elección del primer tratamiento, la clasificación y características de los principales grupos farmacológicos empleados en el glaucoma, así como su mecanismo de acción y efectos adversos. También se han incluido los nuevos tratamientos comercializados o en estudio.

El farmacéutico debe desempeñar un importante papel por los conocimientos de estos fármacos, así como sus efectos secundarios y reacciones adversas para de esta manera intervenir activamente en la educación y orientación del paciente para reforzar su adherencia al tratamiento, pudiendo de esta manera ralentizar la progresión de la enfermedad.

2. INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una enfermedad oftalmológica provocada por múltiples causas que afecta al nervio óptico (Figura 1) y por tanto a la función visual en general.

Es la segunda causa de ceguera en el mundo, después de la catarata y la segunda causa más frecuente entre los mayores de 40 años en países occidentales¹. Al comienzo, es asintomática hasta que se sufre un daño funcional severo.

El principal factor de riesgo es el aumento de la presión intraocular (PIO). Este aumento está producido por un desequilibrio entre la producción y la eliminación o drenaje del humor acuoso.

Puesto que el cristalino, córnea y malla trabecular no tienen circulación sanguínea, el humor acuoso actúa como sistema circulatorio en ese entorno y es el medio que proporciona nutrientes y elimina los desechos. Es producido en el cuerpo ciliar y a partir de ahí pasa a la cámara posterior donde a través de la pupila pasa a la cámara anterior para posteriormente drenar mediante dos mecanismos². (Ver Anexo 1)

- Eliminación convencional. Mediante esta vía se drena la mayor parte del humor acuoso y es dependiente de presión. Cuando el humor acuoso ha alcanzado la cámara anterior, drena a través de la red trabecular que conecta con el canal de Schlemm y este con sistemas venosos. Para que el humor acuoso pueda salir utilizando esta vía, la PIO debe ser más alta que la de las vénulas del sistema venoso (entre 8 y 12 mmHg), debe existir una diferencia de gradiente de presión y los líquidos se desplazarán del lugar con más presión a menor presión. Al ser dependiente de presión, a una presión intraocular más elevada, la resistencia será mayor².
- Eliminación no convencional (uveoescleral). La parte restante drena a través de la cara del cuerpo ciliar y raíz del iris y es independiente de presión².

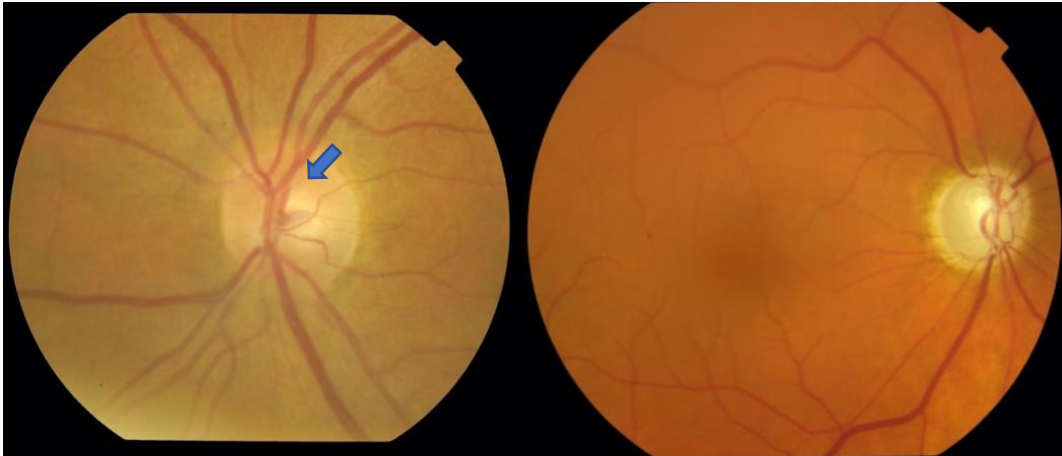


Figura 1. Diferencia entre nervio óptico normal (imagen izquierda) donde puede verse la excavación fisiológica (flecha) y nervio óptico glaucomatoso (imagen derecha) donde puede observarse el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas, produciendo la gran profundización del nervio. Fotos con autorización Dr. Konrad Schargel. King Khaled Eye Specialist Hospital (KKESH), Riyadh. Arabia Saudi.

El glaucoma se puede clasificar de varias maneras y de acuerdo con los autores³ las principales clasificaciones son:

- Según la edad:
 1. Glaucoma congénito (Figura 2): Afecta a bebés que nacen con la PIO elevada debido a una maduración insuficiente o desarrollo anormal del ángulo de la cámara anterior y de la red trabecular provocando que el humor acuoso no pueda drenar con normalidad aumentando la PIO.
 2. Glaucoma infantil: Afecta a los niños en los primeros años de vida, la diferencia con el glaucoma congénito es que, aunque el ángulo de la cámara está más desarrollado, este desarrollo no es completo y afecta en los primeros años.
 3. Glaucoma juvenil: Afecta a niños de mayor edad o a adultos jóvenes y a menudo es heredado.
 4. Glaucoma adulto: Grupo de glaucoma más frecuente y que afectan a personas mayores de 50 años. Está asociado al envejecimiento y al deterioro del canal de Schlemm.



Figura 2. Glaucoma Congénito con Buphthalmos del ojo izquierdo. Foto con autorización Dr Konrad Schargel. King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh. Arabia Saudí. Permiso de los padres del niño para la publicación en España específicamente.

Otra forma de clasificación es la basada en la clínica de la enfermedad y se fundamenta en qué según la anatomía del ángulo, la enfermedad responde a un tratamiento mejor que a otro.

1. Primario:

- Glaucoma crónico primario de ángulo abierto (Figura 3). El ángulo de la cámara se ha desarrollado normalmente y no está bloqueado por el iris. Es la forma más común del glaucoma. Se caracteriza por una lenta pérdida de células ganglionares de la retina con excavación del disco óptico y por tanto, defectos en el campo visual. La causa real es el aumento de la resistencia a la salida del humor acuoso que presenta la malla trabecular, puesto que, en condiciones normales, el humor acuoso fluye sin mayor resistencia hasta alcanzar el canal de Schlemm, pero que en estos casos se forman acúmulos que dificultan el paso. El mecanismo por el cual se originan estos acúmulos no se conoce, aunque sí que se sabe que en algunos casos son pigmentos, material pseudoexfoliativo (Figura 4) o inflamatorio. Puede ser asintomático y pasar desapercibido al paciente hasta etapas tardías ya que el

incremento de la presión es progresivo y da tiempo a las estructuras oculares a adaptarse siendo la zona del nervio óptico la más sensible y por eso se forma la excavación, que consiste en la muerte de las células ganglionares adelgazando la estructura provocando los defectos en el campo visual.



Figura 3. Imagen Gonioscopica mostrando ángulo anatómicamente abierto. Foto con autorización Dr. Konrad Schargel. King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh. Arabia Saudi.



Figura 4. Material pseudoexfoliativo sobre la cápsula del cristalino y en área pupilar. Foto con autorización Dr. Konrad Schargel. King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh. Arabia Saudi.

- Glaucoma crónico de ángulo cerrado (Figura 5). Está asociado a un pronunciado aumento de la PIO. Se caracteriza porque el iris impide la salida completa o parcial del humor acuoso actuando como barrera.

Existen causas predisponentes como ojos hipermétropes, cataratas o implantación del iris demasiado anterior. Algunos fármacos como ansiolíticos o psicotrópicos pueden también desencadenarlo, al producir como efecto secundario, dilatación pupilar.

