

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA DE MEDICO CIRUJANO
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“FARMACOTERAPIA ACTUAL PARA EL TRATAMIENTO DE GLAUCOMA
PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO: Revisión de la Literatura”**

TESINA
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTA
M.P.S.S. BEATRIZ MOTA VEGA

DIRECTORES DE TESINA
DR. EN FIL. JAVIER JAIMES GARCÍA
M. EN. ED. MIGUEL FERNANDEZ LÓPEZ

REVISORES DE TESINA
E. EN ANEST J. MARIOL PALACIOS LARA
E. EN ANEST MARIO ÁNGEL ROSAS SÁNCHEZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013

ÍNDICE

Número de Página

Marco Teórico

Introducción	1
Epidemiología y Factores de Riesgo	3
Fisiología del Humor Acuoso	9
Regulación Neurohumoral de la Presión Ocular	10
Fisiopatología	13
Glaucoma de Ángulo Abierto Inducido por Fármacos	24
Diagnóstico	27

Planteamiento del Problema	31
-----------------------------------	----

Justificaciones	33
------------------------	----

Objetivos

Objetivos General	35
Objetivos Específicos	35

Resultados	36
-------------------	----

Tratamiento Médico del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

Antagonistas Adrenérgicos	41
----------------------------------	----

Timolol

Mecanismo de Acción	43
Farmacocinética	44
Efectos Adversos	46

Derivados de las Prostaglandinas y Prostanidas	48
---	----

Latanoprost

Mecanismo de Acción	51
---------------------	----

Farmacocinética	51
Efectos Adversos	52
Travaprost	
Mecanismo de Acción	53
Farmacocinética	54
Bimatoprost	
Mecanismo de Acción	55
Farmacocinética	55
Agonistas Adrenérgicos	57
Tartrato de Brimonidina	
Mecanismo de Acción	59
Farmacocinética	60
Efectos Adversos	60
Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica	
Mecanismo de Acción	62
Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica Sistémicos	62
Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica Locales	63
Asociaciones de los Medicamentos Hipotensores Oculares	
Análogos de la Prostaglandina y Timolol	65
Brimonidina y Timolol	67
Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica y Timolol	67
Otras Asociaciones de los Derivados de la Prostaglandina y Prostamidas	68
Nuevos Desarrollos en el Tratamiento Médico del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto	70

Pautas para el Tratamiento del Glaucoma Primario de	
Ángulo Abierto	73
Conclusiones	75
Recomendaciones	78
Bibliografía	80
Apéndices	88

DEDICATORIAS

A mi madre y tía por su amor y apoyo incondicional

A mis hermanos por su solidaridad y enseñanzas

A mi padre por su ayuda

A David por su amor y consejos

Al Dr. Jaimes por todo su apoyo

Al Dr. Rayas por su apoyo y conocimientos

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi esperanza y fortaleza.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma primario de ángulo abierto es una enfermedad degenerativa irreversible y crónica que causa daño funcional y estructural del nervio óptico.

De acuerdo a la historia natural de la enfermedad, hay una progresiva muerte de las células ganglionares retinianas, paralelamente los pacientes con glaucoma pierden progresivamente la visión periférica y pudiesen llegar a tener sufrir ceguera si no son tratados. (1)

Se estima que la prevalencia de ceguera por glaucoma de ángulo cerrado es de aproximadamente 3 000 000 individuos. Es la patología responsable de aproximadamente el 15% de todas las causas de ceguera. Se estima que en el año 2020 58.9 millones de personas padecerán glaucoma de ángulo abierto. (2,3, 4)

Los factores de riesgo asociados al daño del nervio óptico en el glaucoma son: Historia familiar de glaucoma de ángulo abierto, raza negra, miopía, grosor central corneal disminuido y presión de perfusión diastólica baja.

El aumento de la presión intraocular es el factor de riesgo principal para el desarrollo de la enfermedad, asimismo parte de la fisiopatología. Se encuentra evidencia dudosa respecto a otros factores de riesgo como la Diabetes Mellitus, tener cifras de tensión sistólica elevada y padecer migraña. (1,5)

Debido a la naturaleza del glaucoma de ángulo abierto, los pacientes generalmente no presentan malestar visual ni síntomas hasta estadios avanzados de la enfermedad.

Las características clínicas clásicas son aumento de la relación copa-disco óptico y disminución de la capacidad visual. La presión intraocular puede hallarse la elevada o dentro de parámetros normales (de 10 a 21 mmHg). (1)

El tratamiento se encuentra dirigido a facilitar la supervivencia de las células ganglionares retinianas y preservar la visión, y buscando mantener una buena calidad de vida del paciente.

Actualmente no existen tratamientos que se dirijan directamente a corregir la neuropatía óptica en el glaucoma.

El único factor de riesgo potencialmente modificable es la reducción de la presión intraocular. Existen diferentes estudios clínicos que determinan que disminuyendo la presión intraocular se consigue retrasar el daño al nervio óptico. Esto se logra mediante procedimientos quirúrgicos o farmacoterapia, siendo la farmacoterapia el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos. (1, 6)

Los fármacos disponibles tienen diferentes mecanismos de acción, entre los que se encuentran aquellos que suprimen la producción acuosa, los que facilitan la salida del humor acuoso y los que disminuyen el volumen vítreo.

Es importante considerar los inconvenientes y las complicaciones posibles del tratamiento.

Para comprender cómo funcionan los fármacos que disminuyen la presión ocular, es necesario conocer la anatomía de la innervación del ojo y entender la fisiología del humor acuoso y la patología del glaucoma, asimismo es fundamental conocer el mecanismo de acción de la terapia empleada.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud el glaucoma se ubica dentro de las primeras tres causas de ceguera a nivel mundial.

Dentro de los casos de ceguera en México, el glaucoma se encuentra en tercer lugar, precedido de la retinopatía diabética y la catarata. (2) Apéndices-Figura 1.

La prevalencia estimada del glaucoma primario de ángulo abierto varía ampliamente en las muestras poblacionales; en Estados Unidos ocurre en 0.4 a 0.7% de las personas mayores de 40 años de edad, y de 2 a 3% de los individuos de más de 70 años de edad, en Barbados se sitúa en 7% de las personas mayores de 40 años de edad. La prevalencia en la población negra es de tres a cuatro veces mayor, con mayor riesgo a tener ceguera por esta causa. La incidencia aumenta significativamente con la edad.

Además existe una fuerte tendencia familiar, es por esto que los familiares de los individuos afectados deben someterse a pruebas regulares de detección. (7,8)

Factores de Riesgo

El glaucoma de ángulo abierto es una enfermedad multifactorial, que tiene un impacto devastador en la calidad de vida del paciente, por lo que se convertido en un problema de salud pública, en el cual; se deben de identificar los factores de riesgo para su desarrollo con el objetivo de disminuir el número de pacientes con las formas graves incapacitantes de la enfermedad.

Presión Intraocular

La presión intraocular es la presión que ejerce el humor acuoso sobre el ojo, ésta presión depende de la velocidad de producción del humor acuoso y la resistencia de salida del humor acuoso del ojo.

El valor de la presión ocular es de 10 a 21 mmHg, el valor medio es de 16 mmHg.

Son tres los factores determinan la presión intraocular:

- La velocidad de producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar
- La resistencia de drenaje del humor acuoso a través del sistema malla trabecular- canal de Schlemm.
- El nivel de la presión venosa episcleral. Determina el mínimo nivel de presión intraocular.

Para los individuos con presión intraocular entre 20 mmHg y 23 mmHg el riesgo de desarrollar glaucoma es cuatro veces mayor que para los individuos con presión intraocular debajo de 16 mmHg. Para los individuos con presión intraocular mayor de 24 mmHg el riesgo es de 10 veces superior, este riesgo aumenta a más de 40 veces cuando la presión intraocular es mayor a 30 mmHg. (9)

Grosor Central Corneal

Uno de los principales objetivos en el manejo del glaucoma es lograr la meta calculada de presión intraocular, en la cual disminuya el daño al nervio óptico.

El grosor central corneal disminuido es un factor de riesgo importante para el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto. El papel en la progresión de la enfermedad es poco claro. (5) Se han asociado anomalías del colágeno, del estroma y de la lámina cribosa con córneas delgadas, y esto puede predisponer a desarrollar glaucoma.

Estudios realizados en pacientes sospechosos de padecer glaucoma de ángulo abierto; reportan que el espesor central de la córnea menor a 555 μm es un factor predictivo para desarrollo de glaucoma. (10)

La correlación inversa que hay entre el grosor central de la córnea y el grado de daño al campo visual se debe considerar en la estrategia terapéutica elegida para los pacientes con glaucoma primario de ángulo agudo, por lo que la medición del grosor central de la córnea es un factor esencial en la evaluación del paciente con glaucoma. (11)

Etnia

Existe fuerte evidencia que los individuos de raza negra con ascendencia Africana tienen mayor riesgo de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto, siendo de hasta tres veces más, comparado con aquellos individuos de ascendencia caucásica. (9)

Historia Familiar

El haber tenido un familiar con glaucoma primario de ángulo abierto aumenta el riesgo de 3 a 6 veces más para padecer dicha patología que la población general. (5,9)

La asociación que tienen los individuos familiares los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto a desarrollar la enfermedad es fuerte y ocurre principalmente entre hermanos. (12)

Edad Avanzada

La edad avanzada es un factor de riesgo significativo para desarrollar glaucoma de ángulo abierto. La prevalencia es 10 veces mayor que en personas en la quinta

década de vida, siendo ésta del 0.3% en sujetos de 40 años de edad, y de 3.3% en personas de 70 años de edad . Los individuos mayores de 80 años son 17 veces más propensos de padecer glaucoma de ángulo abierto que los individuos menores de 50 años. (9)

Hipertensión Arterial

La evidencia sobre el riesgo de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con hipertensión arterial es incierta. Existe una relación compleja entre ambas patologías, debido a las características propias del paciente como la edad y duración de la enfermedad cardiovascular. (9)

Se ha asociado el uso de bloqueadores de canales de calcio y los bloqueadores alfa adrenérgicos y el desarrollo de glaucoma. (13)

Miopía

Diferentes estudios han reportado que la prevalencia de glaucoma de ángulo abierto es de 2 a 5 veces más entre los pacientes con miopía. Lo cual puede deberse a la mayor longitud axial del ojo miope.

Marcua, Vries, Junoy y Jansonius estudiaron pacientes con miopía, dividiéndolos en pacientes con miopía mayor con más de -3 dioptrías y pacientes con miopía menor con menos de -3 dioptrías, y compararon la asociación que existía con el desarrollo de glaucoma en los pacientes con miopía y los pacientes con miopía mayor; quienes tuvieron un odds ratio de 1.65 (1.26-2.17) y con miopía menor de 2.46 (1.93-3.15), con intervalo de confianza del 95%. (14)

Presión de Perfusión Ocular

La presión de perfusión ocular se define como la diferencia entre la presión arterial sistémica y la presión intraocular.

Diversos estudios poblacionales han determinado que la presión de perfusión ocular está fuertemente asociada con incremento en la prevalencia y el desarrollo de glaucoma.

Cuando hay una presión de perfusión baja puede disminuir el flujo sanguíneo ocular, sin embargo; diferentes mecanismos de regulación compensan y mantienen el flujo sanguíneo para mantener la adecuada perfusión.

En el estudio desarrollado por Tielsch et. Al, se ha observado que los pacientes con presiones de perfusión ocular disminuidas pueden desarrollar glaucoma de ángulo abierto. Asimismo se ha observado que el tratamiento con antihipertensivos sistémicos pudieran empeorar los defectos del campo visual, por la disminución resultante en la presión sanguínea que asimismo disminuye la presión de perfusión ocular. (15,16)

Los resultados del estudio realizado por Zheng et al. Con pacientes de etnia asiática, indican que la presión de perfusión ocular diastólica no está asociada al glaucoma de ángulo abierto. (17)

Sin embargo en el estudio de Encuestas Oculares de Baltimore se encontró que aquellos pacientes con presión de perfusión ocular menor de 30 mmHg tienen 6 veces más riesgo de desarrollar glaucoma que aquellos que presentan presiones de perfusión ocular mayor de 50 mmHg. (15, 16)

Se encuentra evidencia dudosa sobre la asociación de los cambios en la retina y nervio óptico relacionados con la diabetes mellitus y el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto. Es por esto que se requieren más estudios para esclarecer la existencia de esta asociación. (18)

La asociación del tabaquismo y padecer migraña, con el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto aún no se encuentra bien establecida. (1,5,9)

Anne L.Coleman y Stefano Miglior (2008) identificaron y compararon tres diferentes estudios longitudinales basados en la población sana, donde se analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto.

Apéndices-Tabla 1

FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO

Los mecanismos implicados en el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto involucran el drenaje insuficiente a través de la malla trabecular lo cual condiciona a tener aumento de la presión intraocular.

Uno de los principales objetivos en el tratamiento actual es disminuir la secreción de humor acuoso con el fin de disminuir la presión ocular.

Humor acuoso se produce en las células epiteliales no pigmentadas del cuerpo ciliar.

La formación del humor acuoso es cíclica, aumentando por la mañana entre las 8 a las 12 horas, y disminuye en situaciones de hipoxia, hipotermia y durante el sueño.

De su sitio de producción en el cuerpo ciliar, pasa a través de la pupila hacia la cámara anterior y posteriormente a la red trabecular en el ángulo de la cámara anterior.

La malla trabecular está constituida por haces de colágeno y tejido elásticas cuales forman un filtro con poros de tamaño decreciente al acercarse al canal de Schlemm. Las células endoteliales de esta malla se remodelan constantemente, manteniendo su estructura porosa y previniendo que detritos celulares obstruyan el flujo y facilitan el flujo de salida del humor acuoso.

El flujo del Humor acuoso fuera del ojo ocurre mediante dos formas:

- Principalmente atravesando la malla trabecular. La contracción del músculo ciliar en su inserción al interior de la red trabecular aumenta el tamaño de los poros de la red trabecular y con ello la velocidad del drenaje del humor acuoso. Éste flujo a través del conducto de Schlemm depende de la formación cíclica de conductos trans-celulares en el recubrimiento

endotelial. Posteriormente el humor acuoso se dirige a través del canal de Schlemm hacia el sistema venoso. Apéndices-Figura 2.

- El flujo uveoesclerótico ocurre cuando el humor acuoso sale del ojo a nivel de la raíz del iris, entre los fascículos del musculo ciliar, a través de los espacios subcoroideos y de la esclera.

La resistencia principal al flujo de salida del humor acuoso a la cámara anterior es el recubrimiento endotelial del conducto de Schlemm y las porciones adyacentes de la red trabecular, más que el sistema colector venoso, pero la presión de la red venosa episclerótica determina el nivel mínimo de la presión intraocular, meta que puede alcanzarse con terapéutica médica.

La secreción del humor acuoso es independiente al nivel de presión intraocular, por lo que su producción continúa durante el glaucoma.

Generalmente el incremento de la presión intraocular se debe al aumento de la resistencia que el humor acuoso ejerce sobre la pared ocular y el consecuente desarrollo de glaucoma. (1, 7, 8)

Regulación Neurohumoral de la Presión Ocular

Como ya se comentó, la presión intraocular varía de forma nictameral.

El aumento de la presión ocular, en forma fisiológica produce cambios en los niveles de glucosa y de ácido ascórbico contenidos en el humor acuoso.

Estos cambios se traducen en variaciones de la osmolaridad que se detectan por la vía aferente a través del nervio óptico, dicha información se integra en el diencéfalo, el cual origina una respuesta que se transmite por la vía humoral a través de neuronas adenohipofisarias en la sangre y por vía nerviosa a través del sistema nervioso autónomo.

El sistema nervioso simpático actúa en la formación del humor acuoso actuando a nivel de los procesos ciliares. Apéndices-Figura 3.

En el estroma de los procesos ciliares existen terminaciones neuronales del sistema nervioso simpático. En estas terminaciones el neurotransmisor es la noradrenalina y se libera en condiciones normales por estímulo nervioso central.

La noradrenalina actúa sobre los receptores específicos alfa (α) y beta (β) pre y post-sinápticos que se localizan sobre las membranas celulares de la terminación nerviosa de la célula epitelial no pigmentada.

Los Receptores post-sinápticos α_1 al ser estimulados por la noradrenalina activan las proteínas citoplasmáticas que permiten la entrada de calcio en la célula a través de los canales de Calcio. Esto provoca cambios electroquímicos que dan lugar al *aumento de la formación del humor acuoso*.

Los receptores post-sinápticos β se activan por la noradrenalina y estimulan la adenilciclase, con lo que aumenta el adenosin monofosfato cíclico y consecuentemente *disminuye la formación del humor acuoso*.

Los Receptores pre-sinápticos regulan la liberación de noradrenalina. Los α_2 inhiben la liberación de noradrenalina, y los receptores pre-sinápticos β la estimulan.

Es importante tener en cuenta que el mecanismo de regulación de la presión intraocular es un mecanismo de autorregulación.

A concentraciones bajas de noradrenalina se estimulan los receptores β pre y post-sinápticos porque éstos son más sensibles y tienen una mayor afinidad, mientras que a altas concentraciones se estimulan los receptores α_1 y α_2 .

La estimulación de los receptores β da lugar a la disminución de la presión intraocular actuando en el receptor post-sináptico y a su vez, al actuar en el pre-sináptico aumenta la secreción de adrenalina. Ésta, al estimular los receptores α_2

pre-sinápticos provoca la disminución de la noradrenalina y, al actuar en el post-sináptico, aumenta la presión intraocular.

Las células endoteliales de la maya trabecular (aunque no existen terminaciones nerviosas) se activan con la noradrenalina circulante, disminuyendo la resistencia al flujo del humor acuoso.

Los receptores β_2 , que se encuentran ubicados en las células endoteliales trabeculares, al ser estimulados disminuyen el tamaño de las células, aumentan el espacio intercelular disminuyendo el tamaño de los poros de la pared interna del conducto de Schlemm facilitando la salida del humor acuoso. Apéndices- Figura 4.

A nivel del músculo ciliar se encuentran los receptores muscarínicos y los receptores β , los cuales permiten la salida del humor acuoso al contraer las fibras longitudinales del musculo ciliar, aumentando los espacios intertrabecuales.

(19)

FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El glaucoma primario de ángulo abierto es una enfermedad degenerativa irreversible y crónica que causa daño funcional y estructural del nervio óptico, el mecanismo implicado es poco claro.

El daño al nervio óptico ocurre de meses a años, a diferencia de otras enfermedades, el glaucoma sólo afecta las células ganglionares retinianas, con pérdida más rápida de los axones que pasan por la porción superior e inferior del disco óptico (fibras no mielinizadas). La pérdida funcional de la vista nunca es reversible.

Diferentes factores genéticos juegan un papel importante en la morbilidad del glaucoma primario de ángulo abierto. Se ha observado una fuerte asociación entre el desarrollo de ésta enfermedad de los familiares afectados. Numerosos loci cromosomales y asociaciones genéticas han sido reportados en los diferentes tipos de glaucoma. Los diferentes factores genéticos juegan un papel en una compleja interacción con factores ambientales.

Las variaciones genéticas descubiertas que predisponen al glaucoma primario de ángulo abierto contribuyen, en conjunto al desarrollo del 5% de todos los los casos de glaucoma de ángulo abierto; por lo que el papel del 95% de la contribución genética restante, aún no se conoce.

La mutación en el cromosoma 1 del gen del glaucoma de ángulo abierto (GLC1A) es la causante de determinados casos de glaucoma. Se han identificado 3 genes en este loci que predisponen al desarrollo de glaucoma: El gen de la Optineurina (OPTN), el gen de la miocilina (MYOC) y el gen WDR36. (20)

El gen de la miocilina MYOC, inicia una cascada de eventos en la que se codifica una proteína conocida como miocilina, la cual se acumula en el interior de las células del endotelio trabecular y causan la pérdida de su función. Dichas

mutaciones se encuentran en 4% de glaucoma primario de ángulo abierto de inicio en la vida adulta y en más del 10% de la forma con inicio juvenil. (1)

El gen de la optineurina conocido como FIP-2 inhibe la citolisis inducida por el TNF alfa, asimismo posiblemente protege a las células del estrés oxidativo.