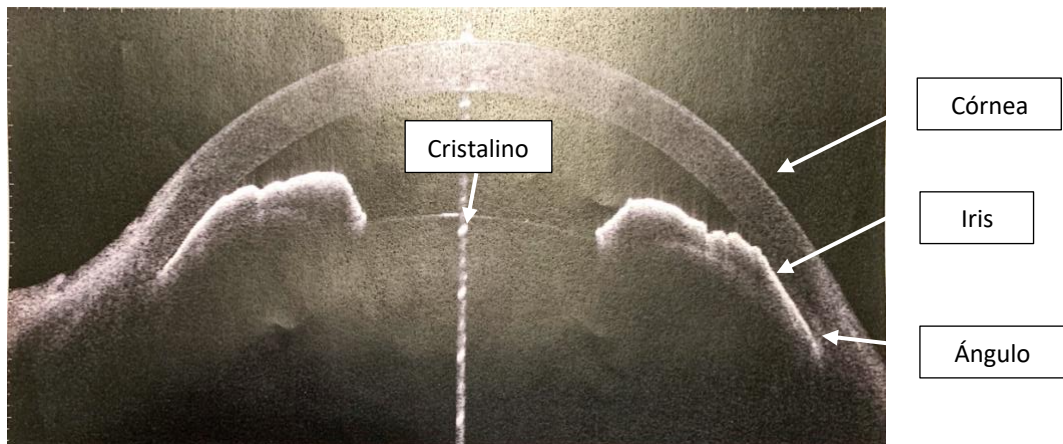


Figura 5. Imagen de OCT del segmento anterior, mostrando el ángulo cerrado. Iris contra la córnea. Foto con autorización Dr. Konrad Schargel. King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh. Arabia Saudí

2. Secundario

Se conocen como glaucomas secundarios a procesos patológicos porque son producidos o vienen derivados de otras patologías, enfermedades (diabetes, glaucoma neovascular etc.), heridas (glaucoma traumático), operaciones y fármacos esteroideos que pueden ocasionar un aumento de la PIO.

Como se ha mencionado anteriormente, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA, OAG en inglés) es el tipo de glaucoma más frecuente y es sobre el cual va a estar centrado el presente trabajo.

2.1 Glaucoma primario de ángulo abierto

La Sociedad Europea del Glaucoma define el glaucoma primario de ángulo abierto como: "Un grupo de neuropatías ópticas crónicas progresivas, que tienen en común presentar cambios morfológicos característicos en la cabeza del

nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas retinianas, en ausencia de otra enfermedad ocular o anomalía congénita. A estos cambios se asocia la muerte progresiva de las células ganglionares retinianas y la pérdida del campo visual”⁴.

En este tipo de glaucoma, la presión intraocular puede encontrarse en torno a los 20-30 mmHg pudiendo llegar a valores muy altos, estando elevada en comparación al valor normal que se establece de 12 a 20 mmHg aunque no existe un valor concreto que lo diagnostique.

De esta manera se considera la PIO como el principal factor de riesgo, aunque no es el único, pero sí es el único modificable. Existen otros que se agrupan en la siguiente tabla.¹

Demográficos	Oculares	No oculares
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Raza 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión intraocular • Miopía 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Antecedentes familiares • Hábito tabáquico • Migraña • Antecedente de cirugía cardiovascular

Tabla 1. Clasificación factores de riesgo. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Glaucoma. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Iberoamericano (CCLb).

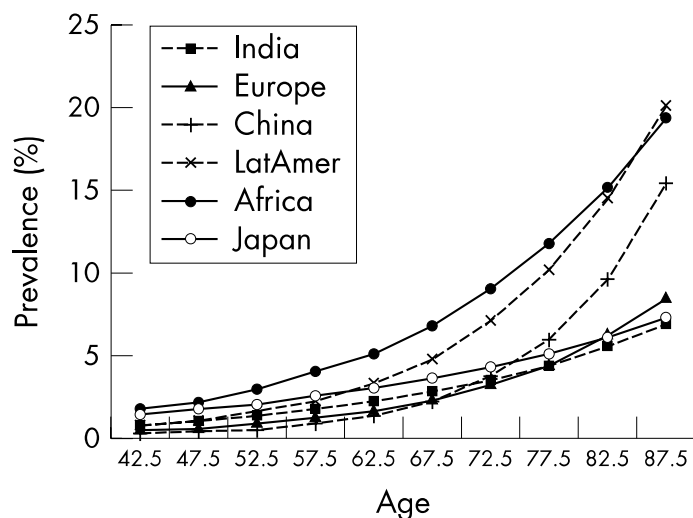


Figura 6. Prevalencia según edad del GPA para los seis grupos étnicos principales. Figura obtenida de la referencia 5. Gráfica con autorización Dr. Harry Quigley. Johns Hopkins Wilmer Eye Institute. Estados Unidos.

Como se ha explicado, la edad y la raza son también un factor de riesgo. En la Figura 6, se puede observar la prevalencia según aumenta la edad y dependiendo del origen racial. Los datos muestran que a medida que aumenta la edad, la prevalencia aumenta. Comparando las diferentes razas, se

observa que la prevalencia es más alta en latinoamericanos, africanos y chinos.

En el año 2010 tras este estudio, el resultado fue que la raza africana era la que más riesgo tenía de desarrollar un glaucoma. También se determinó que fue en Europa donde hubo el mayor número de casos de glaucoma de ángulo abierto como se puede ver en la Tabla 2.

	Total OAG	Lower CL	Upper CL	% World OAG
Europe	10,693,335	7,599,188	15,040,703	23.9
China	8,309,001	6,695,433	10,423,439	18.6
India	8,211,276	6,812,711	9,937,413	18.4
Africa	6,212,179	4,992,103	7,722,626	13.9
Latin America	5,354,354	2,943,534	9,697,792	12.0
Japan	2,383,802	2,106,534	2,697,623	5.3
SE Asia	2,116,036	1,744,523	2,580,354	4.7
Middle East	1,440,849	1,001,315	2,082,944	3.2
World	44,720,832	33,895,340	60,182,894	

Tabla 2. Casos de glaucoma de ángulo abierto en 2010. Tabla extraída de la referencia 5 con autorización Dr. Harry Quigley. Johns Hopkins Wilmer Eye Institute. Estados Unidos.

El glaucoma de ángulo abierto sigue siendo una de las principales causas de ceguera y se estima que en 2020 la cifra de personas con glaucoma aumentará desde los 60,5 millones que había en 2010 hasta 79,6 millones, de los cuales el 74% serán glaucomas de ángulo abierto.⁵

	Total OAG	Lower CL	Upper CL	% World OAG
Europe	12,397,352	8,834,379	17,371,262	21.1
China	11,733,463	9,478,881	14,637,523	20.0
India	11,076,123	9,169,246	13,437,368	18.9
Africa	8,040,780	6,439,995	10,027,097	13.7
Latin America	7,559,113	4,193,288	13,561,883	12.9
SE Asia	3,039,376	2,497,186	3,715,897	5.2
Japan	2,749,598	2,417,389	3,127,327	4.7
Middle East	2,043,721	1,422,895	2,947,352	3.5
World	58,639,527	44,453,258	78,825,708	

Tabla 3. Casos de glaucoma de ángulo abierto en 2020. Tabla extraída de la referencia 5 con autorización Dr. Harry Quigley. Johns Hopkins Wilmer Eye Institute. Estados Unidos.

A nivel de la provincia de Alicante, se puede extraer el número de personas que pueden padecer de glaucoma como se muestra en la Tabla 4. Para ello se han obtenido los datos del censo poblacional a través del INE (Instituto Nacional de Estadística) de la provincia de Alicante a fecha de 1 de Julio de 2019, comprendida en un rango de edad de 50-70 años. De acuerdo con la mayoría de los estudios, la incidencia del glaucoma es del 1 al 2% en mayores de 40 años y del 3 al 5% en mayores de 70 años⁶.

<ul style="list-style-type: none"> • Población con edad comprendida entre 50-70 años: <ul style="list-style-type: none"> ○ 516.477 • Incidencia: 2% 	<ul style="list-style-type: none"> • Población con edad comprendida entre 70-100 años: <ul style="list-style-type: none"> ○ 253.060 • Incidencia: 4%
Población con glaucoma: 10.330	Población con glaucoma: 10.122
<ul style="list-style-type: none"> • POBLACIÓN TOTAL 50-100 AÑOS: 769.537 • POBLACIÓN TOTAL CON GLAUCOMA 50-100 AÑOS: 20.452 • PORCENTAJE DE PERSONAS CON GLAUCOMA: 2,65% 	

Tabla 4. Prevalencia del glaucoma en la provincia de Alicante. Fuente de extracción de los datos de población: INE.

A nivel nacional, considerando el mismo rango de edad y mismas incidencias las estimaciones son las siguientes.