La proteína defectuosa producida por el gen de la optineurina mutado podría causar neuropatía del nervio óptico, al causar susceptibilidad en las células ganglionares retinianas a la citolisis y el estrés oxidativo, a pesar de tener cifras de presión intraocular normal. (20)

Como ya se expuso; los individuos con cifras de presión intraocular elevadas tienen mayor riesgo de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto; sin embargo éste se puede desarrollar con cifras de tensión intraocular en valores normales.

Se ha observado que el daño a los axones del nervio óptico no es consecuencia directa de la elevada presión intraocular, pero se han asociado factores derivados a la presión intraocular elevada; como el estrés generado en la esclera y a la papila óptica por la interacción entre la presión y el flujo sanguíneo de perfusión. (18)

La principal característica patológica de éste padecimiento es un proceso degenerativo en la red trabecular, que incluye depósito de material extracelular dentro de la red trabecular, como en aquellos pacientes con mutaciones en el gen de la miocilina. Asimismo probablemente se puede atribuir a la pérdida parcial de la celularidad y alteraciones en su arquitectura. Esto difiere del proceso de envejecimiento, en el que no se encuentra incrementada la resistencia de flujo del humor acuoso.

La consecuencia de esto es la disminución en la habilidad de la malla trabecular para drenar el humor acuoso, con lo que se incrementa la presión intraocular. No hay cambios en la producción del humor acuoso, por lo que la elevación de la presión intraocular resulta de la disminución de flujo de salida a través de la red trabecular. (1,8)

El principal mecanismo de la pérdida visual en el glaucoma es la lesión y pérdida de las células ganglionares retinianas.

Además de esto; los pacientes con glaucoma progresivo tienen una disminución de las velocidades de flujo sanguíneo en las arterias ciliares posteriores y las arterias centrales retinianas, comparado con pacientes con glaucoma estable o pacientes sin glaucoma.(5) Si la perfusión sanguínea de la papila óptica se encuentra constantemente disminuida; la hipoxia tisular puede conducir a la formación y acumulación de especies reactivas de oxígeno en la retina, y esta acumulación causar disfunción y estrés celular. (1) Apéndices-Figura 5.

Se puede distinguir de otras formas de neuropatía óptica por la apariencia característica de la papila óptica, mostrándose deprimida.

La papila óptica está formada por axones que se proyectan de las células ganglionares retinianas, que se dirigen hacia el cerebro a través de la lámina cribosa. La lámina cribosa separa los axones no mielinizados de células ganglionares retinianas, de los axones mielinizados de dichas células, que se dirigen hacia el quiasma óptico.

La papila óptica también contiene la vasculatura retiniana (arteria y vena central de la retina) y elementos de la glía: astrocitos y oligodendrocitos únicamente en la región pos laminar por ser la región con axones mielinizados.

Las alteraciones del tejido conectivo en el disco óptico causan la excavación característica en la papila óptica. Esto es el reflejo de los mecanismos de la enfermedad.

Disminución del Transporte Axonal

Son varios los efectos en el nervio óptico, que conducen a la lesión en los axones, sobreviniendo bloqueo anterógrado y retrógrado del flujo intraxonar. Estos efectos guardan una relación estrecha con la elevada presión intraocular.

Las células ganglionares retinianas dependen de distintas moléculas neurotróficas como el factor neurotrófico derivado del cerebro. Las moléculas neurotróficas son una familia de proteínas responsables del crecimiento y supervivencia de las neuronas. Cuando en el glaucoma existe una interrupción del flujo axonal, disminuye la concentración de moléculas neurotróficas. (1,18)

En estudios experimentales en ratas con presión intraocular elevada se observó que las inyecciones intravítreas del factor neurotrófico derivado del cerebro incrementaban la supervivencia de células ganglionares retinianas, comparado con los ojos que no recibían dichas inyecciones. Resultados similares se observaron en experimentos con ratas donde se utilizaban vectores virales para mantener la síntesis del factor neurotrófico derivado del endotelio. (21)

Si los mecanismos de supervivencia fracasan, las células ganglionares retinianas comienzan a sufrir apoptosis por la carencia de los factores neurotróficos, con la pérdida temprana de los axones agrupados en el disco óptico.

Estrés Celular Oxidativo

Conforme las células ganglionares retinianas sufren apoptosis; lípidos y proteínas que han sufrido modificaciones oxidativas se acumulan en la papila óptica.

Las células ganglionares retinianas son especialmente sensibles al estrés causado por la actividad metabólica elevada del tejido retiniano. Los radicales libres interfieren con constituyentes celulares y conducen a la alteración de proteínas,

peroxidación de lípidos y destrucción del ácido nucleico, lo cual resulta en la muerte celular.

Los tejidos oculares tienen mecanismos antioxidantes eficientes que incluyen el glutatión reducido, el ácido ascórbico y el sistema catalasa-dismutasa, sin embargo si los mecanismos dañinos continúan, se perpetúa al daño celular y la célula sufrirá apoptosis. (22)

En modelos animales se ha observado que el aumento en la presión intraocular causa cambios en la expresión de genes de la retina. Estos cambios incluyen incremento de los marcadores de hipoxia y activación de células de la glía.

La activación de células de la glía resulta en daño neuronal debido a la liberación de citosinas, especies reactivas de oxígeno y liberación de óxido nítrico. (18)

Factor de Necrosis Tumoral Alfa

El factor de necrosis tumoral alfa es una citosina pro-inflamatoria que cuando se liga a su receptor induce apoptosis.

Mediante diversos estudios han demostrado que el factor de necrosis tumoral alfa es sintetizado por los astrocitos activados en respuesta a elevadas presiones hidrostáticas, y que su receptor se encuentra presente en células ganglionares retinianas. (21)

Esto sugiere que el factor de necrosis tumoral alfa es un posible mediador de daño de las células ganglionares retinianas cuando la presión intraocular se encuentra elevada.

Óxido Nítrico

Al parecer, las células gliales liberan grandes cantidades de óxido nítrico (NO). Estudios en ratas con glaucoma inducido, han reportado aumento de moléculas de óxido nítrico a nivel papilar, y la disminución del daño de las células ganglionares retinianas con la disminución de dichas moléculas. (18)

La modulación del estrés celular juega un papel importante en la degeneración neuronal, y su modulación podrá ser una nueva estrategia de neuroprotección del daño retiniano en el glaucoma.

Excitotoxicidad inducida por el Glutamato

La excitotoxicidad es el mecanismo por el cual hay lesión y muerte de las neuronas por activación de los receptores excitatorios. Este mecanismo se ha implicado en casi todas las enfermedades neurodegenerativas.

El aminoácido glutamato es un neurotransmisor en el sistema nervioso central y el principal neurotransmisor excitatorio en la retina, actúa mediante diferentes receptores postsinápticos. Es liberado por las células pre sinápticas y células Mullerianas.

Si son liberadas cantidades excesivas de glutamato o la eliminación es insuficiente; puede ocurrir muerte celular, debido a que las concentraciones elevadas de glutamato son tóxicas para las neuronas. (21)

El daño neuronal por excitotoxicidad involucra una serie de eventos causados por la activación persistente de los receptores de glutamato. La hipersensibilidad neuronal al glutamato puede ocurrir bajo ciertas condiciones y es por esta razón que los elevados niveles de glutamato no son necesariamente requeridos para inducir daño neuronal.

Aún no se ha esclarecido si la excitotoxicidad por glutamato es la respuesta inicial a la presión intraocular elevada y la isquemia, o secundaria a la liberación del glutamato de las células moribundas. (22) Apéndices-Figura 6.

Se han reportado concentraciones elevadas de glutamato en glaucoma en primates y en humanos con glaucoma.

Disfunción Mitocondrial

Las mitocondrias se encuentran distribuidas ampliamente alrededor de la papila óptica, esto es debido a la alta demanda de ATP para que se lleve a cabo la conducción eléctrica en dicho sitio, asimismo es el principal sitio donde existe daño axonal en el glaucoma.

En el glaucoma se ha observado que los cambios mitocondriales relacionados con la edad aumentan la vulnerabilidad de las células ganglionares retinianas a la acción de agentes deletéreos como el estrés generado por los radicales libres, la excitotoxicidad, el aumento de la presión intraocular, entre otros. (23)

Se ha demostrado que la exposición de las células ganglionares retinianas a presiones hidrostáticas elevadas por 3 días induce la disfunción mitocondrial.

La degeneración axonal está asociada al incremento del calcio intraaxonal e intracelular con la consecuente desfosforilación de las proteínas de unión de la membrana mitocondrial, aumentando su permeabilidad, la liberación del citocromo C y la muerte neuronal. (22)

Anormalidades en la respuesta inmune

Se han realizado diferentes estudios que apuntan que el sistema inmune pudiese jugar un importante rol en la patogénesis del glaucoma.

Se ha demostrado la presencia de anticuerpos autoinmunes contra antígenos retinianos en la ora serrata de los pacientes con glaucoma.

Así mismo, los anticuerpos dirigidos contra los proteoglicanos de las estructuras de soporte debilitan la matriz extracelular que da soporte a la lámina cribosa y pueden inducir al aumento de la excavación papilar. Estos proteoglicanos también se encuentran presentes en la pared de los vasos sanguíneos, contribuyendo a las

hemorragias en astilla (dato clínico de glaucoma) o fallos en la autorregulación del flujo sanguíneo en el glaucoma.

Para mayor comprensión de los mecanismos apoptóticos implicados en el glaucoma primario de ángulo abierto, se recomienda revisar las Figuras 5 y 6 en el apéndice de este trabajo.

Endotelina-1

La endotelina 1 (ET) es un péptido vasoconstrictor de larga duración en el sistema nervioso central y ejerce su acción en la retina, disminuyendo su flujo sanguíneo.

Existen dos distintos receptores que regulan los efectos de la endotelina: el receptor de la endotelina A y el receptor de la endotelina B. Estos efectos se encuentran expresados en varios tejidos del ojo, el receptor de la endotelina tipo A se encuentra principalmente en los vasos coroidales y la retina, su activación produce vasoconstricción sostenida de las células del músculo liso vascular. El receptor de la endotelina tipo B se encuentra en las células neuronales y células gliales de la retina y papila óptica, en estos sitios permite la liberación de óxido nítrico con la subsecuente vasodilatación. (24)

Se ha propuesto la activación de los receptores de la endotelina; como mecanismo de degeneración ganglionar retiniana, causando isquemia y apoptosis.

Debido a que el mecanismo mediante el cual la endotelina-1 induce a la degeneración neuronal es principalmente mediante vasoconstricción, la glía activada también puede inducir dichos fenómenos.

La inyección intravítrea produce fosforilación de cinasas de células gliales así como señales extracelulares de metaloproteasas e inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz. Cambios relacionados con remodelación,

astrogliosis. En cultivos de neuronas, la endotelina se ha implicado en la liberación de óxido nítrico y peróxido. (25)

El aumento de la presión intraocular incrementa la expresión de los receptores de endotelina tipo B en las células ganglionares retinianas.

Diferentes tipos de estrés inducen la activación de los receptores de endotelina en el nervio óptico y la retina con la subsecuente degeneración y apoptosis de las células ganglionares retinianas. En estudios donde se lesiona el nervio óptico por aplastamiento, se ha observado apoptosis de las células ganglionares retinianas, con la expresión de los receptores de endotelina tipo A y tipo B en el nervio óptico, además del aumento consecutivo de endotelina 1. Dichos mecanismos comparten características similares a las observadas en ojos glaucomatosos. Además que la inhibición de los receptores de la endotelina atenúan el evento de neuroinflamación, lo cual indica la degeneración celular mediante la activación del receptor de endotelina tipo B. (26)

Resultados del estudio realizado por Masahiro Tonari et al. Sugieren que las células de la microglia y los macrófagos que son reclutados en el sitio de lesión neuronal por aplastamiento, secretan endotelina-1, que activa células para la secreción de moléculas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, y el óxido nítrico, con la subsecuente muerte de las células ganglionares retinianas. (26)

Además de esto, Rita Rosenthal y Michael Fromm proponen que la endotelina-1 causa incremento de la presión intraocular probablemente secundario a la contracción de la malla trabecular, e induce vasoconstricción que lleva a la disminución del flujo sanguíneo ocular, lo que lleva a la degeneración de las células ganglionares retinianas. (25) Apéndices-Figura 7.

La importancia de estos descubrimientos radica en la posibilidad de crear medicamentos para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto, que antagonicen la acción de la endotelina 1 en sus específicos receptores.

Degeneración secundaria de las Células Ganglionares Retinianas

La degeneración secundaria de las células ganglionares retinianas es debida a los cambios bioquímicos secundarios. Varios mecanismos se han propuesto para explicar la degeneración secundaria; entre ellos encontramos las alteraciones en la concentración de iones extracelulares, la liberación de radicales libres y los niveles elevados del glutamato. Todos estos eventos explicarían la apoptosis en cascada de las células ganglionares retinianas. (24)

Cambios Estructurales.

La excavación de la papilla resulta de la pérdida de tejido preliminar y la consecuente deformación de la lámina cribosa. Apéndices-Figura 8-A.

La proliferación de las células de la microglia conduce a la producción de agentes pro-inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa) que daña los axones de células ganglionares retinianas a nivel de la lámina cribosa. Apéndices-Figuras 8 B y C.

Subsecuentemente la copa se vuelve más profunda y grande. Las consecuencias biomecánicas de estos cambios involucran la integridad de los axones de las células ganglionares. Esto sucede en fases del glaucoma avanzado.

Posteriormente sobreviene la apoptosis, que es un proceso neuroinflamatorio que resulta en la pérdida de la mayoría de las células ganglionares retinianas y sus axones. Apéndices-Figura 8-D.

Los cambios morfológicos se acompañan de cambios en la composición de la matriz extracelular papilar, con el incremento de la síntesis de colágeno IV,

proteoglicanos, moléculas de adhesión, metaloproteasas y pérdida de las uniones comunicantes.

Esto se acompaña de la activación de atrociitos con las consecuencias patológicas ya comentadas. (1)

GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO INDUCIDO POR FÁRMACOS

Glaucoma Inducido por Esteroides

El glaucoma inducido por los esteroides es una forma de glaucoma de ángulo abierto que ocurre como efecto adverso de la terapia con cortico esteroides, generalmente de uso oftálmico, sin embargo; puede ocurrir cuando se administra oralmente, intravenoso, tópicamente o inhalado, sin embargo con menor frecuencia.

Suele suceder a menudo en niños, aunque su incidencia exacta se desconoce.

No hay predisposición en ambos sexos o racial.

De la población en general aproximadamente del 5 al 6% desarrollara aumento importante de la presión intraocular después de 4 a 6 semanas del tratamiento con esteroides oftálmicos. Se considera que estos individuos desarrollarán glaucoma cuando se administren esteroides con diferentes vías de administración.

Aproximadamente un tercio de los individuos que usan esteroides oftálmicos tendrán elevaciones moderadas de la presión intraocular.

Las personas en riesgo de tener presiones intraoculares elevadas con su administración son aquellas con glaucoma primario de ángulo abierto, pacientes con historial familiar de glaucoma de ángulo abierto, con miopía elevada, con síndrome de pigmentación dispersa e hipercortisolismo.

El mecanismo de acción que se cree por el cual se eleva la presión intraocular con su uso es debido a la disminución del flujo del humor acuoso. Esto se explica debido a que hay acumulación de glicosaminoglucanos polimerizados en las células en la malla trabecular. El principal hallazgo en las membranas de los pacientes con glaucoma inducido por esteroides es la acumulación de material de tipo membranoso positivo para el colágeno tipo IV.

Otro mecanismo implicado es la inhibición de fagocitosis en la malla trabecular; inducida por esteroides y la disminución de la síntesis de prostaglandinas por los cortico esteroides; lo cual impide el flujo del humor acuoso.

El aumento de la presión intraocular en el glaucoma inducido por esteroides es gradual y ocurre pocas semanas después de haber iniciado la terapia.

La mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos.

La presión intraocular disminuye espontáneamente en algunas semana a meses sin discontinuar el tratamiento. En algunos casos este aumento permanece, por lo que se recomienda suspender el tratamiento esteroide y administrar fármacos anti glaucomatosos.

Se recomienda el monitoreo de los pacientes en tratamiento con esteroides y que tienen predisposición a desarrollar aumento de la presión intraocular por este tipo de fármacos. (48)

Glaucoma Inducido por Fármacos no Esteroideos

La presión intraocular suele aumentar con la administración de varios fármacos de uso sistémico.

La mayoría de los casos reportados de aumento de la presión intraocular son debidos al cierre del ángulo iridocorneal, sin embargo; también existen casos de glaucoma de ángulo abierto inducido por fármacos de uso local o sistémico.

Si este aumento de la presión intraocular no es tratado puede evolucionar hacia la pérdida de la visión.

El aceite de silicona es utilizado en las cirugías oculares como la vitrectomía por desprendimiento de la retina. Sin embargo una de las complicaciones de su uso es el aumento de la presión intraocular moderada o grave. Esto sucede en el postoperatorio inmediato o de manera tardía.

La presencia de aceite de silicona en la cámara anterior, induce a inflamación crónica y fibrosis de la malla trabecular. El tratamiento es a base de farmacoterapia, cirugía para la remoción del aceite de silicona.

El docetaxel y el plactaxel pertenecen a la generación de fármacos anticancerígenos utilizados en el tratamiento principalmente de cáncer en estadios avanzados.

Existe un reporte de una paciente con cáncer de mama y metástasis ósea que desarrollo elevaciones de la presión intraocular con pérdida de la visión posterior del quinto ciclo de docetaxel con prednisona. La paciente presentaba cifras de presión intraocular de 44 mmHg sin cambios de tipo glaucomatoso en la papila óptica.

El mecanismo de esta elevación de la presión intraocular no está bien establecido sin embargo se cree que la retención de fluidos pudiera ser una posibilidad, asimismo la elevación de la presión intraocular debido al uso de esteroides tampoco se descarta.

El mesilato de Imatinib es un inhibidor selectivo de la enzima tirosina quinasa expresada en células cancerosas y se utiliza como terapia en pacientes con leucemia y tumores el estroma gastrointestinal.

Se han reportados casos de pacientes en tratamiento con imatinib que desarrollan aumento de la presión intraocular.

Es bien conocido que algunos fármacos utilizados en anestesia como la succinilcolina y la ketamina pueden elevar la presión intraocular de manera temporal. Esto se cree que es debido al incremento del tono muscular extra ocular. Dicha elevación no tiene efectos adversos en pacientes sin ruptura del globo ocular y cede espontáneamente.

De forma preventiva se deben de evitar los fármacos que eleven la presión intraocular en pacientes con predisposición a glaucoma de ángulo abierto. (49)

DIAGNÓSTICO

La edad media de diagnóstico es durante la séptima década de vida, y la frecuencia aumenta con la edad.

Durante los primeros estadios de la enfermedad ocurre pérdida de la visión central, sin embargo aquellos individuos que no reciben tratamiento pueden desarrollar ceguera bilateral.

Generalmente el glaucoma primario de ángulo abierto es subdiagnosticado en 9 de cada 10 pacientes afectados en el mundo y no es diagnosticado en un 50% de los afectados en países desarrollados. (18)

Debido a que es una enfermedad con sintomatología inespecífica, generalmente el diagnóstico se realiza cuando la enfermedad ha causado daños incapacitantes.

Generalmente es una enfermedad es lenta y progresiva, los pacientes pueden presentar cefalea, fosfenos, disminución de la visión, visión nublada, lagrimeo, irritación o sensación de cuerpo extraño. (9)

El ritmo de progresión de los defectos en el campo visual varía entre cada paciente, y se asocia al tratamiento recibido.

Después de 20 años del diagnóstico inicial de glaucoma de ángulo abierto, se estima que 27% de los pacientes tendrán ceguera en un ojo y 9% desarrollaran ceguera en ambos ojos. (27)

La mayoría de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto se presentan asintomáticos con cifras de presión intraocular arriba de 21 mmHg, sin embargo la presión intraocular no es un criterio diagnóstico, ya que en pacientes con cifras de presión intraocular menores de 21 mmHg y con datos clínicos o defectos visuales compatibles con glaucoma de ángulo cerrado se realiza el diagnóstico.

Es por esto que la evaluación clínica del fondo de ojo es uno de los pilares fundamentales para realizar el diagnóstico y poder valorar la progresión de la enfermedad.

El examen de la papila óptica es de suma importancia, ya que la apariencia del nervio óptico es fundamental tanto para el diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto, así como para valorar la progresión de la enfermedad.

La copa óptica es una depresión central que ocupa aproximadamente 30 a 40% de la superficie papilar.

Se debe hacer un análisis del tamaño del disco óptico. El cociente copa disco es la relación que tiene la papila con respecto al tamaño del disco óptico y es una herramienta útil para valorar la integridad del nervio óptico. (28)

Los individuos saludables generalmente tienen tamaños similares de las copas ópticas en ambos ojos, cuando existe asimetría entre las copas es porque existe una diferencia en el tamaño de la papila óptica. La presencia de asimetría del tamaño de las copas ópticas es indicativo de glaucoma; esto se puede explicar porque en un individuo con glaucoma primario de ángulo abierto; la patología no ocurre linealmente en ambos ojos.

Remo y Medeiros establecieron un corte de valor de la asimetría de la copa en 0.2 como máximo entre las dos copas. Se estableció que puede tomarse como criterio único de diagnóstico con sensibilidad del 24% y especificidad del 94%. Sin embargo se recomienda que en presencia de asimetría del tamaño de la copa entre los dos ojos incremente la sospecha de glaucoma. (29)

La elongación vertical de la copa es una característica de la neuropatía glaucomatosa, y el aumento en la relación copa-disco es un indicador que el anillo neurorretiniano se ha perdido.

Varios estudios han determinado los valores de la relación copa disco; un valor de la relación copa/disco vertical de 0.7 se ha usado como punto de referencia y sólo ocurre en el 2.5 % de la población.

No se debe de usar como medición única en pacientes con glaucoma, debido a las variaciones poblacionales existentes.

Una papila grande debe de tener un disco óptico grande, aunque puede haber asimetría de la copa óptica. El daño glaucomatoso puede presentarse con una papila óptica pequeña y escasa excavación.

Cuando se evalúa el anillo neuroretiniano; la porción inferior del anillo neuroretiniano debe ser la más gruesa, seguido por la porción superior, la nasal y finalmente la temporal.

La pérdida del anillo neuroretiniano ocurre durante todos los estadios, sin embargo se aprecia mejor en estadios avanzados de la enfermedad.

La capa de fibra neuroretinianas pueden ser visualizadas a la examinación con la lámpara de hendidura, aunque la pérdida de las fibras nerviosas no es patognomónica del glaucoma primario de ángulo abierto, es sugerente del daño por dicha patología. También puede ser visualizada por tomografía de coherencia óptica, la cual mide el adelgazamiento de la retina.

Los defectos localizados de la capa de fibras nerviosas pueden aparecer como los principales signos de daño secundario a glaucoma. (28)

Puede haber vasos “en bayoneta” como resultado de la excavación de la papila óptica, los vasos se deforman cuando pasan el margen de la copa.

La pérdida del tejido neural también expone a la lámina cribosa, permitiendo la visualización de sus poros en estadios avanzados de la enfermedad. Se aprecian con más frecuencia en la región temporal inferior y superior.

Estos poros no se aprecian en todas las papilas glaucomatosas y en caso de apreciarse; no son patognomónicos de la enfermedad.

Asimismo se puede observar atrofia peripapilar y estrías en la lámina cribosa por abombamiento posterior. (29)

Las hemorragias en el disco óptico o alrededor del disco óptico pueden observarse “en astilla” o “forma de flama”.

En algunos casos se ha mostrado que preceden de semanas a meses de los cambios estructurales de las fibras del nervio óptico.

Asimismo se ha demostrado que predicen la progresión en un 23% de los casos. Sin embargo al disminuir la presión intraocular la prevalencia de las hemorragias

no disminuyen. Es por esto que se sugiere que las hemorragias del nervio óptico no son dependientes a los valores elevados de presión intraocular.

Es por esto que los hallazgos de hemorragias papilares deben interpretarse junto con los demás hallazgos. (30)

Greenfiels propuso los siguientes criterios, se aplican cuando se sospecha de la excavación papilar glaucomatosa en pacientes con presión intraocular en rangos normales: Edad menor de 50 años, agudeza visual menor de 20/40, palidez del nervio óptico en una papila con aumento de la excavación y defectos del campo visual.

Se sugiere que los pacientes que tengan uno o más de estos criterios deberán de someterse a estudios de neuroimagen. Asimismo se destaca que la ausencia de estos criterios no descarta la presencia de excavación patológica papilar secundaria a procesos no glaucomatosos.

Para el diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto será además necesario examinar el campo visual.

Las decisiones tomadas deberán basarse en los datos clínicos y los estudios del campo visual así como de las imágenes de las fibras nerviosas neuroretinianas.

(28)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los mayores problemas de salud en el mundo es la incapacidad física secundaria a la pérdida de la visión en individuos. Estando entre las tres principales causas de ceguera todas las causas de glaucoma (de ángulo cerrado, abierto, primario y secundario).

Se estima que 2.5 millones de Estadounidenses padecen de glaucoma primario de ángulo abierto, siendo este el tipo más común de glaucoma, 50 % de estos no saben que padecen dicha enfermedad. (2,4)

De acuerdo a la historia natural de la enfermedad, los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto pierden progresiva y silenciosamente la vista. El daño estructural y funcional que causa el glaucoma de ángulo abierto es irreversible. (1) La prevalencia del glaucoma aumenta con la edad. En estados unidos se ha observado que los pacientes de raza negra padecen con mayor frecuencia glaucoma primario de ángulo abierto. En este país se estima que anualmente los costos secundarios al glaucoma, son de 1.5 billones de dólares. Además se espera que esta cifra aumentara debido al envejecimiento poblacional.

A nivel mundial, se cree que el glaucoma es la tercera causa de ceguera bilateral, después de la ceguera por catarata y retinopatía diabética. Conforme la edad poblacional aumente y la cirugía de catarata se vuelva más accesible en los países desarrollados; se espera que el glaucoma ocupe alguno de los dos primeros lugares como causa de ceguera en países desarrollados.

Es probable que en México los casos de ceguera por glaucoma primario de ángulo abierto tengan mayor importancia debido a la falta de detección de dicha patología en zonas rurales y marginadas, debido a esto; el tratamiento no se aplica de manera oportuna y estos casos son diagnosticados cuando la enfermedad ya ha causado incapacidad visual severa.

Los estudios para detectar tempranamente el glaucoma deberán incluir mediciones de la presión intraocular; siendo este el factor de riesgo más reconocido y el único potencialmente modificable.

Disminuir la presión intraocular en individuos con presión intraocular elevada sin evidencia clínica de daño al nervio óptico o deterioro de la vista; retrasa la progresión de la enfermedad. (6)

Los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto sufrirán discapacidad visual a lo largo de su vida si no son tratados apropiadamente.

Empleando un tratamiento agresivo existe una disminución significativa de la de la presión intraocular, reduciendo el ritmo de progresión del glaucoma.

Entre menor sean las cifras de tensión intraocular, menor es el riesgo de desarrollo de ceguera por glaucoma. (21)

El tratamiento debe mantener la capacidad visual a un coste aceptable, lo cual debe ser valorado cuidadosamente.

Cuando se selecciona una terapia médica para disminuir la presión intraocular, es importante conocer el modo de acción, los efectos secundarios y contraindicaciones que pueda tener cada fármaco.

En relación a lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la farmacoterapia actual para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto?

JUSTIFICACIONES

Justificaciones de Tipo Científico:

1.- El glaucoma primario de ángulo abierto es un padecimiento común en la población general.

2.- Si el diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto no se efectúa a tiempo; el pronóstico del paciente es sombrío.

3.- La presión intraocular es el principal factor modificable para disminuir la incidencia de glaucoma primario de ángulo abierto.

4.- La ceguera causada por glaucoma es prevenible.

5.- Al disminuir la presión intraocular disminuye la progresión de la ceguera causada por glaucoma primario de ángulo abierto

7.- Elegir la terapia adecuada es necesaria para obtener los beneficios del tratamiento.

8.- Individualizar el tratamiento es necesario para evitar los efectos adversos del tratamiento

9.- En muchos centros de salud, el médico de primer contacto es el médico general, poco experimentado en la identificación de los individuos en riesgo de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto así como el tratamiento y sus complicaciones.

10.- La consecuencia de no lograr la disminución de la presión intraocular lleva al aumento en el consumo de medicamentos y discapacidad visual.

Justificaciones de Tipo Social

- 1.- La población que se beneficiaría del tratamiento para disminuir la presión intraocular se encuentra en crecimiento.
- 2.-La capacidad social de un paciente se encuentra mermada cuando por cualquier patología disminuye la función visual gravemente.
- 3.- La productividad de los individuos encargados de un familiar con glaucoma primario de ángulo abierto avanzado, disminuye importantemente.

Justificaciones de Tipo Económico

- 1.-La capacidad laboral de un paciente se encuentra mermada cuando por cualquier patología disminuye la función visual gravemente.

Justificaciones de Tipo Político

- 1.- Al brindar un adecuado tratamiento aumenta la calidad de vida entre pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.
- 2.- Para el gobierno prevenir o tratar oportunamente a poblaciones portadoras de la enfermedad es más útil, que someterlos a costosos tratamientos de rehabilitación.

Justificaciones de Tipo Académico

- 1.- La presente tesis es requisito para obtener el Título de Médico Cirujano
- 2.- La presente tesis reafirma el conocimiento necesario en el tema de farmacología y de oftalmología.

HIPÓTESIS

Debido a que la presente un trabajo de investigación documental no requiere hipótesis

OBJETIVOS

Objetivo General

- Investigar cuál es la farmacoterapia actual para el tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto.

Objetivos Específicos

- Exponer los diferentes mecanismos de acción de los fármacos empleados para el tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto.
- Comparar la eficacia de los diferentes tratamientos del glaucoma primario de ángulo abierto
- Presentar las especificaciones de los diversos tipos de fármacos actualmente disponibles.
- Exponer los efectos adversos de los fármacos usados para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto.
- Valorar la seguridad de cada fármaco disponible actualmente y el costo-beneficio y con los demás tratamientos
- Dar a conocer los fármacos emergentes para el uso neuroprotector en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto.

RESULTADOS

Se buscaron artículos publicados en las bases de datos científicos PubMed, Cochrane y Google Académico artículos científicos en inglés y español, publicados en los últimos 5 años, con los siguientes términos solos o en combinaciones:

“glaucoma”, “ángulo abierto”, “epidemiología”, “factores de riesgo”, “patogénesis”, “genética”, “diagnostico”, “tratamiento”, “terapéutica farmacológica”, “fármacos”, “timolol”, “análogos de las prostaglandinas”, “latanoprost”, “travaprost”, “bimatoprost”, “agonistas adrenérgicos”, “brimonidina”, “inhibidores de la anhidrasa carbónica”, “brinzolamida”, “dorzolamida”, “efectos adversos”, “combinaciones terapéuticas”, “neuroprotección”.

Se eligieron los artículos desde el año 2008, sin embargo no se excluyeron otras publicaciones relevantes sobre el tema.

Se seleccionaron artículos de tipo de meta análisis, artículos de revisión, estudios aleatorizados y guías de tratamiento que proporcionaron información sobre el tratamiento médico del glaucoma primario de ángulo abierto así como guías de tratamiento del glaucoma. Asimismo se incluyeron dos libros por ser fuente de información básica y fundamental.

Se excluyeron artículos que contenían información mínima respecto al tema, ensayos clínicos sobre dosis-respuesta y estudios clínico no enmascarados.

Artículo	Año de Publicación	Tipo de Publicación
Carroll A.B. Webers, Henny J.M. Beckers, Rudy M.M.A. Nuijts y Jan S.A.G. Schouten. Pharmacological Management of Primary Open-Angle Glaucoma Second-Line Options and Beyond. <i>Drugs Aging</i> 2008; 25 (9): 729-759	2008	Artículo de Revisión
Sociedad Europea del Glaucoma. Terminología y Pautas Para el Glaucoma. 3ra Ed. Italia, 2008. =	2008	Guía de Práctica

Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O, Vapaatalo H, Mäenpää J. Metabolism of Ophthalmic Timolol: New Aspects of an Old Drug. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol.</i> 2011 May;108(5):297-303	2011	Artículo de Revisión
Homero Casab Rueda et. Al. Fármacos Antiglaucomatosos: Evidencia vs Experiencia. Publicaciones Permanyer. 2008	2008	Libro
Nieminen T, Lehtima Ki T, Ma Enpaa J, Ropo A, Uusitalo H, y Ka Ho Nen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. <i>Scand J Clin Lab Invest</i> 2007;67:237–45	2007	Artículo de Revisión
Kostandinos Sideras, et. Al. Coprescription of Tamoxifen and Medications That Inhibit CYP2D6. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 June 1; 28(16): 2768–2776.	2010	Artículo de Revisión
Dams I, Wasyluk J, Prost M, Kutner A. Therapeutic uses of prostaglandin F2 _ analogues in ocular disease and novel synthetic strategies. <i>Prostaglandins Other Lipid Mediat</i> (2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.01.00	2013	Artículo de Revisión
Albert Alm , Ian Grierson y M. Bruce Shields. Side Effects Associated with Prostaglandin Analog Therapy. <i>Survey of Ophthalmology</i> 2008; 53 (1).	2008	Artículo de Revisión
Caroline M. Perry, Jane K. McGavin, Christine R. Culy y Tim Ibbotson. Latanoprost: An Update of its Use in Glaucoma and Ocular Hypertension. <i>Drugs Aging</i> 2003; 20 (8): 597-630	2003	Artículo de Revisión
S. K. Gupta, Galpalli Niranjan D., S. S. Agrawal, Sushma Srivastava y Rohit Saxena. Recent advances in pharmacotherapy of glaucoma. <i>Indian J Pharmacol.</i> 2008 October; 40(5): 197–208	2008	Artículo de Revisión
S M Whitcup, et. Al. A randomised, double masked, multicentre clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. <i>Br J Ophthalmol.</i> 2003 January; 87(1): 57–62	2003	Estudio Multicéntrico Aleatorio Doble Ciego

Derek Jones. Enhanced Eyelashes: Prescription and Over the Counter Options. <i>Aesthetic Plast Surg.</i> 2011 February; 35(1): 116–121.	2011	Artículo de Revisión
Louis B Cantor. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management.</i> 2006 December; 2(4): 337–346.	2006	Artículo de Revisión
Kelvin Yoon Chiang Lee, Mao Nakayama, Makoto Aihara, Yi-Ning Chen y Makoto Araie. Brimonidine is neuroprotective against glutamate-induced neurotoxicity, oxidative stress, and hypoxia in purified rat retinal ganglion cells. <i>Molecular Vision</i> 2010; 16:246-251	2010	Artículo de Revisión
Krupin T. et. Al. A Randomized Trial of Brimonidine Versus Timolol in Preserving Visual Function: Results From the Low-pressure Glaucoma Treatment Study . <i>Am J Ophthalmol.</i> 2011 Apr;151(4):671-81. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026. Epub 2011 Jan 22.	2011	Estudio Multicéntrico Aleatorio Doble Ciego
George L. Spaeth, Paula Bernstein, Joseph Caprioli y Rhett M. Schiffman. Control of Intraocular Pressure and Fluctuation With Fixed-Combination Brimonidine–Timolol Versu Brimonidine or Timolol Monotherapy. <i>Am J. Ophthalmol.</i> 2011 Jan;151(1):93-99.e4 Post hoc analysis of data from 2 identical, 12-month, randomized, double-masked, multicenter trials Metanalysis	2011	Meta-análisis
Dr. Tanuj Dada MD, Dr. Soman Nair MD, Dr. Munish Dhawan MD, Dr. Shibal Bhartiya MD. Steroid Induced Glaucoma. <i>Kerala Journal of Ophthalmology.</i> 2009; 21(4): 345- 350.	2009	Artículo de Revisión
MR Razeghinejad ^{1,2} , MJ Pro ¹ and LJ Katz ¹ . Non-steroidal druginduced Glaucoma. <i>Eye.</i> 2011;25:971–980	2011	Artículo de Revisión
Masini E, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. <i>Expert Opin Ther Pat.</i> 2013;23(6):705-16.	2013	Artículo de Revisión

Jaime Pablo Kelly Rigollet, Joan Anton Ondategui, Angels Pasto, and Laura Lop.. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 187–191.	2011	Estudio Aleatorio Prospectivo Ciego Sencillo
Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, Nuijts RM, Hendrikse F, Schouten JS. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical β -blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2010 Nov;117(11):2067-74.e1-6	2010	Meta-análisis
Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM, Whitcup SM. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. Arch Ophthalmol. 2006; 124:1230-8	2006	Estudio Multicéntrico Aleatorio Doble Ciego de Tipo Comparativo Activo con Grupos Paralelo
Eve J. Higginbotham. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. Clin Ophthalmol. 2010; 4:1–9.	2010	Artículo de Revisión
Manni G, et. Al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma. 2009 Apr-May;18(4):293-300	2009	Estudio Multicéntrico Aleatorio Doble Ciego de Tipo Comparativo Activo con Grupos Paralelo
Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 2	2013	Artículo de Revisión
Maneli Mozaffarieh and Josef Flammer. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. Current Opinion in Pharmacology 2013, 13:43–49	2013	Artículo de Revisión
Muñoz- Negrete FJ., Pérez-López M., Won Kim H-R y Rebolleda G., Nuevos Desarrollos en el Tratamiento Médico del Glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2009;	2009	Artículo de Revisión

84: 491-500.		
Beidoe G y Mousa SA. Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions. Clin Ophthalmol. 2012; 6: 1699-1707	2012	Artículo de Revisión
A.K. Cybulska-Heinrich, M. Mozaffarieh, J. Flammer. Ginkgo biloba: An adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma. Molecular Vision 2012; 18:390-402	2012	Artículo de Revisión
Swymer C, Neville MW. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. Ann Pharmacother. 2012 Nov;46(11):1506-10	2012	Artículo de Revisión
American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2010. Available at: www.aao.org/ppp .	2010	Guía de Práctica

Se analizaron dos guías clínicas de importancia internacional, veintiún artículos de revisión, dos meta-análisis, un estudio aleatorio prospectivo ciego sencillo y cuatro estudios multicéntrico aleatorios doble ciego de los cuales dos eran de tipo comparativo activo con grupos paralelos.

El presente trabajo es de tipo documental, basado en publicaciones recientes, estudios clínicos, guías de tratamiento y artículos. Fue obtenido de fuentes de información científica, estas son citadas para que los lectores investiguen la información con mayor detalle.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El objetivo principal de la farmacoterapia actual es disminuir la producción del humor acuoso en el cuerpo ciliar y/o incrementar el flujo de salida a través de la malla trabecular y las vías uveoesclerales, con la finalidad de prevenir el progresivo daño al nervio óptico en el glaucoma primario de ángulo abierto.

Las drogas anti-glaucomatosos tópicos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo incluyen a los estimuladores colinérgicos y los inhibidores adrenérgicos, también se encuentran los análogos de las prostaglandinas. Los antiglaucomatosos sistémicos incluyen a los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Los efectos adversos de los fármacos oftálmicos deben ser considerados siempre cuando los pacientes de presentan con problemas sistémicos de inicio reciente.

Se busca que la absorción sistémica de los fármacos sea mínima, por lo cual es recomendable que después de la aplicación del medicamento, los pacientes ocluyan el conducto naso lagrimal con un dedo.

ANTAGONISTAS ADRENERGICOS

El mecanismo mediante el cual los fármacos antagonistas adrenérgicos beta 1 y beta 2 selectivos y no selectivos, disminuyen la presión intraocular; es mediante el bloqueo de los receptores beta 1 y beta 2 en el epitelio del cuerpo ciliar, de esta manera disminuyen la adenilciclase con la consecuente disminución en la producción del humor acuoso de la producción de humor acuoso que penetra la cámara anterior del ojo.