<ul style="list-style-type: none"> • Población con edad comprendida entre 50-70 años: <ul style="list-style-type: none"> ○ 12.732.825 • Incidencia: 2% 	<ul style="list-style-type: none"> • Población con edad comprendida entre 70-100 años: <ul style="list-style-type: none"> ○ 6.284.568 • Incidencia: 4%
Población con glaucoma: 254.657	Población con glaucoma: 251.383
<ul style="list-style-type: none"> • POBLACIÓN TOTAL 50-100 AÑOS: 19.017.393 • POBLACIÓN TOTAL CON GLAUCOMA 50-100 AÑOS: 506.039 • PORCENTAJE DE POBLACIÓN CON GLAUCOMA: 3% 	

Tabla 5. Prevalencia del glaucoma en España. Fuente de extracción de los datos de población: INE.

En 2008, la ONCE (Organización Nacional de Ciegos Españoles) realizó un estudio sobre las principales patologías que causaban defectos visuales y en qué grado afectaba cada una a la población española de 6 años o más, que se estimó en 45.747.664 personas. En él, se determinó que en ese año la población que tenía algún tipo de discapacidad visual (incluye baja visión y ceguera) era de 979.000 personas independientemente del tipo de patología que la había provocado, lo que suponía un 2,14% de prevalencia. De estas, 58.300 eran personas ciegas, teniendo una prevalencia de 0,13%. En este mismo estudio, se comprobó que la causa de esta discapacidad visual era por glaucoma en un 31% de los pacientes⁷.

Por tanto, utilizando estos datos, se puede calcular el número de personas con discapacidad visual o ceguera a causa del glaucoma, para el año 2020. Los resultados se reflejan la siguiente tabla resumen.

2008	2020
<ul style="list-style-type: none"> • Población de 6 años o más: 45.747.664 <ul style="list-style-type: none"> ○ Discapacidad visual: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevalencia: 2,14% ▪ 979.000 personas ○ Ceguera: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevalencia 0,13% ▪ 58.300 personas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Población de 6 años o más: 44.628.807 <ul style="list-style-type: none"> ○ Discapacidad visual: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevalencia: 2,14% ▪ 955.057 personas ○ Ceguera: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevalencia: 0,13% ▪ 58.017 personas.
Prevalencia del glaucoma: 31%	
<ul style="list-style-type: none"> • Personas con discapacidad visual a causa del glaucoma: 303.490. • Personas ciegas a causa del glaucoma: 18.073. 	<ul style="list-style-type: none"> • Personas con discapacidad visual a causa del glaucoma: 296.067. • Personas ciegas a causa del glaucoma: 17.985.

Tabla 6. Cálculo de población con discapacidad visual o ceguera a causa del glaucoma en 2008 y 2020 en base a los datos del estudio de la ONCE y los datos poblacionales del INE para España en el año 2020.

2.2 Tratamiento

Para el tratamiento del glaucoma, existen tres opciones diferentes. La Sociedad Europea del Glaucoma, establece que el primer tratamiento debe ser el tratamiento farmacológico, ya sea con un tipo de fármaco o una asociación de más de uno. En el segundo nivel se encuentra el tratamiento laser y como última opción, el tratamiento quirúrgico⁴.

El objetivo del tratamiento farmacológico del glaucoma es prevenir las pérdidas de visión mediante la reducción de la PIO. Al igual que no existe un valor exacto de PIO que diagnostique un glaucoma tampoco lo existe para indicar la necesidad de tratamiento, por lo que las opciones se establecen desde lo más sencillo, que es el tratamiento farmacológico, a lo más complejo, la cirugía. Se considera la PIO objetivo, aquel valor con el que se consiga un retraso en el daño del nervio óptico⁸.

Los primeros fármacos útiles para tratar el glaucoma se descubrieron en 1875 y hasta la actualidad se siguen descubriendo fármacos nuevos. En la tabla se muestran por orden cronológico el descubrimiento de los fármacos empleados en el glaucoma actualmente.

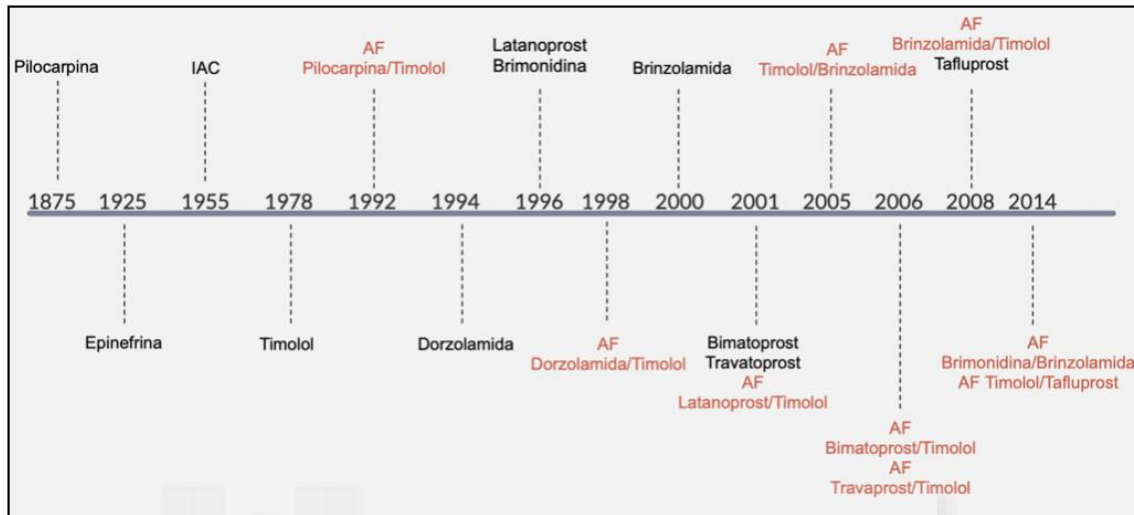


Figura 7. Moléculas que disminuyen la PIO y año de descubrimiento (en negro). AF: Asociaciones fijas (en rojo). Figura extraída de la referencia 4.

OBJETIVOS

El presente estudio es una revisión bibliográfica sobre los fármacos actuales y nuevos lanzamientos empleados en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto.

Este objetivo se desarrollará a través de los siguientes objetivos específicos.

- Fundamentos para la elección del primer tratamiento
- Clasificación y características de los principales grupos farmacológicos empleados en el glaucoma.
 - o Características del grupo farmacológico
 - o Mecanismo de acción
 - o Efectos adversos
- Nuevos tratamientos
 - o Comercializados

- En estudio.

3. MATERIAL Y METODOS.

El presente trabajo es un estudio descriptivo mediante una revisión bibliográfica acerca del tratamiento farmacológico actual del glaucoma y los nuevos tratamientos para su tratamiento. Las plataformas consultadas han sido Cochrane (<https://www.cochrane.org/es/evidence>) y la base de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). También se han consultado revistas, libros y publicaciones científicas.

Términos utilizados en la búsqueda: Tratamiento Farmacológico, Glaucoma, Incidencia, Prevalencia, Glaucoma primario de ángulo abierto, Prostaglandinas, Betabloqueantes, Inhibidores de la anhidrasa carbónica, Agonistas α -2 adrenérgicos, colinérgicos, agentes osmóticos, efectos adversos, adherencia.

4. RESULTADOS.

4.1 Fundamentos para la elección del primer tratamiento

La elección de la primera opción de tratamiento, según la Sociedad Europea del glaucoma, se realiza en base a criterios clasificados en dos grupos que se muestran en la siguiente tabla⁴.

Características del paciente	Características del fármaco
<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro clínico • Seguridad <ul style="list-style-type: none"> ○ Sistémica ○ Ocular • Adherencia • Calidad de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismo de acción • Eficacia sobre la PIO objetivo • Conservación • Coste

Tabla 7. Consideraciones sobre el tratamiento de primera elección. Tabla extraída de la referencia 4.

Los tratamientos deben individualizarse en cada caso, teniendo en cuenta las condiciones en las cuales se pueden encontrar:

1. Sin patología asociada. Se puede actuar con total libertad a la hora de elegir el fármaco.

2. Patología general asociada.

- Betabloqueantes. Contraindicados por riesgo de agravamiento o incluso muerte en patología cardiopulmonar
- Alfa-agonistas. Contraindicación relativa en hipertensos.