Los antagonistas adrenérgicos disminuyen alrededor de un tercio la producción del humor acuoso. (31)

El efecto en la formación del humor acuoso en la mayoría de los bloqueadores adrenérgicos beta, se puede valorar una hora después de la administración con

efecto máximo en la presión intraocular después de 2 horas tras su administración, sin embargo su efecto es notable después de 12 horas de la instilación. La depuración completa ocurre de 21 a 28 días después. Del 85 al 90 % de los pacientes a quienes se les aplicó un fármaco beta bloqueador por primera vez responden al tratamiento. (32)

La mayoría de estos fármacos actúan sobre los receptores beta1 y beta. El betaxolol es un antagonista adrenérgico selectivo a los receptores beta 1 y se encuentra disponible en soluciones oftálmicas al 0.25 y 0.5%

El timolol se considera el estándar de oro de los medicamentos anti glaucomatosos frente al que se comparan los demás.

La dosis inicial es e una gota de la menor concentración del fármaco en cada ojo afectado, dos veces al día. Si la respuesta clínica no es la adecuada, se debe aumentar la a un colirio de concentración mayor.

No se han establecido curvas de dosis-respuesta para los diferentes beta-bloqueantes. Se debe utilizar la menor concentración para producir el efecto clínico deseado, para evitar efectos adversos. Una dosificación mayor de dos veces al día no producirá ningún descenso de la tensión intraocular adicional.

Los receptores beta adrenérgicos se encuentran en casi todo el organismo, y pueden ser estimulados por los fármacos instilados a nivel ocular.

Se encuentran contraindicados en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Los antagonistas adrenergicos beta 1 selectivos se encuentran relativamente contraindicados en pacientes asmáticos.

No es inusual que a algún paciente se le diagnostique asma y reciba tratamiento con un fármaco broncodilatador sin que el médico (que a menudo no es un oftalmólogo) considere el efecto sistémico adverso que el antagonista adrenérgico usado para tratar el glaucoma

En la mayoría de los pacientes, los fármacos son bien tolerados, sin embargo los efectos sistémicos pueden ocurrir y estos de forma severa. En general, los efectos adversos aquellas resultantes del bloqueo sistémico de los receptores beta.

Se deben tomar precauciones si se asocia su uso con antagonistas de calcio orales o intravenosos por la posibilidad de trastornos de la conducción auriculoventricular, insuficiencia cardíaca e hipotensión. Si se usa conjuntamente con digital y antagonistas del calcio se puede producir efectos aditivos en el alargamiento del tiempo de conducción.

Para que los beta bloqueadores oftálmicos pierdan completamente su acción debe transcurrir de 2 a 5 semanas; solo de esta manera se puede valorar la eficacia del cambio de medicamento hipotensor ocular. (33)

Timolol

El timolol se comenzó a usar en 1978 para tratar el glaucoma (31), se ha utilizado tópicamente para el tratamiento del glaucoma como fármaco de primera línea durante los últimos 30 años. (32)

Las soluciones oftálmicas de timolol se encuentran disponibles actualmente al 0.25% y 0.5%, aunque existe una presentación al 0.1% en gel.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción mediante el cual el timolol disminuye la presión intraocular es mediante la disminución de la secreción de humor acuoso; actuando sobre los receptores beta dos de los procesos ciliares, y probablemente sobre las arterias ciliares, produciendo vasoconstricción. Se ha reportado que entre los pacientes con glaucoma y entre los pacientes con hipertensión ocular; el 70 % responderán al tratamiento.

Algunos beta bloqueadores tienen cierta acción sobre los canales del calcio y mejoran la circulación del polo posterior. (34)

De manera fisiológica el tono simpático disminuye por la noche, razón por la cual; la acción de los beta bloqueadores suele ser pobre por las noches. Los picos hipertensivos suelen presentarse secundario a una disminución del flujo de salida del humor acuoso.

El timolol disminuye la producción de humor acuoso aproximadamente un 48% en el ojo humano sin patología conocida con una media de 34%. Posterior a la disminución inicial de la presión intraocular, hay cierta pérdida del efecto (taquifilaxia) sin embargo se ha reportado el efecto persistente aún después de años de uso. (32, 34)

Farmacocinética

La disponibilidad de los fármacos oftalmológicos es en general, es menor al 10% esto, debido a que después de su instilación una proporción importante pasa por el drenaje lacrimonasal y se absorbe durante su trayecto.

Al instilar el timolol en el saco conjuntival, el fármaco debe atravesar la córnea, absorbiéndose una cantidad aproximada de 1%. Se ha postulado que los transportadores en la córnea no desempeñan algún papel en la permeabilidad del timolol. El resto del medicamento es absorbido mediante la conjuntiva.

Después de su absorción el fármaco es distribuido y metabolizado casi en su totalidad a nivel hepático y una pequeña cantidad en los tejidos del ojo, y se excreta una pequeña cantidad en la orina.

En el humor acuoso la concentración media de timolol, 2 horas posteriores a la administración de una solución oftálmica de timolol al 0.5%, fue de 538 +/- 304mg/ml, y posterior a la administración de hidrogel de timolol al 0.1% de 210 +/- 174 ng/ ml.

El metabolismo del timolol ocurre principalmente a nivel hepático. Desde hace muchos años, se ha sugerido que los inhibidores de la enzima CYP2D6 evitan el metabolismo del timolol aplicado a nivel oftálmico.

El timolol es metabolizado por la enzima polimórfica del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética del timolol depende de esta enzima. (34)

De acuerdo a las diferentes combinaciones del gen de la enzima CYP2D6, hay individuos en quienes su capacidad para metabolizar el fármaco es más rápido que otros.

La clasificación típica de los diferentes fenotipos de la enzima se agrupa en cuatro estadios: Si el total de la actividad de la CYP2D6 es muy bajo o casi nulo, se clasificará como metabolizador pobre, mientras que los individuos con una enzima completamente funcional se conocen como metabolizadores extensos. Los pacientes con actividad de la CYP2D6 entre pobre y extensiva se conocen como metabolizadores intermedios y ultrarrápido. Se ha demostrado que posterior a la instilación de gotas oftálmicas de timolol al 0.5% se detectan concentraciones más altas en pacientes de bajo metabolismo, comparado con los pacientes con metabolismo extenso. La prevalencia de los metabolizadores pobres es relativamente alta, encontrándose en 5-10% de los Caucásicos, 1-2% de los Asiáticos y 0-19% de los Afroamericanos. (36)

Solo una pequeña cantidad de timolol se excreta sin haber sido metabolizado por la orina y desaparece a nivel plasmático en 4 horas.

Los fármacos inhibidores de la CYP2D6 se han dividido de acuerdo a al efecto inhibitorio en débil o moderado a potente, (Tabla 3) éstos últimos se recomiendan evitar, puesto que el timolol no será metabolizado en su totalidad y rapidez, y con esto aumenta el riesgo de presentar los efectos adversos sistémicos. (37)

Se debe tomar en consideración que los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, en general; son pacientes de edad avanzada, quienes probablemente se encuentren utilizando uno o más fármacos concomitantemente con el uso del timolol, y por esto se debe tomar precaución especial cuando se desee prescribir un nuevo fármaco a un paciente con glaucoma.

En ocasiones hay pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que no responden a la monoterapia con fármacos de primera línea y que se benefician de la adición de fármacos anti glaucomatosos. Las asociaciones de medicamentos anti glaucomatosos son muy antiguas y han ido adquiriendo importancia en los últimos años.

Efectos Adversos

Los efectos adversos del timolol y de los fármacos beta bloqueadores no selectivos han sido bien estudiados.

El sistema nervioso simpático está compuesto de varios receptores beta adrenérgicos (Tabla 2) principalmente en el sistema cardiaco y pulmonar, dichos receptores pueden ser estimulados cuando el timolol es absorbido sistémicamente.

A pesar que el timolol se administra tópicamente, puede ocasionar bloqueo de los receptores beta de forma sistémica por la absorción desde el ojo a través del epitelio de la conjuntiva, el canal naso lagrimal y la mucosa nasal y gástrica hacia la circulación sistémica. Apéndices-Figura 9.

Se han desarrollado preparaciones de timolol oftálmico en gel, para disminuir la absorción sistémica y los efectos sistémicos adversos en comparación con las soluciones oftalmológicas.

Los efectos adversos se dividen en locales y sistémicos. Apéndices-Tabla 4.

Las molestias locales frecuentes como hiperemia leve, sensación de cuerpo extraño, comezón y ardor tienen una frecuencia de 1-3% después de la aplicación. Molestias como visión borrosa que dura menos de tres minutos, blefaritis, ptosis palpebral, desepitelización corneal en puntillero y anestesia corneal; son menos ocasionales. (35)

Los cambios en el ritmo cardiaco son los efectos sistémicos más importantes debido a la absorción del timolol oftálmico. Los efectos debido al bloqueo beta 1 a nivel cardiaco son: bradicardia, bloqueo auriculoventricular o síncope. Estos efectos pueden ser fatales, especialmente en pacientes con bradiarritmia o bloqueo auriculoventricular ya conocido. (35)

Con la solución oftálmica al 0.5% se presentan efectos de mayor duración que con las preparaciones con hidrogel al 0.1%, esto se correlaciona proporcionalmente con los niveles plasmáticos de timolol. El timolol oftálmico no ocasiona cambios en la presión arterial sistólica o la presión arterial diastólica, probablemente debido al aumento de la resistencia vascular compensatoria debido a la disminución del ritmo cardiaco. (36)

Las reacciones respiratorias, principalmente son debidas al bloqueo de los receptores adrenérgicos de tipo 2. Se puede desencadenar una obstrucción bronquial o ataques asmáticos. (35)

La reducción media del flujo espiratorio máximo en pacientes no asmáticos o voluntarios sanos varió de 0 a 7%, y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo en la misma población, varió de 0 a 3% de los valores originales. (36) En pacientes asmáticos se puede producir efectos fatales; por lo que el timolol se encuentra contraindicado en estos pacientes.

DERIVADOS DE LAS PROSTAGLANDINAS Y PROSTAMIDAS

Los metabolitos del ácido araquidónico y las prostaglandinas, son mediadores locales de una gran variedad de efectos fisiológicos y farmacológicos. En el ojo se encuentran las prostaglandinas E2 y F2, su efecto se encuentra mediado por los receptores E específicos de prostanoide. Disminuyen la presión intraocular, inducen vasodilatación e incrementan la permeabilidad vascular y causan midriasis.

Los análogos de las prostaglandinas son sustancias modificadas que tratan de minimizar la memoria inflamatoria propia de las prostaglandinas. Éste tipo de medicamentos pertenece a la categoría de los autacoides, que son hormonas capaces de actuar localmente. Derivan de los fosfolípidos, y actúan sobre receptores lipídicos. En forma genérica se conocen dos análogos de la prostaglandina, y una prostamida (el bimatoprost) que procede de las anandamidas, y un docosanoide (la unoprostona) que procede del ácido docosahexanoico. Apéndices-Figura 10.

El mecanismo mediante el cual los análogos de las prostaglandinas son capaces de disminuir la presión intraocular en pacientes glaucomatosos y no glaucomatosos al aumentar el flujo de salida del humor acuoso, principalmente a través del flujo uveoescleral . (35)

Los análogos de las prostaglandinas tienen un efecto hipotensor que va del 20 al 35 % respecto a la presión intraocular basal.

La reducción de la presión intraocular comienza en torno a las 24 horas de la primera administración, y su efecto máximo se alcanza de las 8-12 horas posterior a su instilación. El efecto máximo esperado sobre la presión intraocular se alcanza de 3 a 5 semanas después de haber iniciado el tratamiento. (33)

De acuerdo a la Academia Americana de Oftalmología y a la Sociedad Europea de Glaucoma, los derivados de las prostamidas se encuentran indicados como fármacos de primera línea o como alternativa de tratamiento en aquellos

pacientes en los que se encuentre contraindicado los antagonistas adrenérgicos.
(38)

Se enlistan en la Tabla 5 los derivados de las prostaglandinas y prostanoides, con el efecto hipotensor ocular de cada uno respectivamente.

La eficacia de estos fármacos es mayor que los bloqueadores adrenérgicos, los agonistas adrenérgicos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica, con menos efectos sistémicos, siendo administrados una vez al día. (38)

Esta clase de medicamentos tienen un excelente perfil de seguridad respecto a los efectos adversos, sin embargo se han asociado con varios efectos adversos. Algunos son comunes sin consecuencias importantes aparentes además de las cosméticas, mientras que otras que son menos comunes, representan efectos adversos que pudieran poner en peligro la función visual.

Se ha observado que las prostaglandinas tienen potentes efectos en la vasculatura, incluyendo vasoconstricción, vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular, esto se relaciona con el receptor de E específico de prostanoide, que media la vasodilatación. La prostaglandina F2 tiene cien veces más afinidad a este receptor, que el latanoprost; lo cual explica por qué la hiperemia conjuntival es menos frecuente con el latanoprost que con la instilación de las prostaglandinas. Además el latanoprost es de entre los derivados de las prostaglandinas el que causa menor hiperemia conjuntival.

También se ha reportado algunos casos en los que los pacientes presentan elongación de las pestañas, obscurecimiento del iris en pacientes con uso crónico de los análogos de las prostaglandinas y especialmente aquellos pacientes con ojos color avellana y obscurecimiento de la piel peri ocular, se postula que esto es debido a la estimulación de los receptores de prostanoides F, con lo cual se inicie la melanogenesis y el obscurecimiento de la piel consecuente.

Se encuentran escasos casos de desarrollo de quistes pigmentarios epiteliales del iris secundario al uso de análogos de las prostaglandinas, los cuales disminuyen de tamaño y desaparecen por completo en meses posterior a la suspensión del tratamiento.

Aunque no se ha demostrado una clara asociación entre el uso de los análogos de las prostaglandinas y el desarrollo del edema macular cistoide, éstos fármacos no se deben de incluir como tratamiento de elección en aquellos pacientes con riesgo elevado a desarrollar edema macular cistoide (pacientes con afaquia, con ruptura de la cápsula posterior del cristalino en cirugía, uveítis, enfermedad inflamatoria retiniana o vascular).

Se han reportado algunos casos de uveítis anterior asociada a la terapia con latanoprost, tanto en pacientes con antecedentes de iritis y en pacientes sin factores de riesgo, en todos los pacientes la uveítis anterior cedió con la discontinuación de latanoprost. Debido a que la aparición de este efecto adverso es impredecible, siempre se debe tener en cuenta.

El riesgo de activación de la infección de herpes simple ocular es bajo y cede con la suspensión del uso de los análogos de las prostaglandinas, sin embargo pareciera prudente tomar en cuenta el antecedente de herpes simple ocular antes de iniciar la terapia y considerar las alternativas farmacológicas. (39)

Latanoprost

El latanoprost fue aprobado por la Food and Drug Administration en 1996, usado para disminuir la presión intraocular se ha vuelto uno de los medicamentos de primera línea para el control de la presión intraocular en pacientes con glaucoma.

Es un éster análogo de la prostaglandina F_{2α} que se encuentra disponible actualmente a una concentración de 0.005%, la cual se instila una vez al día.

Mecanismo de Acción

El latanoprost induce a las células de las fibras longitudinales del músculo ciliar y a las células esclerares al aumento de la síntesis de metaloproteinasas 1,3 y 9; lo cual produce cambios en la matriz extracelular de colágeno tipo I, III y IV y de la lámina, ya que los degrada e induce la regeneración de estas dos sustancias, permitiendo tener espacios interfibrilares mayores y permitiendo el trayecto de salida del humor acuoso principalmente a través de la vía uveoescleral.

Asimismo el latanoprost pudiera tener efectos sobre la malla trabecular, mediante la relajación del musculo ciliar, facilitando el flujo de salida del humor acuoso por la vía convencional.

En pacientes con glaucoma de ángulo abierto disminuye la presión intraocular en 22 a 39% durante el tratamiento de 1 a 2 meses, y su eficacia se mantiene por 2 años, durante este periodo; el latanoprost mantiene su efectividad administrándose dos veces al día.

La reducción máxima de la presión intraocular se alcanza en las primeras 9 a 12 horas del tratamiento. No se han demostrado fluctuaciones circadianas con el uso de latanoprost. Posterior a la discontinuación del tratamiento, la presión intraocular regresa a los parámetros basales aproximadamente en 2 semanas. (40)

En los casos en los que la monoterapia no es suficiente para llegar al objetivo de la presión intraocular, el latanoprost ha demostrado ser un buen medicamento para realizar combinaciones con otros fármacos hipotensores oculares, particularmente con timolol y dorzolamida. (35)

Farmacocinética

El latanoprost es un fármaco altamente lipofílico y posee alta penetración ocular. Se hidroliza en su penetración por la córnea volviéndose una forma ácida, que es biológicamente activa por lo que se considera un pro fármaco. Sólo aproximadamente 1% de la dosis administrada penetra al ojo. El resto del

medicamento es absorbido mediante la conjuntiva, la mucosa nasal y el tracto gastrointestinal, hacia el torrente sanguíneo donde es rápidamente hidrolizado. (35)

Se alcanzan concentraciones en el humor acuoso de 32.6 microgramos/litro, 2.5 horas posterior a su administración. Y encontrándose una concentración máxima en el plasma de 53 ng/dl después de 5 minutos de su instilación. (40)

Después de su absorción el fármaco es distribuido y metabolizado a nivel hepático por la vía de oxidación beta en los metabolitos (1,2)-dinor y (2,3,4)-tetranor los cuales se eliminan principalmente por vía renal.

Efectos Adversos

En general los efectos adversos observados en pacientes con glaucoma que recibieron latanoprost van de leves a moderados en severidad y resuelven posterior a la discontinuación del tratamiento.

Se encuentran contraindicados en pacientes con hipersensibilidad al benzalconio, el cual es un conservante de las soluciones oftálmicas de los análogos de las prostaglandinas y prostamidas.

Puede causar la sensación de cuerpo extraño en el 10 % de los pacientes. (35)

La hiperemia conjuntival se aprecia en 14% de los pacientes al mes del tratamiento y en 27.6 % a los 12 meses del tratamiento. El aumento de la pigmentación del iris ocurre en 5 – 25% de los pacientes en 3 meses de haber iniciado el tratamiento, y persiste alrededor de 2 años.

Hipertrichosis de las pestañas del párpado superior e inferior ocurre con frecuencia en pacientes que reciben latanoprost.

Se han reportado pocos casos de dermatitis herpética peri ocular en pacientes añosos.

La uveítis anterior se ha observado en aproximadamente 1% de los pacientes que reciben latanoprost, y resuelve con el uso de cortico esteroides.

Los efectos adversos sistémicos son debidos a la absorción del fármaco por la mucosa nasofaríngea y ocurren infrecuentemente debido a la rápida eliminación de los fármacos y sus metabolitos.

En pacientes añosos que tienen mayor riesgo de desarrollar glaucoma y presentar enfermedades pulmonares obstructivas que en pacientes jóvenes pueden llegar a presentar efectos de tipo bronco constrictivos debido a que las prostaglandinas D₂ y F_α inducen broncoconstricción mediada por el tromboxano. No se han observado cambios en el flujo espiratorio máximo ni en el volumen espirado forzado durante el primer segundo; en pacientes con asma tratados con latanoprost.

Sin embargo se ha reportado el desarrollo de infecciones respiratorias de tipo resfriado común en 4% de los pacientes que participaban en ensayos clínicos. Por lo que se debe de tener en cuenta en los pacientes con comorbilidades pulmonares. (40)

Travaprost

El travaprost es una prostaglandina sintética F_{2α}, es también un agonista completo selectivo y potente del receptor prostanoide. Se encuentra disponible en solución al 0.004%, la cual se instila una vez al día.

Mecanismo de Acción

Al igual que otros análogos de las prostaglandinas, los efectos en la disminución de la presión intraocular se le atribuyen al aumento de las metaloproteinasas y subsecuente remodelación de la matriz extracelular reduciendo la resistencia hidráulica a la salida del humor acuoso aumentando el flujo uveoescleral.