3. Patología ocular asociada. Análogos de las prostaglandinas contraindicadas en antecedentes de uveítis, queratitis herpética y afaquia.

4. Embarazo y lactancia

- Alfa-agonistas. La brimonidina atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera hematoplacentaria. Debe ser evitado durante parte del embarazo.
- Betabloqueantes. Según la Sociedad Española del Glaucoma, el timolol 0,1% en gel debe usarse con precaución a partir del segundo trimestre.

La efectividad del primer tratamiento según los grandes estudios de Glaucoma (EMGT, OHTS, AGIS) debería oscilar en una reducción de 20% - 30 % de la PIO inicial. El tratamiento es considerado efectivo si la reducción de la PIO es comparable al rango promedio estudiado para ese fármaco en una población similar al paciente. Es decir, si el fármaco inicial es un análogo de las prostaglandinas, cuya potencia esperada es alrededor de un 30% y esa cifra se alcanza, el tratamiento se consideraría efectivo. (Ver tabla 4). Asimismo, los efectos dependen de la PIO inicial, produciéndose un mayor efecto en pacientes con una PIO elevada que en pacientes con una PIO inicial baja.

Familia farmacológica	Porcentaje de reducción objetivo
Análogos de prostaglandinas	25-30%
Betabloqueantes	20-30%
Alfa-agonistas	20-23%
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	18-25%

Tabla 8. Potencia reductora de los fármacos. Giaconi JAA, Law K, Nouri-Mahdavi K, Coleman AL, Caprioli J, coordinadores. Pearls of Glaucoma Management. 2nd ed. Berlin: Springer;

Por tanto, se establece que el plan correcto de actuación es, primero considerar un tratamiento en monoterapia y evaluar si es bien tolerado y disminuye la PIO. En el caso de que no se alcance la PIO objetivo, se debe reevaluar la situación y bien, o añadir un segundo fármaco o considerar la terapia con láser.

En el caso de que sí que se alcancen los niveles de PIO objetivo, se debe someter a controles periódicos para comprobar la estabilidad de la enfermedad⁴. De esta manera, se establece el algoritmo de decisión que se muestra en la Figura 8.

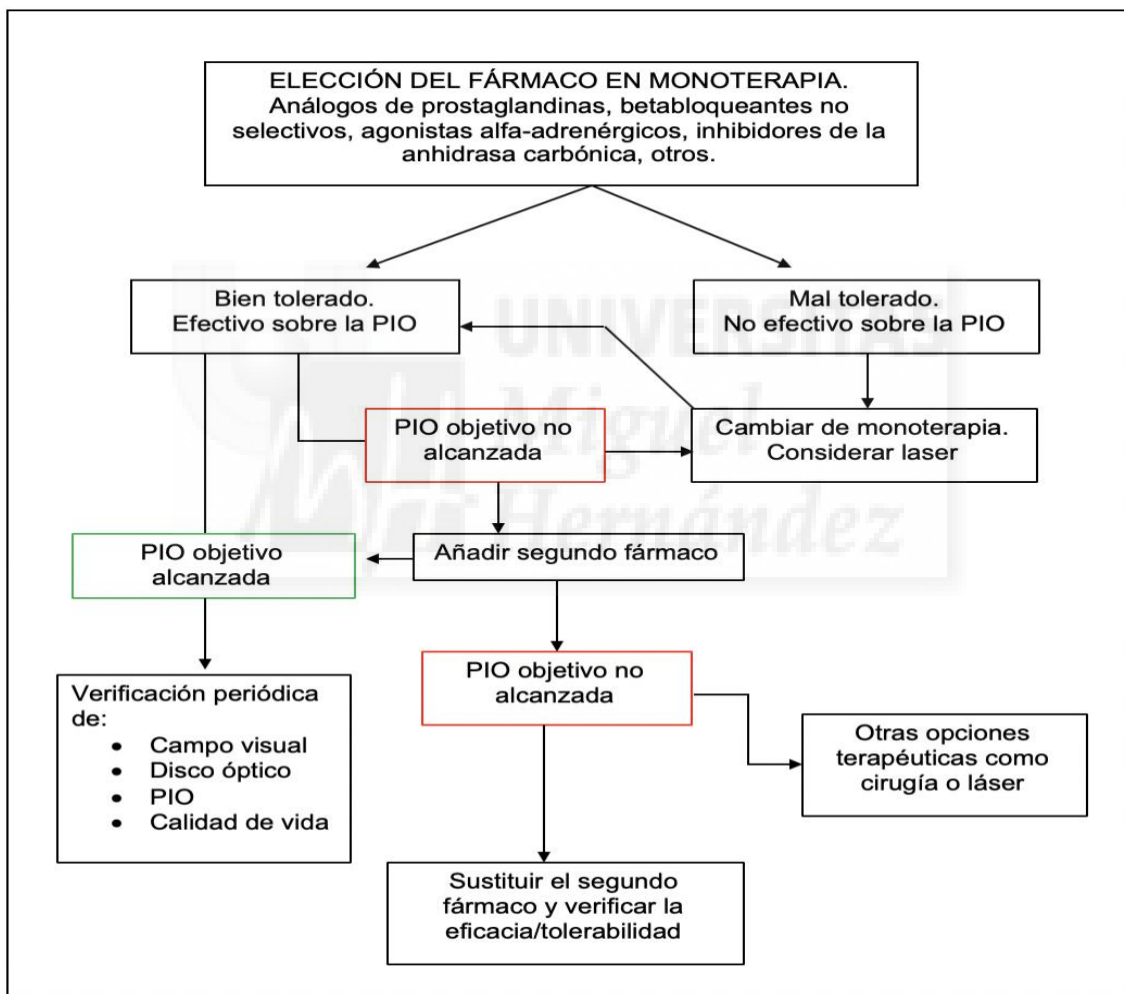


Figura 8. Algoritmo terapéutico en la terapia tópica de glaucoma. Figura extraída de la referencia 4.

4.2 Grupos farmacológicos.

Existen seis grandes grupos farmacológicos para el tratamiento del glaucoma, los cuales se dividen en fármacos de primera línea y fármacos de segunda línea. También existen las asociaciones de dos fármacos que se conocen como asociaciones fijas. (Ver Figura 9)^{4,8}.

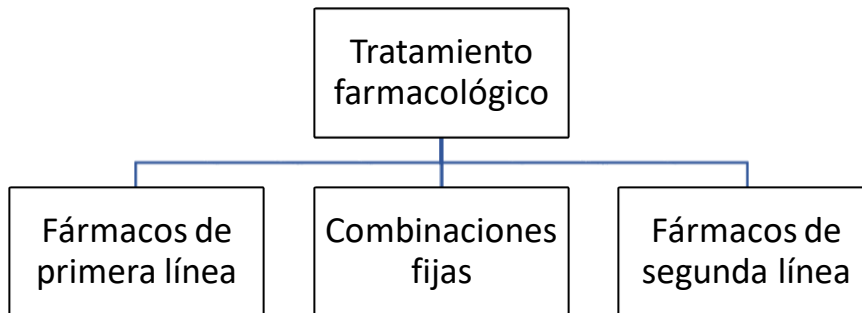


Figura 9. Esquema de los tipos de tratamientos farmacológicos.

4.2.1 Fármacos de primera línea.

- **Análogos de prostaglandinas y prostamidas (PGAs)**
 - Prostamidas: Bimatoprost (*Lumigan*)
 - Prostaglandinas: Latanoprost (*Xalatan, Latanoprost, Monoprost*), travoprost (*Travatan*) y tafluprost (*Saflutan*).

Todos comercializados en España.

Estos análogos son considerados los fármacos de primera elección en la terapia del GPAA. Tienen una potencia reductora de la PIO superior a los betabloqueantes y se administran por vía tópica.

Las prostaglandinas son hormonas lipídicas endógenas derivadas del ácido prostanoico que se producen y actúan localmente en los tejidos y pertenecen al grupo de autocoides. Se diferencian de las prostamidas en su estructura.

Estos fármacos actúan sobre los receptores de prostaglandinas. A su vez, existen subtipos de receptores siendo los más importantes los tipos EP3 y FP, ya que se encuentran en las superficies oculares. Si un fármaco afecta más al

subtipo FP parece ser que disminuye más la PIO mientras que los que interaccionan más con el subtipo EP3, provocan como efecto secundario una vasodilatación indeseada e hiperemia.

A pesar de que no existen grandes diferencias entre ellos, diversos estudios han demostrado que las diferencias se encuentran en la tolerancia (menos congestión conjuntival, sensación de cuerpo extraño e irritación ocular) siendo el latanoprost el mejor⁹, y en cuanto a eficacia, se ha observado que el bimatoprost era superior al latanoprost en un estudio aleatorizado de 6 meses. El 69-82% de los pacientes lograron una disminución de la PIO del 20% en comparación con el 50-62% con latanoprost ¹⁰.

Mecanismo de acción

Este grupo de fármacos son profármacos que son hidrolizados completamente al atravesar el epitelio corneal transformándose en la molécula activa. Su ácido libre interacciona con los receptores de prostaglandinas.

La acción hipotensora se desarrolla por su interacción con los receptores FP presentes en el músculo ciliar, aumentando la vía de drenaje uveoescleral debido a una reestructuración del músculo ciliar aumentando los espacios entre los haces musculares.

Efectos adversos.

Son bien tolerados y los efectos adversos se dan principalmente a nivel local, a nivel sistémicos son muy poco frecuentes.

A nivel local se pueden dividir según la zona afectada.

- Superficie ocular. Lo más frecuente es hiperemia, causada por vasodilatación y no por una reacción alérgica como ocurre en otras familias farmacológicas. El latanoprost causa una hiperemia conjuntival leve, mientras que la hiperemia es más común y severa con bimatoprost y travoprost. En un estudio de 12 semanas de estos tres fármacos se observó enrojecimiento en 16,6%, 27,3% y 34,4% respectivamente. Por otro lado, también se ha determinado que la

hiperemia era más corta con latanoprost que con los otros dos. También pueden producir sensación de cuerpo extraño o irritación.

- Nivel periocular. Principalmente se produce un alargamiento de las pestañas, así como oscurecimiento de estas, también puede producirse hiperpigmentación (Figura 10) y crecimiento del vello en la piel periocular. Todos estos efectos son reversibles y remiten con la suspensión del tratamiento. Están desaconsejados en pacientes con antecedentes de afectación ocular por herpes por existir casos de reactivación con el uso de estos fármacos.
- Intraocular. Se dan casos de pigmentación iridiana, inflamación intraocular, y edema macular quístico, estos dos últimos siendo menos probables. En cuanto a la pigmentación del iris, depende del color de ojos, afectando al color marrón y verde pero no al azul. Es debido a un aumento de melanina y es puramente estético sin riesgo de aparición de lesiones melánicas. Es irreversible.

A nivel sistémico no se producen prácticamente casos, ya que son fármacos muy seguros a este nivel, pero se han reportado algunos casos de cefaleas y muy raramente, sabor amargo, dolores musculares y articulares o tos.



Figura 10. Hipertrichosis (aumento de la longitud de las pestañas, así como del grosor) como efecto adverso de los análogos de prostaglandinas. Foto con autorización Dr. Konrad Schargel. King Khaled Eye Specialist Hospital, Riyadh. Arabia Saudi.

- **Beta-bloqueantes.**

Se administran vía tópica y se distinguen en:

- No selectivos: Maleato de timolol (0,25-0,5% *Timoftol, Timolol, Cusimolol o Timabak*) o levobunolol (0,5% *Betagan*)
- No selectivos con actividad simpaticomimética intrínseca: Carteolol (1-2% *Elebloc, Mikelan o en gel al 1-2% Arteoptic*)
- Selectivos beta-1: Betaxolol (0,25-0,5% *Betoptic*).

Todos comercializados en España.

Antiguamente eran considerados la primera opción de tratamiento, ya que eran los fármacos con más potencia reductora descubiertos después de la pilocarpina, hasta 1996, cuando se descubrieron los análogos de prostaglandinas. Esta familia es eficaz, bien tolerada y de precio efectivo. También se usan en muchas combinaciones fijas.

Mecanismo de acción.

Disminuyen la PIO mediante la disminución de humor acuoso pero el mecanismo por el cuál sucede esto, se desconoce. Son menos efectivos por la noche debido a que naturalmente la producción de humor acuoso es menor mientras se duerme.

Los no selectivos bloquean β_1 y β_2 y los selectivos únicamente β_1 . Ambos son postsinápticos y los β_1 se localizan predominantemente a nivel cardiaco mientras que los β_2 se encuentran en el músculo liso (bronquios, músculo ciliar del ojo, vejiga, etc.)

El betaxolol, que es selectivo de β_1 , es menos efectivo que el timolol, no selectivo, con una reducción de PIO reportada de entre el 16-20% del valor inicial¹⁰. La ventaja del betaxolol es que tiene menos efecto sobre el receptor β_2 , que se encuentra principalmente en el sistema pulmonar, y por esto son más tolerables en pacientes potenciales de broncoespasmo.

Con el uso del timolol, la reducción de la PIO puede perderse después de 2 o 3 semanas con el tratamiento en un 20% de casos. Esto se conoce como “escape a corto plazo” y probablemente refleja un aumento del número de receptores β oculares después del bloqueo completo inicial. Por esta razón se recomienda esperar al menos 4 semanas después del inicio de la terapia para evaluar el efecto. En otros pacientes puede producirse un fenómeno conocido como “deriva a largo plazo” donde se pierde el control de la PIO después de meses o años de terapia¹². Esto puede deberse a la tolerancia del fármaco o a una progresión de los problemas de salida de la malla trabecular. En un estudio de seguimiento de 10 años a pacientes tratados con timolol, el 35% necesitó terapia adicional, láser o cirugía debido a la pérdida de control de la PIO ¹³.

Efectos adversos.

A nivel local pueden provocar sequedad ocular en pacientes con secreción lagrimal disminuida, así como hiperemia conjuntival, queratitis punteada y anestesia corneal.

Los efectos sistémicos son más frecuentes y graves. Se absorben sistemáticamente a través del sistema nasolagrimal por la mucosa nasal y oral, evitando así el efecto de primer paso en el hígado¹⁴. No deben prescribirse en pacientes con patologías bronquiales obstructivas.

A nivel cardiovascular destacan bradicardia, arritmias, bloque aurículo-ventricular, fallo cardiaco y síncope. En el sistema respiratorio puede producir broncoespasmo en asmáticos.

El carteolol produce menos bradicardia y broncoespasmo que los no selectivos mientras que el betaxolol tiene un efecto hipotensor inferior, pero es más seguro para pacientes con enfermedades pulmonares, del sistema nervioso central (SNC) o sistémicas, pero los efectos locales son más frecuentes.

Otros efectos adversos descritos son depresión, ansiedad, cambios de humor, disminución de la libido, impotencia, alteraciones del sueño, fatiga y confusión.

- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica.**

Se administran vía tópica como la dorzolamida (2% *Trusopt*, *Dorzolamida*) o la brinzolamida (1% *Azopt*) o por vía oral como acetazolamida (*Edemox*) y diclorfenamida (*Glauconide*)

Son menos potentes que los análogos de las PGAs y que los β -bloqueantes y necesitan de tres aplicaciones diarias para alcanzar su máxima eficacia. Disminuyen la PIO por la noche y generalmente se utilizan como segunda medicación o en combinaciones fijas.

Mecanismo de acción

En el cuerpo, la anhidrasa carbónica cataliza la hidratación y deshidratación del dióxido de carbono. En el ojo, es clave en la producción de humor acuoso. Esta enzima, cataliza la conversión de dióxido de carbono a bicarbonato siguiendo esta secuencia:



El bicarbonato (HCO_3^-) proporcionado por la reacción anterior es esencial para la secreción activa de humor acuoso. Se ha demostrado que la inhibición de la producción de HCO_3^- conduce a una inhibición del transporte activo de sodio a través del epitelio no pigmentado, lo que reduce la formación activa de humor acuoso¹⁵. Por lo tanto, la inhibición de la anhidrasa carbónica provoca una disminución de la secreción de humor acuoso, lo que se a su vez conduce a una disminución de la PIO^{16,17}.

Efectos adversos.