Farmacocinética

Posterior a la absorción a través de la conjuntiva, es hidrolizado en ácidos libres por esterasas corneales. La forma de ácido libre del travaprost interactúa con los receptores de prostanoïdes FP permitiendo el flujo del humor acuoso por la vía uveoescleral y trabecular. Difiere de otros análogos de las prostaglandinas por tener actividad agonista parcial de los receptores de prostaglandina E3. (41)

El travaprost permite la disminución de la presión intraocular de 7-8 mmHg de una presión intraocular basal de 25-27 mmHg. La

reducción de la presión intraocular ocurre a las 2 horas después de su administración, su efecto máximo se alcanza a las 12 horas y puede durar hasta 48 horas, sin embargo no con la misma potencia. Al

absorberse a través de la mucosa nasofaríngea alcanza un pico máximo a los 30 minutos y se elimina del plasma. Tiene una vida media de 45 minutos sin que se acumule el fármaco. (35)

En estudios clínicos se ha demostrado que, como monoterapia; el travaprost al 0.004% administrado una vez al día permite la disminución de la presión intraocular mayor que el timolol 0.5%, que dorzolamida 2.0% con timolol al 0.5% o similar que el latanoprost 0.005%. (41)

Los efectos adversos son similares a los reportados con otros análogos de las prostaglandinas, sin embargo; el travaprost es más selectivo que la prostaglandina F2 α y tiene una afinidad cinco veces más elevada con el receptor de prostaglandina E3, en comparación con el receptor de prostanoïdes F, por lo que pudiera presentar mayor potencia, sin embargo; esta afinidad puede ser causante de otros efectos secundarios oculares mediados por el receptor E3, como prurito, dolor ocular, hiperemia, uveítis y conjuntivitis. (35)

Bimatoprost

El bimatoprost es un análogo sintético de prostaglandina con efectos selectivos similares a las prostamidas sobre la presión intraocular, difieren de sí en que se sintetizan de un precursor diferente, la anandamida. Apéndices-Figura 10

Mecanismo de Acción

El bimatoprost interactúa con el receptor de prostamida en la malla trabecular, facilitando el flujo de salida del humor acuoso. Se cree que el bimatoprost estimula un receptor diferente a los otros receptores prostaglandínicos conocidos, puesto que en un estudio se demostró que las células que mostraban resistencia a la prostaglandina F₂ α, fueron estimuladas con bimatoprost.

El bimatoprost se encuentra disponible en solución oftálmica al 0.15% y 0.03%.

Farmacocinética

Después de la instilación ocular de bimatoprost, el efecto máximo se alcanza en las primeras 8 a 12 horas, manteniéndose aproximadamente por 24 horas. El bimatoprost permite disminución de la presión intraocular de 7-8 mmHg en pacientes con glaucoma.

Las concentraciones del fármaco llegan a su máximo a los 10 minutos después de su aplicación, el bimatoprost se mantiene principalmente en la circulación sistémica antes de oxidarse y también sufre N-deetilación y glucoronidación para formar diversos metabolitos, los cuales son excretados principalmente por la orina y heces. (35)

En un ensayo clínico aleatorio doble ciego de 3 meses se demostró que el tratamiento con bimatoprost al 0.03% aplicado una vez al día tiene mayor eficacia en disminuir la presión intraocular en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular que el tratamiento con timolol 0.05% aplicado dos veces al día. En este ensayo clínico se observó que la disminución de la presión intraocular con el

tratamiento a base de bimatoprost una vez al día fue de aproximadamente 2 mmHg mayor que con timolol. Se demostró que la instilación ocular de bimatoprost dos veces al día no muestra beneficios adicionales que su instilación una vez al día.

Además que un número mayor de pacientes tratados con bimatoprost alcanzaron las metas de presión intraocular que aquellos que recibieron timolol. (42)

El bimatoprost muestra tolerancia y seguridad como medicamento hipotensor ocular, comparte efectos adversos y contraindicaciones al igual que los otros análogos de las prostamidas. Los efectos adversos más comunes observados son hiperemia conjuntival, crecimiento de las pestañas y prurito ocular.

En base a la frecuencia con la que se presentaba como efecto adverso el crecimiento de las pestañas así como aumento del grosor y pigmentación de las pestañas, la Food and Drug Administration ha aprobado el uso tópico de bimatoprost como la primera y única opción para el tratamiento de hipotricosis de las pestañas, y se encuentra en diferentes sustancias comerciales de tipo cosmético. (43)

AGONISTAS ADRENÉRGICOS

Los fármacos agonistas adrenérgicos disponibles actualmente son no selectivos aquellos que estimulan tanto receptores alfa 1 y alfa 2 y aquellos selectivos alfa 2. Apéndices-Tabla 6.

El mecanismo mediante el cual los fármacos agonistas adrenérgicos alfa 1 y 2 disminuyen la presión intraocular; es mediante la estimulación de los receptores alfa en el iris y del cuerpo ciliar. La estimulación de los adrenorreceptores alfa en el cuerpo ciliar disminuye los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPC), el cual se cree que mantiene la producción de humor acuoso.

La estimulación de los receptores alfa 2 en los vasos sanguíneos de la úvea ocasiona vasoconstricción. La vasoconstricción en el cuerpo ciliar puede disminuir su volumen siendo reemplazado por el volumen de líquido en la cámara posterior, que disminuye a su vez, temporalmente el paso a la cámara anterior hasta que una nueva estabilidad es alcanzada.

Además de esto, existe evidencia que los agonista alfa 2 también provocan una relajación del músculo ciliar, favoreciendo la salida del humor acuoso por esta vía. (35) Con el uso crónico de agonistas de los receptores alfa 2 se estimula el drenaje a través de la vía uveoescleral. (44)

Los agonistas adrenérgicos disminuyen la presión intraocular alrededor de 25-39% usados en monoterapia, sin embargo esto depende del agonista adrenérgico empleado siendo de 25-39% la disminución de la presión intraocular con el uso de Apraclonidina, y 27% con el uso Brimodina.

El efecto máximo se alcanza de 4 a 5 horas posterior a su instilación y la duración del efecto varía de 6 a 12 horas, por lo que, su administración es de dos a 3 veces al día.

El metabolismo de los agonistas adrenérgicos es hepático, y se eliminan por la orina en forma de metabolitos aproximadamente 5 horas después. Sin embargo

éstos compuestos pierden su acción completamente en 2 a 3 semanas, por lo que se debe advertir al cambiar de tratamiento el efecto persistente de dichos fármacos.

No se han establecido curvas de dosis-respuesta para los diferentes agonistas adrenérgicos. Se emplea éste medicamento como fármaco de primera opción o en combinación de otros hipotensores intraoculares. Se debe utilizar la menor concentración para producir el efecto clínico deseado, para evitar efectos adversos.

La mayoría de estos fármacos actúan sobre los receptores alfa 1 o 2, dichos receptores se encuentran en casi todo el organismo, y pueden ser estimulados por los fármacos instilados a nivel ocular. Apéndices- Tabla 2.

Se encuentran contraindicados en aquellos pacientes con ángulos oculares susceptibles al cierre y pacientes con edema macular. Los antagonistas agonistas adrenérgicos alfa 2 selectivos se encuentran contraindicados en pacientes en tratamiento concomitante con Inhibidores de la Monoaminooxidasa.

En general, los efectos adversos aquellas resultantes de la activación de los receptores adrenérgicos alfa. (33)

Tartrato de Brimonidina

El tartrato de brimonidina es el único agonista de los receptores adrenérgicos alfa 2 selectivo, aprobado para el tratamiento a largo plazo del glaucoma de ángulo abierto y la disminución de la presión intraocular en pacientes con hipertensión intraocular sin daños glaucomatosos.

Las soluciones oftálmicas de brimonidina se encuentran disponibles actualmente al 0.2% y es preservada con cloruro de benzalconio.

Mecanismo de Acción

La brimodina disminuye la presión intraocular disminuyendo la producción de humor acuoso y estimulando el flujo de salida a través de la vía uveoescleral; éste último efecto es el predominante cuando su uso ha sido crónico.

La brimodina ha mostrado ser 1000 veces más selectivas a los receptores alfa dos que a los receptores alfa uno.

Posterior a su instilación la disminución de la presión intraocular ocurre alrededor de una hora con efecto máximo posterior a 3 horas. Su duración es de 10 a 14 horas posterior a su administración; por lo que se debe administrar dos veces al día. (44)

La disminución de la presión intraocular con el uso de la brimonidina al 0.2% dos veces al día, por una semana es del 23%. Después de 1 mes hay una reducción significativa de la presión intraocular hasta del 29%, lo cual se explica por los efectos de la brimodina sobre la vía uveoescleral del drenaje del humor acuoso.

Con el uso prolongado de la brimodina, se atenúa el efecto hipotensor al parecer debido a una disminución de la sensibilidad de los receptores alfa dos. Por consiguiente el efecto sostenido de la reducción de la presión intraocular se debe gracias al aumento del flujo de salida del humor acuoso por la vía uveoescleral. (35)

La brimodina además presenta efectos neuroprotectores en la retina de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.

Por medio de estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado la existencia de receptores alfa 2 en las células ganglionares retinianas de humanos. En estudios in vitro de cultivos de células ganglionares retinianas, las células que habían estado expuestas a la brimodina y eran sometidas estrés oxidativo, al glutamato y a la hipoxia; presentaban mayor porcentaje de supervivencia que aquellos cultivos sin tratamiento. (45)

Farmacocinética

La vía principal de absorción de la brimodina es a través de la córnea. De 30 a 120 minutos posterior a su administración, se presenta un pico de brimodina en las concentraciones séricas. Sin embargo, es rápidamente metabolizada a nivel hepático, siendo su vida media de eliminación de dos hora y media. Por lo que los efectos sistémicos cuando el fármaco es correctamente eliminado son relativamente raros. (44)

En un estudio clínico aleatorizado doble ciego en donde se comparó el uso de tartato de brimonidina al 0.2% y timolol al 0.5%, dos veces al día, durante 30 meses demostró que no existe diferencia clínicamente significativa de disminución de la presión intraocular entre los dos medicamentos; sin embargo con el uso de brimonidina existe disminución de los aumentos en picos matutinos de la presión intraocular que durante el uso con timolol.

Asimismo se encontró que en aquellos pacientes que recibían brimodina preservan el campo visual mejor que los pacientes que usaron timolol. Se cree que esto sucede debido a un mecanismo diferente al de la disminución de la presión intraocular de la brimodina. (46)

En un análisis de dos ensayos clínicos aleatorios doble ciego de duración de 12 meses de pacientes que recibían brimodina o timolol como monoterapia y brimodina con timolol, se demostró que la combinación de brimodina y timolol alcanzan con mayor frecuencia presiones intraoculares menores de 18 mmHg y con menos fluctuaciones durante el día, que aquellos pacientes que reciben brimodina o timolol como monoterapia. (47)

Efectos Adversos

Los efectos adversos en pacientes en tratamiento con brimodina van del 10 al 30% de los pacientes y éstos pueden ser locales o sistémicos.

Entre los pacientes locales reportados con mayor frecuencia es la resequedad de la mucosa oral, hiperemia conjuntival ardor y dolor, visión borrosa cefalea y sensación de cuerpo extraño, fatiga, somnolencia y conjuntivitis folicular.

Los efectos adversos reportados para la familia de agonistas de los receptores alfa 2 que se relacionan a su lipofilidad y capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica se encuentran sedación, fatiga y somnolencia.

A diferencia de lo esperado; la brimodina no ha presentado un efecto significativo en la frecuencia cardiaca o presión arterial.

Se ha propuesto que bajo ciertas circunstancias, la estimulación de los receptores alfa produciría vasoconstricción de las arterias sistémicas, lo cual puede ocasionar hipertensión arterial sistémica, particularmente si existe un excesivo tono simpático y hay una alta concentración sistémica del fármaco. (35)

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se encuentran de entre los fármacos más potentes para disminuir la presión intraocular.

Mecanismo de Acción

La anhidrasa carbónica es una enzima que cataliza la hidratación del dióxido de carbono (CO_2) de forma reversible, generando bicarbonato (HCO_3^-) y un ion de hidrógeno (H^+).

Esta reacción se lleva a cabo en diversos tejidos, y tiene un rol fundamental para preservar diferentes sistemas fisiológicos, por lo que esta enzima se encuentra en casi todo el organismo.

En el ojo se localiza en el endotelio corneal, epitelio ciliar, en las células de Müller y epitelio pigmentado de la retina. En los procesos ciliares, participa en la formación de bicarbonato y está relacionada con la secreción de sodio para formar humor acuoso.

Existen al menos, quince isoenzimas de la anhidrasa carbónica, de las cuales la isoenzima II, IV y XII se encuentran en el cuerpo ciliar. Estas isoenzimas tienen mayor importancia en la formación del humor acuoso. También se encuentra en el endotelio corneal, pulmón y eritrocitos.

La inhibición de anhidrasa carbónica disminuye el flujo del bicarbonato a la cámara posterior y con esto se consigue disminuir la formación de humor acuoso y por lo tanto se disminuye la presión intraocular. (35)

Inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos.

Hace más de una década se demostró el efecto hipotensor ocular de la acetazolamida, sin embargo el uso sistémico de dicho fármaco carece de acción hipotensora tópica y tiene efectos adversos importantes motivo por el cual ha ido

disminuyendo su uso. Otro fármaco de esta familia sistémico es la dichlorophenamina. El mecanismo de acción mediante el cual actúan es mediante la inhibición de la anhidrasa carbónica, específicamente los tipos II, IV y XII; que son los que se encuentran en el cuerpo ciliar. Los efectos adversos son debidos a la inhibición de estos tipos de anhidrasa carbónica presentes en otros tejidos; y entre los cuales se encuentra la sensación de hormigueo de las extremidades, sabor metálico, depresión, fatiga, disminución del libido, náusea, miopía transitoria y acidosis metabólica.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos no están indicados como fármacos de primera elección.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica locales

En 1995 se obtuvieron dos inhibidores de la anhidrasa carbónica de uso exclusivamente tópico ocular, evitando así los efectos sistémicos adversos de la acetazolamida y facilitando el apego al tratamiento.

Estos dos medicamentos son la dorzolamida y la brinzolamida. Apéndices-Tabla 7.

La eficacia de la reducción de la presión intraocular de los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos varía de 15 a 30% de la presión intraocular basal.

Se ha reportado tolerancia sistémica adecuada en la mayoría de los pacientes, siendo la sensación de cuerpo extraño en el ojo y la hiperemia conjuntival los efectos adversos más frecuentes. Asimismo, cuando el fármaco llega a la cavidad oral a través de los conductos nasolagrimales; el paciente puede presentar sabor amargo debido a la inhibición de la anhidrasa carbónica VI presente en la orofaringe.

La brinzolamida se asocia más frecuentemente a visión borrosa que la Dorzolamida. (50)

La Dorzolamida se asocia a efectos adversos sistémicos severos como nefrolitiasis, anorexia, depresión, demencia y pérdida de la transparencia de la córnea en sujetos con disfunción del endotelio corneal previamente.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos o sistémicos se encuentran contraindicados en pacientes con el antecedente de alergia a las sulfonamidas

El uso de la brinzolamida y la dorzolamida como terapia de primera línea se encuentra justificado, sin embargo estos dos fármacos son usados más frecuentemente en asociación de un beta bloqueador o un análogo de la prostaglandina, debido al efecto aditivo entre dichos fármacos, y disminuyendo los efectos adversos locales. (35)

ASOCIACIONES DE LOS MEDICAMENTOS HIPOTENSORES OCULARES

Las asociaciones de medicamentos anti glaucomatosos han sido de utilidad en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto resistente a las opciones de tratamiento de primera línea o en glaucomas terminales en los que es recomendable mantener la presión intraocular por debajo de 14 a 18 mmHg. Ningún medicamento anti glaucomatoso puede disminuir la presión ocular por debajo de un 50% de la basal, debido a que la presión intraocular objetivo de algunos pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto debe ser disminuida más de un 30%; las asociaciones de medicamentos anti glaucomatosos resultan útiles. (35)

Estas asociaciones deben permitir alcanzar las metas de presión intraocular con el menor número de efectos adversos, facilitando el apego al tratamiento y con un precio aceptable.

Es importante aclarar que no deben de asociarse con otros medicamentos que tengan el mismo mecanismo de acción, ya que sus efectos antihipertensivos no se verán acrecentados, e incluso pueden resultar contraproducentes.

Análogos de la Prostaglandina y Timolol

Rigollet, et. Al. Ha estudiado mediante un ensayo clínico prospectivo aleatorio la asociación de timolol con análogos de las prostaglandinas (latanoprost 0.005%/timolol 5mg/1ml contra bimatoprost 0.03%/ timolol 5mg/1ml o travaprost 0.004%/timolol 5mg/1ml) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y en pacientes con hipertensión ocular. Se registró la presión intraocular por 6 meses y a los 12 meses.

Al mes de tratamiento, la presión intraocular disminuyó a menos de 21 mmHg para las tres combinaciones, y permaneció debajo de este nivel durante el estudio. A los 12 meses de tratamiento; los pacientes tratados con la combinación de bimatoprost/timolol tenían una disminución de $-8.56 \pm (3.70)$ con presión

intraocular de base se 20.0 mmHg, los pacientes con travaprost/timolol -6.61 ± 2.46 , con presión intraocular de base de 26.4 mmHg, y la combinación de latanoprost/timolol presenta una disminución de la presión intraocular mayor que las otras dos combinaciones, siendo esta de $-9.02 \pm (3.63)$ con presión intraocular de base de 27.6mmHg.

Se registraron los efectos adversos de dichas combinaciones a lo largo del estudio. A los 6 meses de tratamiento se reportaron efectos adversos tales como pigmentación del iris, prurito ocular. La hiperemia conjuntival fue más frecuentemente con la combinación de bimatoprost/timolol (45.2%). La sequedad ocular se reportó más frecuentemente con el grupo de travaprost/timolol (22.7%). Después de un año los efectos adversos disminuyeron.

Se demostró que las tres combinaciones son buenas opciones de tratamiento para disminuir la presión intraocular, además son bien toleradas para pacientes que requieren tratamiento a largo plazo. (51)

En un meta análisis y revisión de ensayos clínicos aleatorizados de los efectos sobre la presión intraocular de los análogos de las prostaglandinas con beta bloqueadores se concluyó que no existe diferencia en la disminución de la presión intraocular con la administración matutina de los análogos de las prostaglandinas con timolol, sin embargo se reportan disminuciones mayores cuando se aplica dicha combinación en la tarde. (52)

Sin embargo la asociación de los análogos de la prostaglandina con el timolol no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration, debido a que no se cuenta con suficiente evidencia que esta combinación tenga mayor eficacia que el uso de los análogos de la prostaglandina como monoterapia. Estas combinaciones si han sido aprobadas en otros países incluyendo México. (35)

Brimonidina y Timolol

La brimonidina y el timolol disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos complementarios y tienen efecto aditivo si se administra en combinación.

Sherwood et. Al. Valoró dos estudios clínicos aleatorios doble ciego de 12 meses de duración la combinación de brimonidina al 0.2% /timolol al 0.5% dos veces al día, contra brimonidina al 0.2% tres veces al día y timolol al 0.5% dos veces al día. La disminución media de la presión intraocular durante la duración del estudio fue de -4.4 a -7.6 mmHg para la combinación de brimonidina/timolol, de -3.9 a -6.2 mmHg para la monoterapia con timolol y de -2.7 a -5.5 mmHg para la monoterapia con brimonidina; demostrado que la terapia con brimonidina/timolol superior que la monoterapia de cada uno de éstos fármacos. Se demostró que la combinación de brimonidina/timolol fue mejor tolerada que la brimonidina, con efectos adversos sistémicos y locales predecibles, basados en sus componentes individuales, pero menos tolerada que el timolol. La diferencia promedio de la presión a las dos horas de administración (hora pico) entre la combinación fija y la brimonidina fue de 1.9 a 2.5 mmHg y de 2.0 a 2.3 mmHg para el timolol.

El grupo de los pacientes tratados con brimonidina presentó con mayor frecuencia conjuntivitis alérgica, que el grupo tratado con la combinación del medicamento; se cree que es debido a la menor exposición ocular a la brimonidina con la terapia combinada; ya que esta solo se aplica dos veces al día, en comparación con la aplicación de 3 veces al día con la brimonidina en monoterapia. (53)

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica y Timolol

La combinación dorzolamida al 2%/timolol 0.5% dos veces al día se ha comparado con la administración de dorzolamida al 2% tres veces al día y timolol 0.5% dos veces al día, demostrando que la dorzolamida/timolol es más efectiva en la disminución de la presión intraocular, que los componentes de dicha fórmula en monoterapia.