- **Tópicos.**
 - **Locales.** Los más frecuentes picor, visión borrosa, miopía transitoria, queratitis punteada, alergia conjuntivo-palpebral y desprendimiento coroidal. El efecto más importante es la descompensación corneal, que se ha visto en pacientes que tenían la córnea comprometida previamente.

- Sistémicos. Cambios en el gusto con sabor amargo o metálico y síntomas digestivos como dispepsia o astenia.
- **Orales.**
 - A nivel local únicamente puede causar miopía transitoria.
 - Sistémicos. Son frecuentes y por esta razón el 50% de los pacientes no toleran el tratamiento. Producen parestesias, astenia, anorexia, fatiga, mareos, síntomas digestivos como sabor metálico, pirosis, dolor cólico, diarrea, pérdida de peso, acidosis metabólica, cálculos renales, hipopotasemia, reacciones cutáneas alérgicas, cambios en el comportamiento, depresión o disminución de la libido.
El efecto más grave es la aparición de discrasias sanguíneas, como la anemia aplásica.

4.2.2 Fármacos de segunda línea.

- **Agonistas α -2 adrenérgicos.**

Se administran vía tópica y se distinguen dos tipos:

- No selectivos. Actúan tanto en los receptores alfa como beta y son la adrenalina (0,25-2%) o dipivefrina.
- Selectivos. Clonidina (*Isoglaucón*), apraclonidina 0,5-1% (*Iopimax*) y la brimonidina 0,2% (*Alphagan* y *Brimonidina*). Estas dos últimas marcas son las únicas comercializadas en España y por lo general son los más utilizados por ser selectivo en α -2.

La baja eficacia y la administración de tres veces al día hacen esta familia menos atractiva para usarla como tratamiento de primera línea.

La acción hipotensora se debe al actuar sobre el receptor α -2, que se localiza en la membrana tanto pre como postsináptica mientras que el receptor α -1 se localiza únicamente en la postsináptica. Por lo tanto, ambos median las acciones postsinápticas pero α -2, al mediar también las presinápticas, ejerce feed-back negativo sobre la regulación del neurotransmisor.

Mecanismo de acción.

La brimonidina disminuye la PIO mediante la disminución de producción de humor acuoso y un aumento de la salida por la vía uveoscleral.

El mecanismo de los no selectivos no se conoce con exactitud y se puede deber a varios mecanismos, por lo que producen un aumento de la salida de humor acuoso por las vías trabecular y uveoscleral y disminución de la producción de humor acuoso.

Efectos adversos

La **adrenalina** ya no se comercializa en España, pero tenía mala penetración corneal. La **dipivefrina** es un profármaco con mejor penetración, pero ambos producen blanqueamiento conjuntival, hiperemia, midriasis o conjuntivitis tóxica a nivel local. A nivel sistémico provoca hipertensión, taquicardias y arritmias.

En cuanto a los selectivos, la **clonidina** atraviesa la barrera hematoencefálica muy fácilmente produciendo efectos graves como sedación o hipotensión. No se usa en oftalmología.

La **apraclonidina** sí que se utiliza en oftalmología. Se emplea en el tratamiento pre y post-láser, pero no se utiliza de manera crónica porque produce taquifilaxia (el ojo se hace resistente al efecto hipotensor)

La **brimonidina**, a nivel local produce miosis, anisicoria, conjuntivitis folicular o papilar y uveítis (Figura 11). A nivel sistémico, producen síntomas de depresión del SNC como mareo, ataxia, apnea o bradicardia. Está contraindicado en niños menores de 8 años por riesgo de depresión del sistema respiratorio.



Figura 11. Reacción alérgica conjuntival asociada a la brimonidina. Foto con autorización Dr, Konrad Schargel. KKESH. Riyadh Arabia Saudi.

- **Colinérgicos.**

Esta familia actúa sobre el sistema nervioso parasimpático y producen una respuesta similar a la que produce la acetilcolina. Pueden hacerlo de forma directa mediante la estimulación de los receptores colinérgicos o indirecta mediante la inhibición de la acción de la colinesterasa.

En España se utiliza la pilocarpina en colirio (*Pilocarpina o Isoptocarpina*).

Tienen corta duración y efectos secundarios frecuentes debido a su efecto sobre los receptores colinérgicos, concretamente el muscarínico M3, presente en el iris y músculos del cuerpo ciliar, por eso se ha restringido mucho su uso. Están indicados sobre todo en casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado, glaucoma afáquico y pseudoafáquico y en pacientes con presbicia. Están contraindicados en el glaucoma uveítico o neovascular.

Mecanismo de acción

La pilocarpina y la acetilcolina actúan sobre el receptor muscarínico M3 y produce una contracción del musculo ciliar, esta contracción tracciona el trabeculum aumentando el flujo de salida trabecular y disminuyendo la uveoescleral.

Efectos adversos

- A nivel local incluyen hiperemia conjuntival, congestión de los vasos del iris y ruptura hematoacuosa, dolor ocular y periocular, miopía transitoria, miosis, reacciones de hipersensibilidad, aparición de quistes en el iris, cataratas y desprendimiento de retina.
- A nivel sistémico puede provocar náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, broncoespasmo, sudoración, salivación, bradicardia, hipotensión, obstrucción urinaria, debilidad muscular y síntomas de estimulación del sistema nervioso central.

- **Agentes osmóticos.**

Son los fármacos hipotensores con mayor rapidez de acción, pero de duración corta y por eso se utilizan solo para disminuir la PIO en episodios agudos o en preoperatorio.

Pueden ser orales como el glicerol, isosorbida o alcohol o vía intravenosa como manitol y urea. Los orales son menos efectivos al disminuir la PIO pero presentan un mejor perfil de seguridad, sin embargo, no está recomendado en pacientes con vómitos debido a que su absorción gastrointestinal puede ser variable.

Las marcas comercializadas en España son de glicerol (*Glicerotens*) que actúa en 10-30 minutos y tiene una duración de 5 horas y vía intravenosa el manitol (*Manitol Mein*) que está reservado a uso hospitalario. Su efecto comienza a los 15-30 minutos y dura un máximo de 6 horas.

Mecanismo de acción

Estos fármacos aumentan rápidamente la osmolaridad plasmática provocando la salida de agua del vítreo a la circulación sanguínea para compensar el desequilibrio provocando una deshidratación en el vítreo.

Existen casos en los que se puede producir un efecto rebote y aumentar la PIO por inversión de gradiente. Por esto es importante no administrar líquidos mientras se están empleando estos fármacos.

Efectos adversos

Son frecuentes e incluyen: cefaleas, náuseas, vómitos, diuresis, acidemia, reacción anafiláctica, sobrecarga cardiovascular, fiebre, confusión, desorientación, edema pulmonar, hemorragia intracraneal e insuficiencia renal. Hay que tener especial cuidado con pacientes con cardiopatías o con función renal límite para no ocasionar una insuficiencia.

4.2.3 Asociaciones fijas.

Se utilizan cuando es necesario dos fármacos de dos grupos farmacológicos distintos para alcanzar las cifras de PIO deseadas tal y como se recoge en el esquema de la Figura 4. Presentan la ventaja de una administración más sencilla porque se evitan los problemas de dilución o lavado que se presenta con la administración consecutiva de dos colirios, sin necesidad de esperar 5 minutos entre la administración de uno y otro. Además, se disminuye la exposición a conservantes y la confusión por la utilización de varios colirios. Las desventajas más destacables son la dificultad para identificar el componente responsable de

un efecto adverso y la imposibilidad de ajustar las dosis o la pauta de cada componente⁸.

En España se comercializan seis, todas ellas incluyen el timolol:

- Timolol + bimatoprost (*Ganfort*)
- Timolol + brimonidina (*Combigan*)
- Timolol + brinzolamida (*Azarga*)
- Timolol + dorzolamida (*Cosopt*)
- Timolol + latanoprost (*Xalacom*)
- Timolol + travoprost (*Duotrav*)

En el embarazo, el uso de fármacos hipotensores no es seguro debido a que en la gestación la PIO se reduce, por lo que se propone que se suspenda el tratamiento. Si hubiese que utilizar un fármaco, sería la brimonidina ya que es el único que pertenece a la categoría B de FDA (Food and Drug Administration).