Sin embargo los efectos adversos de tipo locales como hiperemia conjuntival son menos frecuentes en la terapia con dorzolamida/timolol que el grupo de la monoterapia con dorzolamida, y menos frecuentes con el uso de timolol como monoterapia.

Se cree que debido a que la hiperemia conjuntival es menos frecuente con el tratamiento de dorzolamida/timolol debido a que el timolol pudiera limitar la inflamación ocular o alergia cuando se administra en combinación. También se hipotetiza que la frecuencia de hiperemia conjuntival es mayor en el grupo de monoterapia con dorzolamida debido a que, aunque la concentración de preservativos es similar en las combinaciones de dorzolamida/timolol y dorzolamida, la exposición a estos es mayor en pacientes en terapia con dorzolamida ya que se administra tres veces al día. (54)

Manni et. Al. Realizaron un estudio multicéntrico aleatorio doble ciego paralelo para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento de la combinación de brinzolamida al 1%/timolol al 0.5% contra la dorzolamida al 2%/timolol al 0.5%, durante un año en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y pacientes con hipertensión intraocular. Se midió la presión intraocular a diferentes horas del día a los 6 meses y a los 12 meses, demostrando de los pacientes que recibieron la combinación de brinzolamida/timolol tenían disminuciones menores de la presión intraocular que variaban de 7.2 a 9.2 mmHg, que los pacientes que recibieron dorzolamida/timolol con disminuciones de la presión intraocular que variaban de 7.4 a 8.9 mmHg. El 10.6% de los pacientes que recibían terapia con dorzolamida/timolol presentaban irritación ocular, mientras que esto solo se presentó en el 2,7% de los pacientes que recibían brinzolamida/timolol. (55)

Otras Asociaciones de los Derivados de la Prostaglandina y Prostamidas

En general este grupo de fármacos son utilizados como fármacos de primera línea debido a su eficacia. Sin embargo cuando se desea disminuir más la presión intraocular han demostrado tener un efecto sinérgico con diferentes fármacos.

El latanoprost es buen medicamento para su asociación con dorzolamida, por su efecto sinérgico, sin embargo esta asociación no se encuentra en solución y deberá ser aplicada separadamente.

También se han asociado a alfa agonistas obteniendo buenos resultados, se reporta que el bimatoprost se asocia mejor con la brimonidina que con el timolol.
(35)

Nuevos Desarrollos en el Tratamiento Médico del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

El tratamiento médico del glaucoma ha presentado avances extraordinarios durante el último siglo.

Asimismo se han realizado extensas investigaciones sobre la fisiopatología y mecanismos moleculares implicados en el daño celular ganglionar en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Esto ha contribuido a desarrollar terapias diseñadas para mantener la función neuronal y permitir o retrasar la muerte de las células ganglionares retinianas.

En algunos pacientes, a pesar de abundantes intentos terapéuticos para disminuir la presión intraocular, pudieran continuar teniendo daño progresivo en la función visual con registros de presión intraocular dentro del objetivo.

Algunos procesos involucrados en la fisiopatología del glaucoma y la muerte de las células ganglionares retinianas son objetivo de algunas agentes neuroprotectores, entre los cuales tenemos: la producción externa del óxido nítrico y el glutamato, la deprivación interna de los factores neurotróficos en las células ganglionares retinianas, la pérdida de procesos internos de auto reparación

Los agentes neuroprotectores buscan disminuir la muerte celular influyendo en los mecanismos de supervivencia de las células ganglionares retinianas, y así retrasar el deterioro de la función visual. (56)

Otro de los factores de riesgo para el deterioro de la función visual es el flujo sanguíneo ocular y el estrés oxidativo, estos pueden ser diagnosticado y tratados.

Las variaciones de la tensión arterial incrementan la probabilidad de deterioro del campo visual en pacientes con glaucoma, debido al compromiso de la circulación de la cabeza del nervio óptico asociado al aumento de la presión intraocular. La tensión arterial deberá ser modificada para prevenir variaciones nocturnas, esta

regulación puede incrementarse mediante inhibidores de la anhidrasa carbónica. (57)

Distintas investigaciones sugieren que el efecto del aumento del flujo sanguíneo ocular de los fármacos calcioantagonista podría tener un efecto neuroprotector en las células ganglionares retinianas, sin embargo se ha reportado que el uso sistémico de estos fármacos podría aumentar la tasa de glaucoma primario de ángulo abierto. La lomerizina es un calcioantagonista que actúa sobre receptores T y L del calcio, inhibe selectivamente la entrada de calcio dependiente de canales Ca^{++}/KCl más potentemente a nivel de las arterias cerebrales que de las mesentéricas. Con su uso hay una mejoría del flujo sanguíneo retiniano y de la cabeza del nervio óptico, debido a la vasodilatación selectiva de tejidos oculares, no tiene efectos significativos en la presión arterial sistémica y frecuencia cardíaca.

Se ha estudiado recientemente a los antagonistas de los receptores de las endotelinas como fármacos neuroprotectores. En situaciones de aumento de la presión intraocular, y de isquemia se libera Endotelina 1, que causa vasoconstricción en la cabeza del nervio óptico.

El sulfisoxazol es un antagonista de los receptores de endotelinas que ha demostrado proteger a la retina frente el daño isquémico, disminuyendo alteraciones medidas mediante electrorretinograma y los factores de estrés celular de las células gliales. (58)

Otro de los fármacos en los cuales se ha estudiado su efecto neuroprotector en glaucoma es la memantina oral, es un fármaco que actúa sobre el sistema glutamatergico mediante el bloqueo de los receptores NMDA de glutamato, y está aprobada para uso en la enfermedad de Alzheimer. Estas dos enfermedades tienen en común la excesiva producción de glutamato o su acumulación, resultando en excitotoxicidad mediante la sobre estimulación de los receptores NMDA y la isquemia. Se encuentra actualmente en fase clínica III. (59)

El estrés oxidativo se cree que causa degeneración de la malla trabecular, alterando el flujo del humor acuoso.

El extracto de las hojas del ginkgo biloba se ha utilizado por varios años para tratar múltiples patologías por sus efectos antioxidantes, estabilizador de la mitocondria, efectos antiinflamatorios, efectos en la microcirculación, propiedades vaso relajantes, antitromboticas. Este extracto contiene principalmente flavonoides y terpenoides, a los cuales también se le atribuyen propiedades de neuroprotección.

Se teoriza que el ginkgo biloba pudiera tener beneficios interviniendo en los diferentes procesos involucrados en la patogénesis del glaucoma: estrés oxidativo, microcirculación y función mitocondrial.

A.K. Cybulska-Heinrich, M. Mozaffarieh, J. Flammer estudiaron los efectos en el campo visual del ginkgo biloba en un estudio aleatorio doble ciego, prospectivo con control de placebo a los pacientes con glaucoma normotensivo, demostrando una mejoría significativa en el campo visual en pacientes que recibieron extracto de ginkgo biloba. No se reportaron efectos sistémicos adversos. (60)

Aunque se necesitan más estudios al respecto, el ginkgo biloba puede tener efectos benéficos para los pacientes con glaucoma, su uso se limita como terapia adyuvante.

Recientemente se aprobó por la Food and Drug Administration el tafluprost 0.0015%, que es un agonista selectivo de los receptores de prostanoïdes tipo F, su efecto es similar como otros análogos de las prostaglandinas mostrando eficacia similar a la del latanoprost y efectos adversos atribuibles a los fármacos de esta clase. Sin embargo no contiene el preservativo cloruro de benzalconio lo cual le da ventaja sobre otros análogos de las prostaglandinas para su uso en pacientes alérgicos o con sensibilidad a los preservativos y pacientes con ojo seco. (61)

Pautas para el Tratamiento del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

El objetivo de iniciar el tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto es mantener la presión intraocular en un rango en el que el paciente se mantenga estable, o en el cual la progresión del glaucoma sea mínima.

Se recomienda iniciar tratamiento toda vez que se registre presión intraocular elevada o presión intraocular con cifras que se acerquen a 20 mmHg en un paciente con factores de riesgo para el desarrollo de daño en el nervio óptico por glaucoma. Asimismo cuando se documente daño glaucomatoso en el ojo de un paciente con aparente presión intraocular dentro de los parámetros normales; en estos pacientes se debe tener siempre en cuenta la medida del espesor corneal.

En aquellos pacientes en los que el diagnóstico resulte sospechoso, se deben repetir las pruebas de campo visual y revalorar el nervio óptico así como la presión intraocular en 3 a 6 meses posteriores.

En algunos casos de glaucoma primario de ángulo abierto varios medicamentos pueden ser potencialmente efectivos y se debe iniciar con aquel fármaco menos propenso a producir efectos adversos locales o sistémicos, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la historia clínica del paciente.

Se debe de establecer un parámetro de presión intraocular en la que sea poco probable que se desarrolle o progrese el daño glaucomatoso. La presión intraocular objetivo es un estimación en la cual se protegerá el campo visual del paciente. Asimismo esta cifra se deberá valorar dependiendo de la presión intraocular a la que ocurrió el daño glaucomatoso, el defecto del campo visual y la esperanza de vida del paciente. La presión intraocular objetivo debe ser individualizada y probablemente necesitará ajustes.

Se recomienda iniciar el tratamiento con la menor cantidad del fármaco que logre el efecto terapéutico deseado; de esta manera se espera tener los mínimos efectos adversos.

Una vez establecida la presión intraocular objetivo se deberá reevaluar al paciente en 3 a 6 meses posteriores al inicio del tratamiento, para registrar si existe progresión o el paciente permanece estable. Apéndices-Figura 11. También es necesario valorar la tolerancia del paciente al fármaco empleado como monoterapia. Apéndices-Figura 12.

Los análogos a las prostaglandinas y los beta bloqueadores son los fármacos más frecuentemente usados como monoterapia en los pacientes con glaucoma, a menos que existan contraindicaciones médicas, económicas o intolerancia a dichos fármacos. Los agonistas alfa 2 y los inhibidores de la anhidrasa carbónica también son medicamentos de primera línea empleados para el tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto.

Si el paciente desarrolla de efectos adversos secundarios a la monoterapia se debe cambiar el fármaco por alguna de las alternativas de primera línea, y reevaluar la presión intraocular tomando en cuenta el periodo de lavado del primer fármaco empleado. Apéndices-Tabla 8.

Cuando no se alcanza la presión intraocular con el fármaco empleado, se deberá añadir un segundo fármaco, emplear combinaciones terapéuticas o cambiar de terapia. Si a pesar de estas modificaciones la presión intraocular objetivo no se alcanza, se considerarán otras opciones terapéuticas quirúrgicas.

Se debe asesorar al paciente sobre los efectos adversos del medicamento empleado, toxicidad, interacciones con otros medicamentos o reacciones adversas que pongan en peligro la vida del paciente. (62, 33)

CONCLUSIONES

1.- Disminuir la presión intraocular es el objetivo principal del tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. Actualmente se basa en la administración de Timolol oftálmico, Latanoprost, Travaprost, Bimatoprost, Tartrato de Brimonidina, Brinzolamida y la Dorzolamida. Solos, en combinaciones o administrados simultáneamente.

2.- Los mecanismos de acción mediante los cuales se disminuye la presión intraocular es mediante la disminución de la producción de humor acuoso y aumento de su drenaje a través de la red trabecular o la vía uveoescleral.

3.- La eficacia de los distintos fármacos disponibles para el tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto depende del individuo tratado, ya que puede variar de paciente a paciente, sin embargo se sostiene que el Timolol, los análogos de la prostaglandina y Prostamidas son los medicamentos con mejor respuesta y menos efectos adversos.

4.- Los fármacos antagonistas adrenérgicos, se encuentran indicados como fármacos de primera línea sin embargo no son una alternativa para los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco o insuficiencia cardiaca, ni en pacientes asmáticos.

Los derivados de las prostaglandinas y prostamidas se encuentran indicados como fármacos de primera línea o como alternativa de tratamiento en aquellos pacientes en los que se encuentre contraindicado los antagonistas adrenérgicos.

Los fármacos agonistas adrenérgicos son fármacos empleados como primera línea o en asociación con otros hipotensores oculares. Se encuentran contraindicados en aquellos pacientes con ángulos oculares susceptibles al cierre y pacientes con edema macular.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica locales se encuentran indicados como monoterapia para disminuir la presión intraocular, sin embargo son usados más frecuentemente en asociación debido al efecto aditivo que presentan con algunos fármacos. Se encuentran contraindicados en los pacientes con alergia a las sulfonamidas

5.- Los fármacos antagonistas adrenérgicos presentan efectos adversos secundarios a la estimulación sistémica de receptores adrenérgicos. A nivel cardiaco pueden ocasionar bradicardia, bloqueo auriculoventricular o síncope. Las reacciones respiratorias son debidas al bloqueo de los receptores adrenérgicos de tipo 2, desencadenando una obstrucción bronquial o ataques asmáticos.

Los derivados de las Prostaglandinas y Prostamidas tienen un excelente perfil de seguridad respecto a los efectos adversos, siendo los efectos adversos locales como hiperemia conjuntival, pigmentación y desarrollo de quistes pigmentarios en el iris; los más frecuentes.

Los efectos adversos producidos por los agonistas adrenérgicos son aquellos resultantes de la activación de los receptores adrenérgicos alfa sistémicos, entre los que encontramos sedación, fatiga y somnolencia. En algunos pacientes y bajo ciertas circunstancias; puede causar hipertensión arterial sistémica.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica locales se asocian frecuentemente a efectos adversos transitorios en el ojo, sin embargo se han reportado efectos adversos sistémicos severos como nefrolitiasis, anorexia, depresión y demencia.

6.- La seguridad de cada fármaco disponible actualmente para el tratamiento del glaucoma, depende del individuo al que se le administrará dicho medicamento. Se deben valorar las comorbilidades del paciente con la presión intraocular objetivo antes de iniciar el tratamiento. Asimismo durante el tratamiento, en algunas ocasiones resultará necesario cambio de medicamento para obtener un mayor costo beneficio.

7.- Se encuentran en estudio y desarrollo distintos fármacos que buscan disminuir la muerte de las células ganglionares retinianas, entre los cuales se encuentra la lomerizina es un calcioantagonista que busca mejorar el flujo sanguíneo retiniano y de la cabeza del nervio óptico, debido a la vasodilatación selectiva de tejidos oculares, sin efectos significativos cardiacos.

El sulfisoxazol es un antagonista de los receptores de endotelinas que protege a la retina frente el daño isquémico.

La memantina oral es un fármaco que bloquea de los receptores NMDA de glutamato, con ello se busca disminuir la muerte de las células ganglionares retinianas debida a la acumulación de glutamato. Se encuentra en fase clínica III.

RECOMENDACIONES

Se recomienda a tratar a todo aquel paciente con glaucoma primario de ángulo abierto, con hipertensión ocular o aquellos que tienen factores de riesgo para desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto y presión intraocular igual o mayor a 21 mmHg.

A la hora de elegir la farmacoterapia para disminuir la presión intraocular, es importante tomar en cuenta el objetivo de presión intraocular deseada con el tratamiento, así como las comorbilidades que el paciente tenga y la respuesta que presente a la monoterapia.

Las opciones terapéuticas para iniciar el tratamiento son varias; los antagonistas adrenérgicos son de los fármacos de primera línea, se utiliza con mayor frecuencia el maleato de timolol y por su eficacia, es el estándar con el cual se compara la eficacia de otros fármacos. Sin embargo diversos expertos en el tema prefieren utilizar los derivados de las prostaglandinas y las prostamidas en monoterapia debido a que son fármacos con eficacia comparable con el timolol, sin los efectos adversos sistémicos asociados al bloqueo sistémico de los receptores B1. Además que le permiten al paciente adecuado apego por su instilación (una vez al día).

Debido a que la respuesta del paciente a la terapia empleada no siempre será la misma y los efectos adversos resultantes ocurren de manera aleatoria, el tratamiento empleado no siempre tendrá la misma respuesta y deberá ser modificado o se deberá agregar otro medicamento hipotensor ocular.

El tratamiento debe ser basado en los conocimientos y experiencia del médico tratante.

Aún se necesitan más estudios clínicos de los fármacos dirigidos a la neuroprotección de las células ganglionares retinianas. A pesar que el glaucoma primario de ángulo abierto es una enfermedad con varias opciones terapéuticas y

quirúrgicas, se esperan nuevos desarrollos dirigidos a la neuroprotección y prevención de ceguera.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Young H.K, et al. Primary Open-Angle Glaucoma: Mechanisms of Disease. N Engl J Med 2009; 360:1113-1124

2.- Secretaría de Salud de México (2005). Comunicado de prensa (Número 169 Fecha: 09/04/2005) La Catarata, principal causa de Ceguera en México.

3.- Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. Acta Ophthalmologica. 2008;(86):716–726.

4.- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020.Br J Ophthalmol.2006;90(3):262-7.

5.- Rivera JL, Bell N.P. y Feldman R.M. Risk factors for primary open angle glaucoma progression: what we know and what we need to know. Current Opinion in Ophthalmology 2008; (19):102–106

6.- Tătaru CP, Purcărea VL. Antiglaucoma pharmacotherapy. J Med Life. 2012; 5(3): 247–251.

7.- American Academy of Ophthalmology. Sociedad Española de Oftalmología Pan American Association of Ophthalmology. Curso de ciencias Básicas y Clínicas . 2º ed. Elsevier; 2009

8.- Riordan E.P, Cunningham T.E. Vaughan y Asbury Oftalmología General. 18ª Ed. México: McGraw-Hill; 2012

9.- Worley A, Grimmer-Somers K. Risk factors for glaucoma: what do they really mean? *Aust J Prim Health*. 2011;17(3):233-9.

10.- Ortega R.B., Armengol O.Y., Guerra F.A., Herrera H.N. Importancia del espesor corneal central en pacientes sospechosos de glaucoma, hipertensos oculares y normales. *Rev. Med. Electrón. [revista en la Internet]*. 2010 Feb [citado 2013 Mayo 01]; 32(1).

11.- Fernandez B.J., Roman R.C., Fernandez R.M. Central Corneal Thickness as a Predictor of Visual Field Loss in Primary Open Angle Glaucoma for a Hispanic Population *Semin Ophthalmol*. 2011; 26(1): 28–32.

12.- Burr J.M. et. al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; 11(41):iii-iv, ix-x, 1-190.

13.- Coleman A.L., MD, PhD y Miglior S., MD. Risk Factors for Glaucoma Onset and Progression. *Survey of Ophthalmology*. 2008; 53: S3–S10.

14.- Marcus M.W., de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989-1994.

15.- Masahide Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; 39: 252–258.

16.- Siesky B.A., PhD; Alon Harris, MS, PhD; Amireskandari A. Glaucoma and Ocular Blood Flow: An Anatomical Perspective. *Expert Review of Ophthalmology*. 2012;7(4):325-340.

- 17.- Zheng Y, Wong TY, Mitchell P. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open angle glaucoma: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3399–404.
- 18.- Quigley H.A . Glaucoma. *The Lancet* 2011; 377 (9774):1367 – 1377.
- 19.- Sampaolesi R. Glaucoma. 2º Ed. Argentina:Panamericana; 1991
- 20.- Gemenetzi M, Yang Y. , Lotery A.J. Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment. *Eye (Lond)*. 2012 ; 26(3): 355–369
- 21.- Markus H. Kuehn, John H. Fingert ,Young H. Kwon. Retinal Ganglion Cell Death in Glaucoma: Mechanisms and Neuroprotective Strategies. *Ophthalmology Clinics of North America*. 2005; 18(3): 383 – 395
- 22.- Sushil K Vasudevan, Viney Gupta, Jonathan G Crowston. Neuroprotection in glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59(Suppl1): S102–S113.
- 23.- Kong GY, Van Bergen NJ, Trounce IA, Crowston JG. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *J Glaucoma*. 2009 Feb;18(2):93-100
- 24.- Yasunari Munemasa, Yasushi Kitaoka. Molecular mechanisms of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma and future prospects for cell body and axonal protection. *Front Cell Neurosci*. 2012; 6: 60.
- 25.- Rosenthal R., Fromm M. Endothelin antagonism as an active principle for glaucoma therapy *Br J Pharmacol*. 2011; 162(4): 806–816.

26.- Masahiro Tonari, Takuji Kurimoto, Taeko Horie, Tetsuya Sugiyama. Blocking Endothelin-B Receptors Rescues Retinal Ganglion Cells from Optic Nerve Injury through Suppression of Neuroinflammation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. June 8, 2012 vol. 53 no. 7 3490-3500

27.- Ying Pan, Rohit Varma. Natural history of glaucoma. Indian J Ophthalmol. 2011; 59(Suppl1): S19–S23

28.- Mackenzie B.J., Mikelberg F.S. Evaluating Optic Nerve Damage: Pearls and Pitfalls. Open Ophthalmol J. 2009; 3: 54–58.

29.- Remo S.Jr, Medeiros F.A. The Optic Nerve in Glaucoma. 2^a Ed. Brazil: Cultura Médica; 2006.

30.- Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, Heijl A; EMGT Group. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2008;115(11):2044-8.

31.- Wallace L.M. Alward, M.D. Medical Management of Glaucoma. N Engl J Med 1998; 339:1298-1307

32.- Carroll A.B. Webers, Henny J.M. Beckers, Rudy M.M.A. Nuijts y Jan S.A.G. Schouten. Pharmacological Management of Primary Open-Angle Glaucoma Second-Line Options and Beyond. Drugs Aging 2008; 25 (9): 729-759

33.-Sociedad Europea del Glaucoma. Terminología y Pautas Para el Glaucoma. 3ra Ed. Italia, 2008.

34- Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O, Vapaatalo H, Mäenpää J. Metabolism of Ophthalmic Timolol: New Aspects of an Old Drug. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011 May;108(5):297-303.

- 35.- Homero Casab Rueda et. Al. Fármacos Antiglaucos: Evidencia vs Experiencia. Publicaciones Permanyer. 2008.
- 36.- Nieminen T, et. Al . Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. Scand J Clin Lab Invest 2007;67:237–45.
- 37.- Kostandinos S., et. Al. Coprescription of Tamoxifen and Medications That Inhibit CYP2D6. J Clin Oncol. 2010 June 1; 28(16): 2768–2776.
- 38.- Dams I, Wasyluk J, Prost M, Kutner A. Therapeutic uses of prostaglandin F₂ analogues in ocular disease and novel synthetic strategies. Prostaglandins Other Lipid Mediat (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.01.00>
- 39.- Alm A., Grierson I., y Shields M.B. Side Effects Associated with Prostaglandin Analog Therapy. Survey of Ophthalmology 2008; 53 (1).
- 40.- Perry C.M., McGavin J.K, Culy C.R. y Ibbotson T. Latanoprost: An Update of its Use in Glaucoma and Ocular Hypertension. Drugs Aging 2003; 20 (8): 597-630
- 41.- Gupta S. K., et. al. Recent advances in pharmacotherapy of glaucoma. Indian J Pharmacol. 2008 October; 40(5): 197–208
- 42.- Whitcup S M, et. al. A randomised, double masked, multicentre clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2003 January; 87(1): 57–62.
- 43.- Jones D. Enhanced Eyelashes: Prescription and Over the Counter Options. Aesthetic Plast Surg. 2011 February; 35(1): 116–121.

44.- Cantor. L.B. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2006 December; 2(4): 337–346.

45.- Yoon Chiang L. K., Mao N., Makoto A., Yi-Ning C., Makoto A. Brimonidine is neuroprotective against glutamate-induced neurotoxicity, oxidative stress, and hypoxia in purified rat retinal ganglion cells. *Molecular Vision* 2010; 16:246-251.

46.- Krupin T. et. Al. A Randomized Trial of Brimonidine Versus Timolol in Preserving Visual Function: Results From the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011 Apr;151(4):671-81. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026. Epub 2011 Jan 22.

47- Spaeth G.L., Bernstein P., Caprioli J. y Schiffman R.M. Control of Intraocular Pressure and Fluctuation With Fixed-Combination Brimonidine–Timolol Versu Brimonidine or Timolol Monotherapy. *Am J. Ophthalmol*. 2011 Jan;151(1):93-99.e4

48.- Tanuj D., Soman N, Munish D, Shibal B. Steroid Induced Glaucoma. *Kerala Journal of Ophthalmology*. 2009; 21(4): 345- 350.

49.- Razeghinejad MR., Katz LJ. Non-steroidal drug induced Glaucoma. *Eye*. 2011;25:971–980

50.- Masini E, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23(6):705-16.

51.- Rigollet J.K., Ondategui J.A., Pasto A., and Lop A. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 187–191.

52.- Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, Nuijts RM, Hendrikse F, Schouten JS. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical β -blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2067-74.e1-6.

53.- Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM, Whitcup SM. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124:1230-8.

54. Higginbotham E.J. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4:1–9.

55.- Manni G, et. Al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009 Apr-May;18(4):293-300.

56.-Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults (Review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 2

57.- Mozaffarieh M., Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology* 2013, 13:43–49

58.-Muñoz- Negrete FJ., Pérez-López M., Won Kim H-R y Rebolleda G., Nuevos Desarrollos en el Tratamiento Médico del Glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84: 491-500.

59.-Beidoe G y Mousa SA. Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 1699-1707.

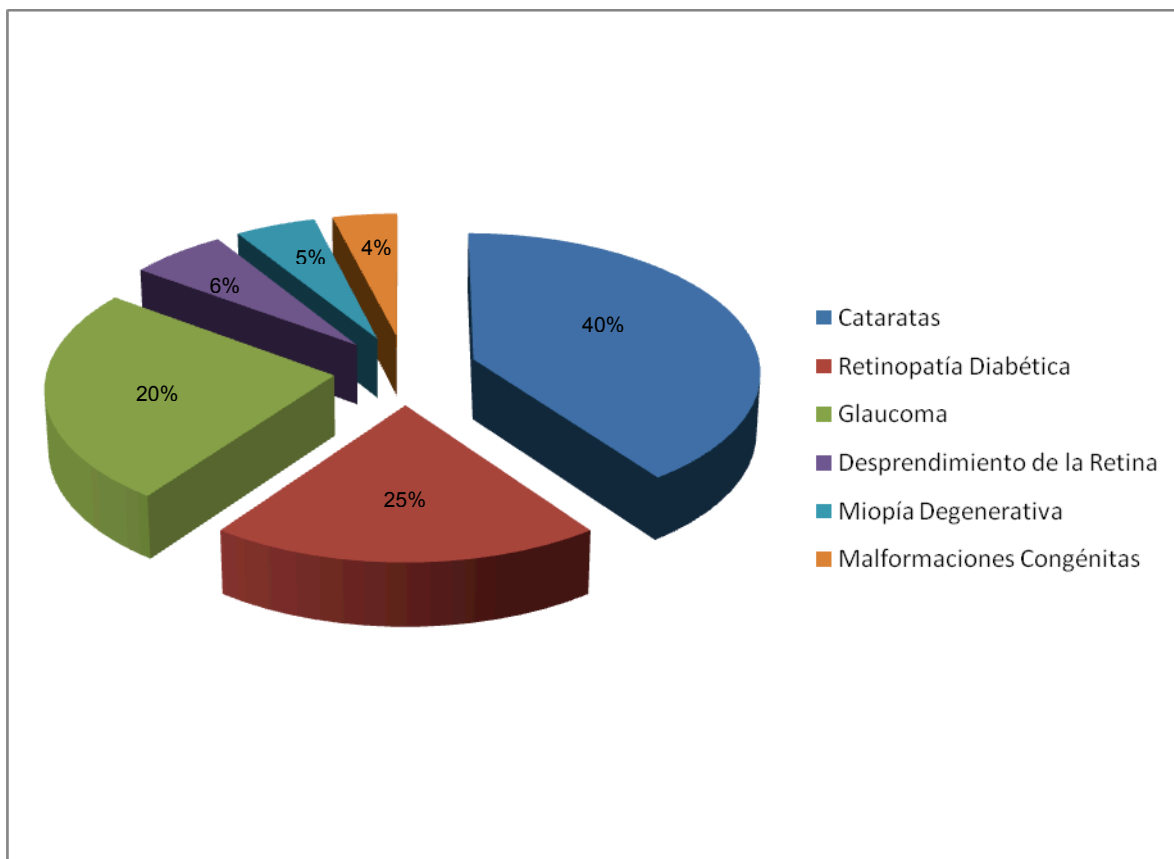
60.-A.K. Cybulska-Heinrich, M. Mozaffarieh, J. Flammer. Ginkgo biloba: An adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma. *Molecular Vision* 2012; 18:390-402

61.-Swymer C., Neville M.W. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2012 Nov;46(11):1506-10

62.- American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2010. Available at: www.aao.org/ppp.

APÉNDICES

Figura 1. Principales causas de ceguera en México.



Secretaría de Salud de México (2005). Comunicado de prensa (Número 169 Fecha: 09/04/2005) La Catarata, principal causa de Ceguera en México

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto.

Factores de Riesgo (Riesgo Relativo con 95% Intervalos de Confianza) Para el desarrollo de Glaucoma de Ángulo Abierto en Estudios Longitudinales basados en la Población

	BISED (9 años de incidencia)	RES (6.5 años de incidencia)	VIP (5 años de incidencia)
Edad (por año de edad)	1.04 (1.02-1.05)	1.06 (1.02-1.09)	
Edad basal 70-79 años			12.2(1.5-103)
Historia familiar de GAA	2.4 (1.3-4.6)		n.s. multivariado 1.1 (0.29-4.0)
PIO (por mmHg)	1.12 (1.08-1.16)	1.14 (1.08-1.21)	1.10 (1.04-1.20)
GCC (por 40 micras mas delgada)	1.41 (1.01-1.96)		
PAS (por 10 mmHg)	0.91 (0.84- 1.0)		
Diabetes	A la edad ajustada 1.2 (0.7-1.8)	n.s multivariado 0.65 (0.25-1.64)	
Antagonistas de los canales de calcio			4.8 (2.0- 63.3)
Alfa Bloqueadores			11.0 (4.6-26.8)
Relación Copa/Disco mayor a 0.7			11.2 (2.0-63.3)

BISED: Estudio de Incidencia de Patología Ocular de Barbados

RES: Estudio Oftálmico de Rotterdam

VIP: Proyecto de Discapacidades Visuales de Melbourne

GAA: Glaucoma de Ángulo Abierto

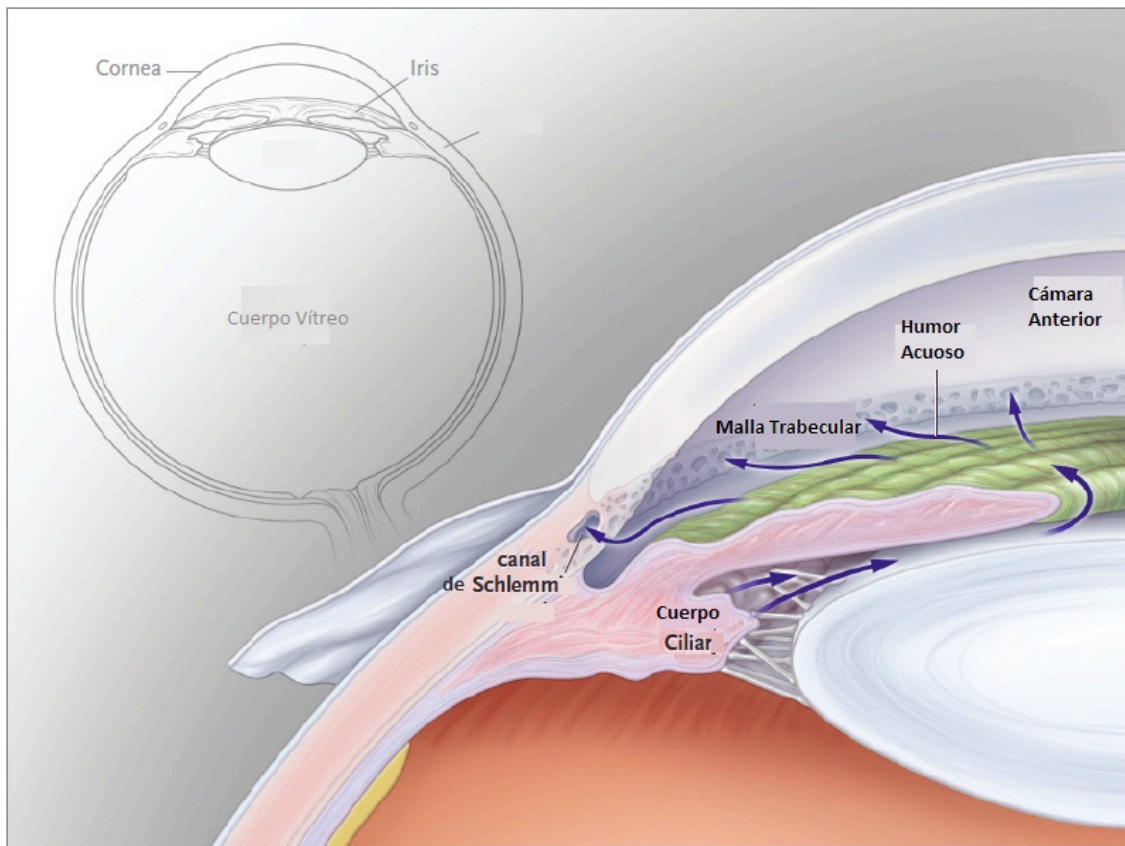
PIO: presión Intraocular

PAS: Presión Arterial Sistólica

Anne L.Coleman y Stefano Miglior (2008)

Se analizan los factores de riesgo de acuerdo al Estudio de Incidencia de Patología Ocular de Barbados; donde la población estudiada era descendiente Africana. El Proyecto de Discapacidades Visuales de Melbourne, donde la población estudiada estaba conformada por pacientes caucásicos de Australia. El Estudio Oftálmico de Rotterdam la población estudiada era caucásica de Países Bajos.

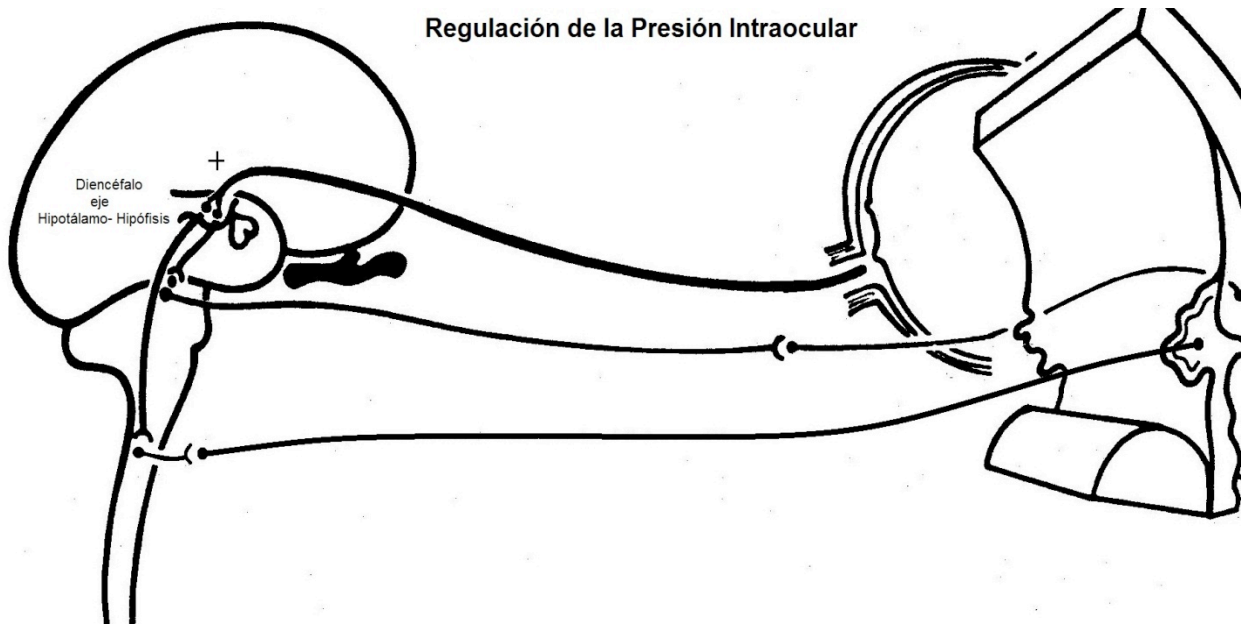
Figura 2. Circulación del Humor Acuoso.



Young H. Kwon, M.D., Ph.D., John H. Fingert, M.D., Ph.D., Markus H. Kuehn, Ph.D., and Wallace L.M. Alward, M.D. N. Primary Open-Angle Glaucoma. NEngl J Med 2009; 360:1113-1124

Imagen del segmento anterior del ojo, que muestra la circulación del humor acuoso a través de la cámara anterior y posterior del ojo.

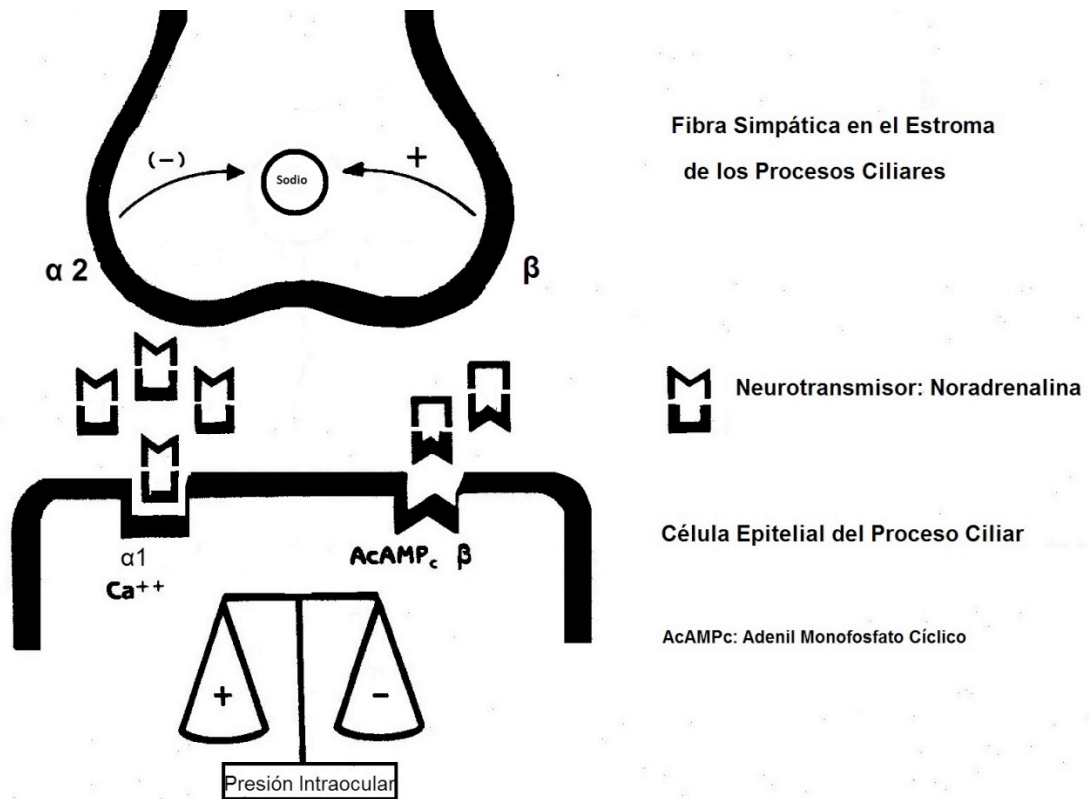
Figura 3. Regulación nerviosa fisiológica de la presión intraocular.



Sampaolesi, Roberto. Glaucoma. 2º Ed. Argentina: Panamericana; 1991

El aumento de la presión intraocular produce cambios en la osmolaridad que se detectan por la vía aferente a través del nervio óptico, originando una respuesta del diencéfalo, que se transmite por vía humoral a través de neuronas adenohipofisarias en la sangre y por vía nerviosa a través del sistema nervioso simpático hacia los procesos ciliares aumentando la formación de humor acuoso.

Figura 4. Función del sistema nervioso simpático en la regulación neurohumoral de la presión ocular.



Sampaolesi, Roberto. Glaucoma. 2º Ed. Argentina: Panamericana; 1991

Se esquematiza el proceso de neurotransmisión a nivel de las células del epitelio ciliar en las terminaciones nerviosas simpáticas del estroma entre los vasos capilares y el doble epitelio.