El resto pertenece a la categoría C donde sí que se ha demostrado daño teratogénico en animales gestantes y solo se deben usar si el beneficio en la madre es mayor al riesgo potencial para el feto.

4.3 Nuevos tratamientos

Como se ha observado, el tratamiento del glaucoma se basa principalmente en la administración de colirios, y es importante continuar investigando en tratamientos innovadores y otros sistemas de liberación.

4.3.1 Comercializados

Actualmente los fármacos inhibidores de la Rho quinasa son los últimos fármacos que han salido al mercado y que ya se comercializan en Estados Unidos. En España hasta el momento, no se comercializa ninguno.

- **Inhibidores de la Rho quinasa.**

La vía de salida convencional es la ruta principal de salida del humor acuoso en humanos. La resistencia al flujo de salida se genera principalmente en la región yuxtacanalicular de la malla trabecular (MT) y la pared interna del canal de Schlemm (CS) y está modulada por la ruta de señalización Rho-ROCK.

Las proteínas quinasas asociadas a Rho son serina y treonina quinasas que son expresadas en la malla trabecular. Los inhibidores de ROCK disminuyen la contracción celular impulsada por actomiosina y reducen la producción de proteínas de la matriz extracelular fibrótica. Por lo tanto, se cree que la inhibición de ROCK disminuiría la PIO y aumentaría el flujo de salida convencional al alterar la permeabilidad de las células del canal de Schlemm y la morfología de las células de la malla trabecular.¹⁷

- Ripasudil

Comercializado con el nombre de Glanatec ® en Estados Unidos.

Ha sido el primer fármaco de esta familia aprobado para el tratamiento del glaucoma. Es efectivo cuando es administrado tanto por el día como por la noche produciendo una reducción de 6,4 mmHg y 7,3 mmHg respectivamente 2 horas después de la administración.

Produce una reducción estable de la PIO tanto en monoterapia como en combinación con análogos de prostaglandinas o betabloqueantes.

El principal efecto adverso es hiperemia conjuntival, que se observó aproximadamente en el 70% de los pacientes que fueron tratados con este fármaco durante 8 semanas o más. Aparece 10 minutos después de la administración y desaparece después de 2 horas. Se produce a causa de la relajación del músculo liso y por consiguiente una dilatación de los vasos sanguíneos¹⁹.

- Netarsudil

Su nombre comercial es Rhopressa® y también se comercializa una combinación fija de netarsudil 0,02% y latanoprost 0,005% con el nombre de Roclatan®. Comercializado en Estados Unidos.

Es un inhibidor de la Rho quinasa y un inhibidor del transporte de norepinefrina.

Su mecanismo de reducción de la PIO consiste en una disminución de la producción de humor acuoso y la mejora del flujo de salida a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral y la disminución de la presión venosa episcleral. Se compararon los efectos de este fármaco con los del latanoprost y resultó que este agente era menos efectivo en 1 mmHg¹⁷.

Los eventos adversos oculares más frecuentes fueron hiperemia conjuntival, hemorragia conjuntival y córnea verticilata.

Se ha demostrado que netarsudil mantiene una eficacia similar en diferentes PIO iniciales y esto puede explicarse por sus distintos mecanismos de reducción de la PIO en comparación con otras clases de fármacos²⁰.

- Latanoprostene Bunod (LBN)

Su nombre comercial es Vyzulta®. Comercializado en Estados Unidos.

Actualmente está siendo revisada por la FDA. Cuando esta solución oftálmica entra en el ojo se producen una serie de reacciones que concluyen en la formación de 1,4-butanodiol y óxido nítrico (NO). El NO relaja las células de la malla trabecular y del canal de Schlemm a la vez que mejora su permeabilidad a través de la activación de la vía de señalización soluble de guanilil ciclasa / monofosfato de guanosina cíclica (sGC-cGMP) que desencadena una serie de efectos que culminan en la relajación del citoesqueleto y la disminución de la PIO²¹.

4.3.2 En estudio

Estos grupos farmacológicos, así como moléculas explicadas a continuación se encuentran en diferentes fases de estudio y por lo tanto no se encuentran en el

mercado, aunque varios de estos fármacos se encuentran en fases muy avanzadas de ensayos clínicos y podrían llegar próximamente al mercado.

- **Compuestos basados en oligonucleótidos**

Los oligonucleótidos pueden diseñarse para unirse a genes o ARN específicos con el objetivo de alterar la expresión génica o ejercer una interacción directa mediante la unión de moléculas.

- ARN pequeño de interferencia (ARNip)
 - Bamosiran.

Este fármaco bloquea el receptor beta-2 adrenérgico predominante en el iris-cuerpo ciliar mediante silenciamiento genético específico e influye así en la producción de humor acuoso²². Una ventaja con respecto a los betabloqueantes tradicionales es que este actúa localmente en el ojo ya que se degrada rápidamente cuando alcanza la circulación sistémica al contrario que los betabloqueantes que sí se absorben. Por lo tanto, es relativamente seguro para pacientes con glaucoma con otras afecciones en las que los betabloqueantes están contraindicados.

- QPI-1007 y Aptamers

Son dos fármacos de la misma familia pero que no se han probados en el glaucoma y por lo tanto se encuentran en fases tempranas de estudio.

Ambos podrían actuar disminuyendo la caspasa 2, proteína que provoca la apoptosis de las células ganglionares que conlleva una pérdida irreversible de la visión.

- Oligonucleotidos antisentido (ASOs)

Son oligonucleótidos de ARN o ADN monocatenarios que median la degradación de ARNm por un mecanismo mediado por la ribonucleasa H. Aganirsén e ISTH0036 están en desarrollo para el tratamiento del glaucoma.

El ISTH0036 es antiproliferativo y antiinflamatorio que va dirigido a TGF- β 2 que está involucrado en los depósitos de matriz extracelular fibrilar en la malla

trabecular. Estos depósitos impiden el flujo de salida y aumentan la PIO. Actualmente se encuentra en un estudio clínico de búsqueda de dosis.

En cuanto al primero, se encuentra en estudio y se considera un medicamento huérfano.

- **Agonistas del receptor de prostanoïdes.**

Como hemos visto anteriormente, los análogos de prostaglandinas actúan a nivel de los receptores FP para reducir la PIO. Recientemente, ha aumentado el interés en los receptores Ep2 y Ep3.

- DE-117

Es un agonista de Ep2. Probado en modelos animales, reduce la PIO al facilitar la relajación de las células endoteliales del canal de Schlemm, aumentando el flujo de salida uveoescleral y se ha demostrado que actúa sobre la malla trabecular al disminuir tanto la contractilidad celular como la deposición de colágeno. Esto lo diferencia del latanoprost, ya que este también disminuye la deposición de colágeno, pero que puede aumentar la contractilidad. Actualmente está en fase II y III de estudio.

- ONO-9054

Es tanto agonista de Ep3 como de FP. Estudios en primates sugieren que puede disminuir la PIO más que el latanoprost y el travoprost, además de mantenerla más baja durante un periodo de tiempo más largo. Se encuentra en fase III de estudio.

- **Agonistas del receptor de adenosina**

Esta nueva clase de medicamentos reduce la PIO al aumentar el flujo de salida de humor acuoso a través de la vía convencional. El mecanismo por el cuál sucede esto es a través de la estimulación del receptor A1, que mejora la secreción de metaloproteïnasa de matriz 2 (MMP-2) que promueve la digestión de componentes de colágeno de la matriz extracelular en la malla trabecular. A medida que aumentan los niveles, aumenta también la renovación de la matriz

extracelular y se elimina la proteína de la vía de salida de la malla trabecular, reduciendo así la resistencia y la PIO.

- Trabodenoson (INO-8875)

En un ensayo clínico dirigido por Myers y col. para evaluar la eficacia y seguridad de este fármaco, se encontró que se produjo una reducción dependiente de la dosis en PIO. Con una dosis de 500 µg tuvo una disminución media de 4,1 mmHg, además se demostró una acción de larga duración. La eficacia también aumentó con un mayor tiempo de tratamiento. El efecto adverso más frecuente fue la hiperemia conjuntival y ocular. Se encuentra en ensayos de fase III²³.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como se ha observado, la primera línea de tratamiento se basa principalmente en la administración de colirios y es importante una correcta administración para alcanzar los objetivos (ver Figura 13). A la hora de prescribir el medicamento, el médico debe asegurarse de que el paciente conoce el tratamiento, así como comprobar que conoce la correcta forma de usarlo, ya que una de las principales desventajas es la falta de cumplimiento por la dificultad de administración, así como una administración inadecuada.

El éxito del tratamiento depende en gran medida del grado de cooperación por parte del paciente, y de la existencia de altos niveles de adherencia terapéutica.

Según la Sociedad Europea del Glaucoma, el ratio de no adherencia se ha mantenido igual en los últimos 25 años, entre un 30%-70%⁴.

Se puede establecer cuatro grupos de factores comunes que actúan de obstáculo para la adherencia de la medicación.⁴

- Situación. Un paciente con un estilo de vida inestable con múltiples eventos como por ejemplo viajes de negocios.
- Medicación. El coste de los medicamentos, efectos adversos, o dosificación complicada.

- Paciente. Comorbilidad o pobre entendimiento acerca de la enfermedad
- Comunicación. Escasa comunicación con el médico o dudas no resueltas.

Otros factores que influyen pueden ser el género donde los hombres tienden más al incumplimiento o el estado de la enfermedad donde un paciente con la enfermedad menos avanzada tenderá a incumplir más el tratamiento.⁴

Los principales tipos de no adherencia son⁴:

- Fallo a la hora de tomar la medicación por sobre o infradosificación y en los fallos en los tiempos de administración.
- Fallo en el uso de la correcta medicación o el uso de medicamentos no prescritos.
- Fallo en la aplicación de la medicación de manera correcta.
- Fallo en el continuo uso de la medicación. Tratamientos sustituidos por el médico pero el paciente continúa su uso.

Los farmacéuticos, también van a desempeñar un papel importante, y es que los pacientes con glaucoma van a desarrollar su vida en el ámbito ambulatorio, y los medicamentos que precisan son dispensados en su totalidad en farmacias comunitarias, es por esto que el farmacéutico debe proporcionar educación sanitaria con el fin de mejorar el pronóstico, optimizar el régimen terapéutico y el uso de los tratamientos farmacológicos. A la hora de la dispensación, el farmacéutico deberá asegurarse de que el paciente conoce el método para una correcta administración y uso de los colirios oftálmicos prescritos.

También puede aportar consejos como²⁴:

- Evitar el uso de lentes de contacto blandas con los colirios que contienen cloruro de benzalconio por riesgo de hipersensibilidad al conservante. No se deben colocar las lentes hasta pasados 15 minutos tras la instalación del colirio.
- Es conveniente establecer una rutina para la instalación de los colirios, procurando que se haga siempre a la misma hora.

- El paciente o la persona que vaya a aplicar las gotas debe lavarse las manos tanto antes como después de aplicarlas.
- Explicar el proceso de aplicación (Ver Figura 12).

El Glaucoma es una terrible enfermedad por el grado de incapacidad y minusvalía que puede producir a nivel personal y social. Existen muchas modalidades de tratamiento sin embargo la primera línea está bastante establecida que es el tratamiento médico, muchos consolidados de muchos años y otros más recientes, también existe líneas muy activas de investigación. El farmacéutico debe desempeñar un importante papel por los conocimientos de estos fármacos, así como sus efectos secundarios y reacciones adversas para de esta manera intervenir activamente en la educación y orientación del paciente para reforzar su adherencia al tratamiento, pudiendo de esta manera ralentizar la progresión de la enfermedad.

¿Cómo me aplico las gotas?

Primer paso: Lávese las manos.

Segundo paso: Agite el frasco.

Tercer paso: Luego de destapar el frasco, tómelolo con su mano hábil.

Cuarto paso: Con el dedo índice de su otra mano baje el párpado inferior para formar un espacio donde colocar la gota.

Quinto paso: Posicione el frasco sobre el ojo (sin tocarlo) a la altura del espacio recién formado y apriete el frasco hasta que caiga una gota.

Sexto paso: Una vez colocada la gota cierre suavemente los ojos (si los cierra fuerte va a expulsar la gota) y comprima el ángulo interno del ojo durante de uno a tres minutos. Esto ayuda a reducir la absorción de las gotas a través de los conductos lacrimo-nasales, disminuyendo la posibilidad de tener efectos adversos. Utilice un pañuelo de papel o un algodón para secar inmediatamente el exceso de gota y evitar que contacte la delicada piel de los párpados.





Recuerde:
 Evite tocar la punta del frasco con la piel o el ojo dado que el contenido del frasco podría contaminarse.
 Si utiliza más de una medicación, espere al menos diez minutos entre una gota y otra.
 Si no está seguro de si la gota entró o no, coloque otra. Es importante asegurarse que la gota entre en contacto con el ojo. A veces la gota cae sobre la piel y no sobre el ojo y el paciente podría interpretar erróneamente que la gota entró en el ojo.

Figura 12. Consejos para la correcta administración de las gotas (Fuente: Fundación Glaucoma).

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Guía de práctica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Iberoamericano (CCIb); 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AQuAS.
2. Alward W. Anatomía y fisiología del sistema acuoso. En: Krachmer J, director. Los requisitos en oftalmología: glaucoma. Madrid: Ediciones Hacourt; 2001. p. 9-16.
3. Flammer J. *Glaucoma*. Barcelona: MRA; 2004.
4. Society EG. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. Savona: PubliComm; 2014.
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7. PMID: 16488940.
6. Garcia Sanchez J, Honrubia Lopez F, Garcia Feijoo , Julvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología, editor. MAC LINE; 2013.
7. Retinaplus+. Informe sobre la ceguera en España. 2012; 1-129 [accedido 16 Feb 2020]
8. Agirrezabala JM, Aiz-purua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S. Tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto. *Boletín Infac*. 2010; 18(7):1-4. [accedido 15 Feb 2018].
9. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travosprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:688–703.
10. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intra-ocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:55–63.
11. Feghali JG, Kaufman PL. Decreased intraocular pressure in the hypertensive human eye with betaxolol, a β_1 —adrenergic antagonist. *Am J Ophthalmol*. 1985; 100:777–82.
12. Boger III WP. Short term “escape” and long term “drift”: the dissipation effects of the beta adrenergic agents. *Surv Ophthalmol*. 1983;28(Suppl):235–42.
13. Goethals M. Ten year follow-up of timolol-treated open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1989;33 (Suppl):463–4.
14. Dunham CN, Spaide RF, Dunham G. The contralateral reduction of intraocular pressure by timolol. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78:38–40.
15. Kaufman PL, Alm A. Adler’s Physiology of the Eye. 10th ed. St. Louis: Mosby 2002.
16. Holló G. The use of topical carbonic anhydrase inhibitors in glaucoma treatment. En: Orgül S, Flammer J (Eds.). *Pharmacotherapy in glaucoma*. Berlin-Göttingen-Toronto-Seattle: Hans Huber Verlag 2000, pp.145-152.

17. Lippa EA. Carbonic anhydrase inhibitors. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T (Eds.). *The glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby 1996, pp.1463-1481.
18. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, et al. Double-masked, randomized, dose response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2015;122:302–7.
19. Sato S, Hirooka K, Nitta E, et al. Additive intraocular pressure lowering effects of the Rho kinase inhibitor, ripasudil in glaucoma patients not able to obtain adequate control after other maximal tolerated medical therapy. *Adv Ther*. 2016;33:1628–34.
20. Schehlein EM, Novack GD, Robin AL. New classes of of glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):161–8.
21. Liu JHK, Slight JR, Vittitow JL, et al. Efficacy of latanoprostene bunod 0.024% compared with timolol 0.5% in lowering intraocular pressure over 24 hours. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:249–57.
22. Martinez T, Jimenez AI, Paneda C. Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI J*. 2015;14:714–46.
23. Myers JS, Sall KN, DuBiner H, et al. A Dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of 2 and 4 weeks of twice-daily ocular trabendoson in adults with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(8):555–62.
24. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. *Glaucoma*. 2020;1-29 [accedido 5 Abr 2020]

Abreviaturas

OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study.

EMGT: Early Manifest Glaucoma Trial.

AGIS: Advance Glaucoma Intervention Study

ANEXO I: Anatomía del ojo.