Figura 5. Patogenia de la apoptosis de las células ganglionares retinianas en el Glaucoma.

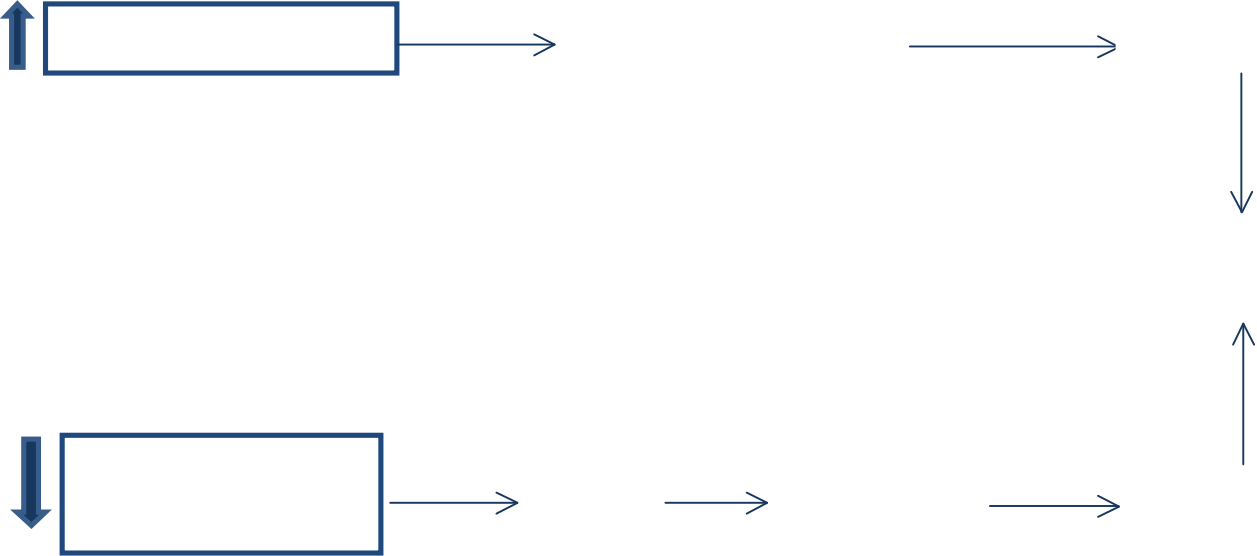


Figura 6. Apoptosis inducida por mediadores de la inflamación.

La activación de las células de la glía (astrocitos) en pacientes con glaucoma induce la liberación de mediadores de la inflamación: factor de necrosis tumoral alfa, óxido nítrico, los cuales generan estrés celular. Asimismo la disfunción mitocondrial debido a factores genéticos o al envejecimiento celular, causa desequilibrio de la homeostasis de calcio, aumentando la concentración de calcio intracelular. Si los mecanismos compensadores celulares no logran mediar el estrés celular sobreviene la apoptosis. A la muerte celular, se libera glutamato, el cual causa apoptosis en células vecinas

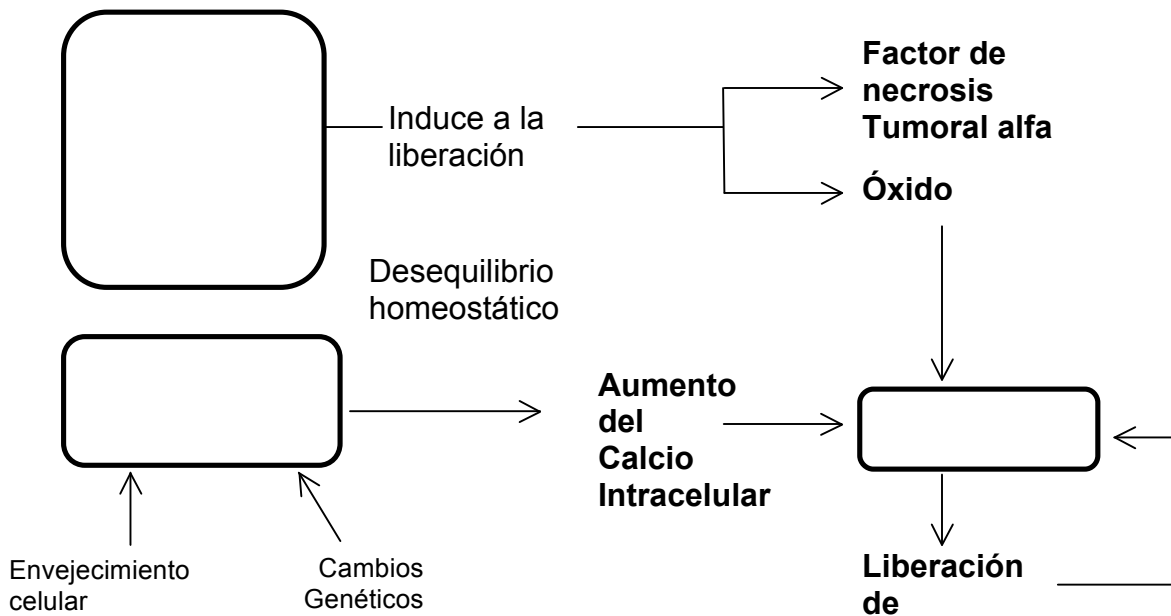


Figura 7. Mecanismos que juega la Endotelina 1 en la degeneración de las células ganglionares retinianas.

La lesión del Nervio óptico conlleva al reclutamiento de las células positivas al receptor de endotelina tipo B (ETRB) con la consecuente liberación de endotelina, lo cual mediante la contracción de la malla trabecular induce al aumento de la presión intraocular, y mediante vasoconstricción, la disminución del flujo sanguíneo oftálmico. Así mismo causa la liberación de factores pro inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa y el óxido nítrico. Estos mecanismos inducen a la degeneración de las células ganglionares retinianas.

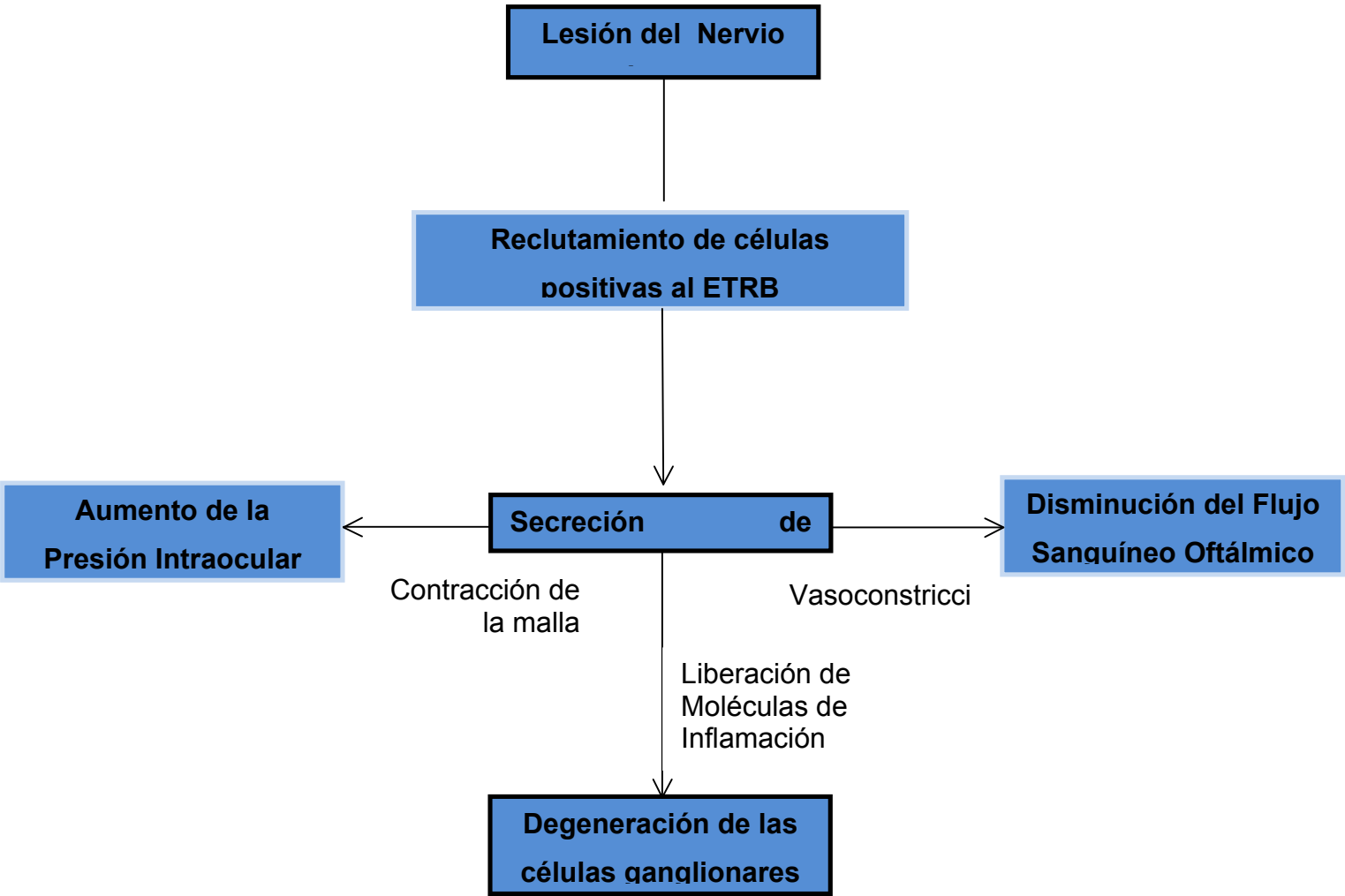
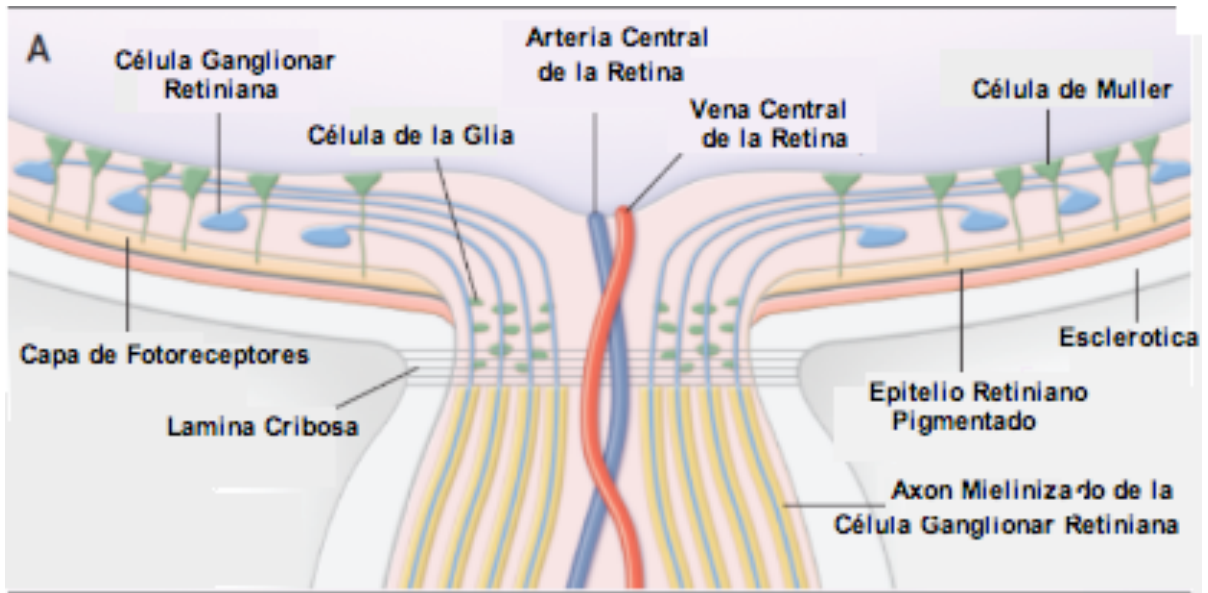
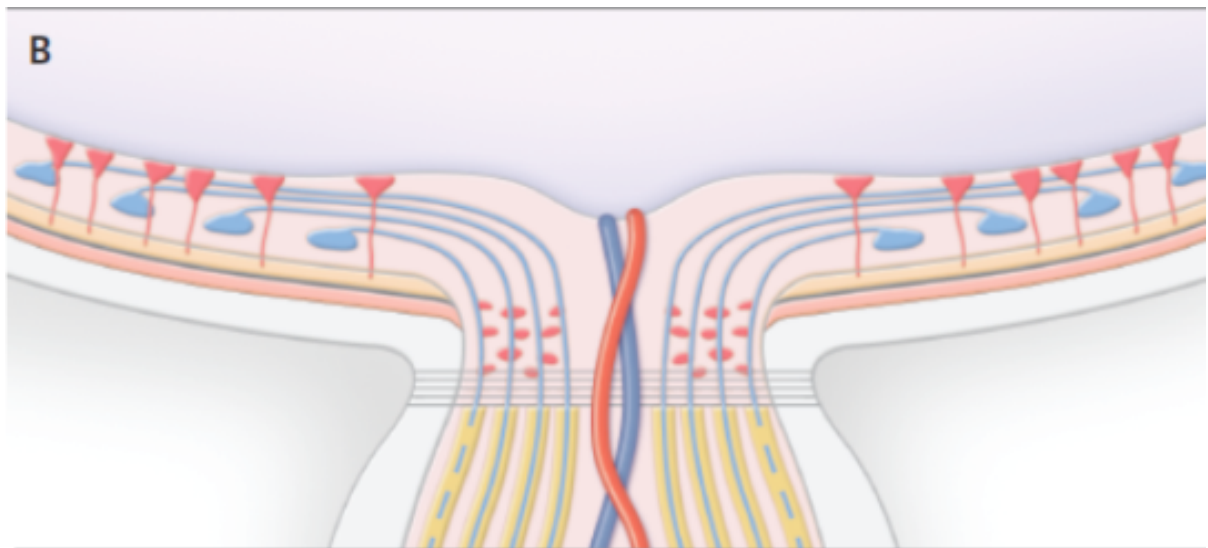


Figura 8- A y B. Cambio estructural del nervio óptico en el glaucoma primario de ángulo abierto.



Young H. Kwon, M.D., Ph.D., John H. Fingert, M.D., Ph.D., Markus H. Kuehn, Ph.D., and Wallace L.M. Alward, M.D. N. Primary Open-Angle Glaucoma. NEngl J Med 2009; 360:1113-1124

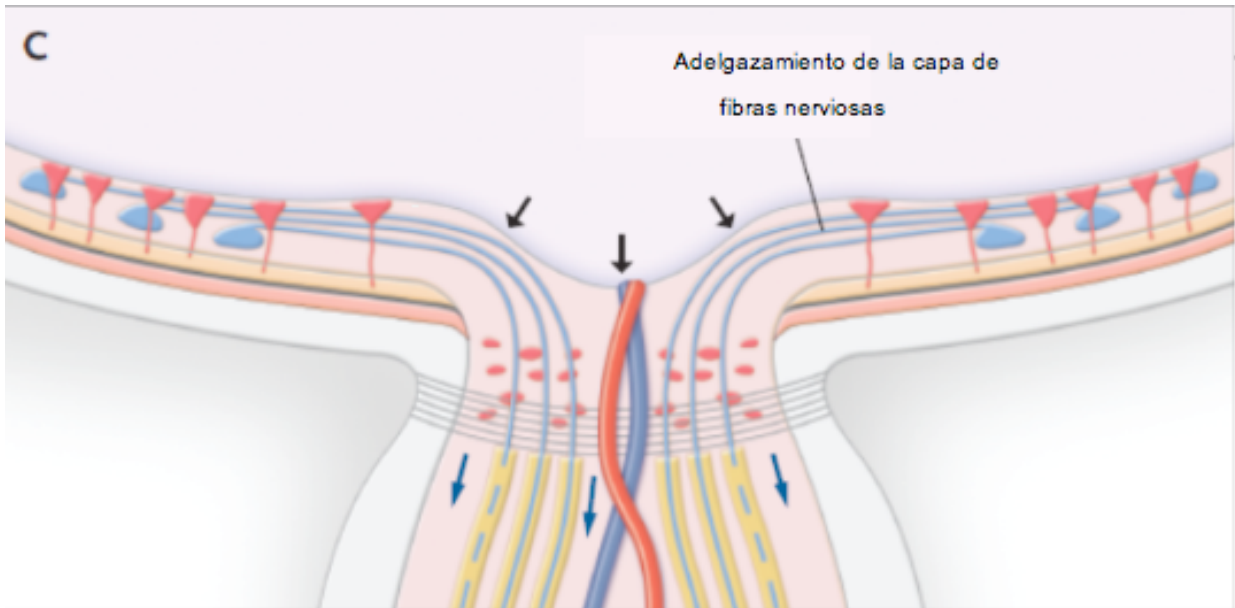
A- Configuración del Nervio Óptico



Young H. Kwon, M.D., Ph.D., John H. Fingert, M.D., Ph.D., Markus H. Kuehn, Ph.D., and Wallace L.M. Alward, M.D. N. Primary Open-Angle Glaucoma. NEngl J Med 2009; 360:1113-1124

B- Activación de las células gliales- astrocitos y células de Müller- (en rojo)

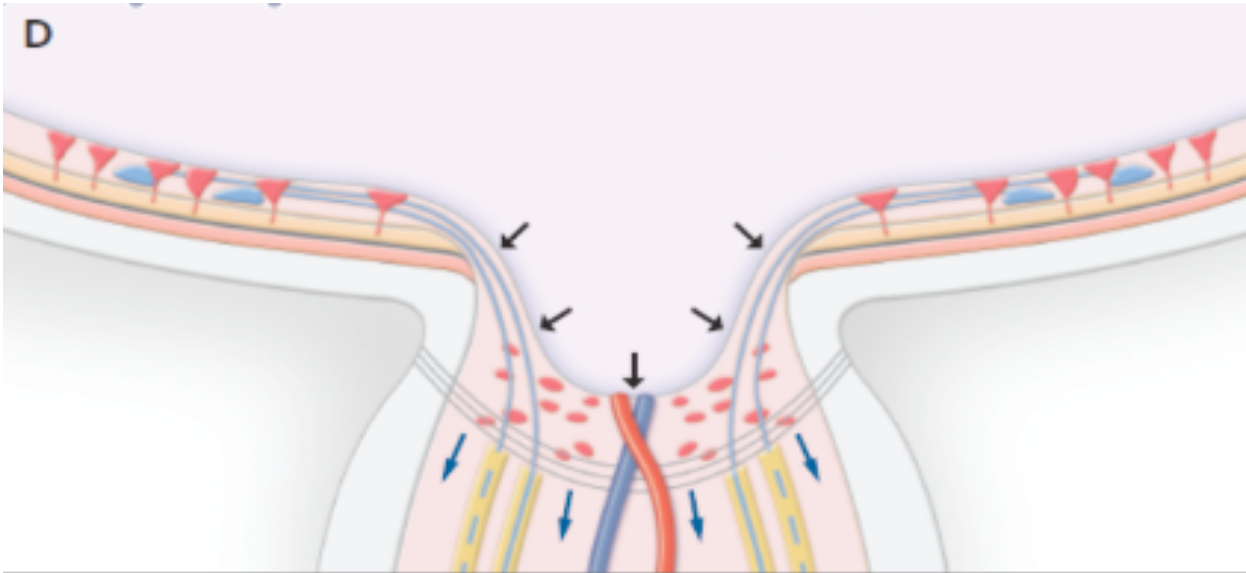
Figura 8-C. Cambio estructural del nervio óptico en el glaucoma primario de ángulo abierto.



Young H. Kwon, M.D., Ph.D., John H. Fingert, M.D., Ph.D., Markus H. Kuehn, Ph.D., and Wallace L.M. Alward, M.D. N. Primary Open-Angle Glaucoma. NEngl J Med 2009; 360:1113-1124

C. Pérdida de las fibras nerviosas, con aumento de la excavación papilar. La lámina cribosa sufre remodelación, se vuelve más gruesa y se arquea posteriormente.

Figura 8-D. Cambio estructural del nervio óptico en el glaucoma primario de ángulo abierto.

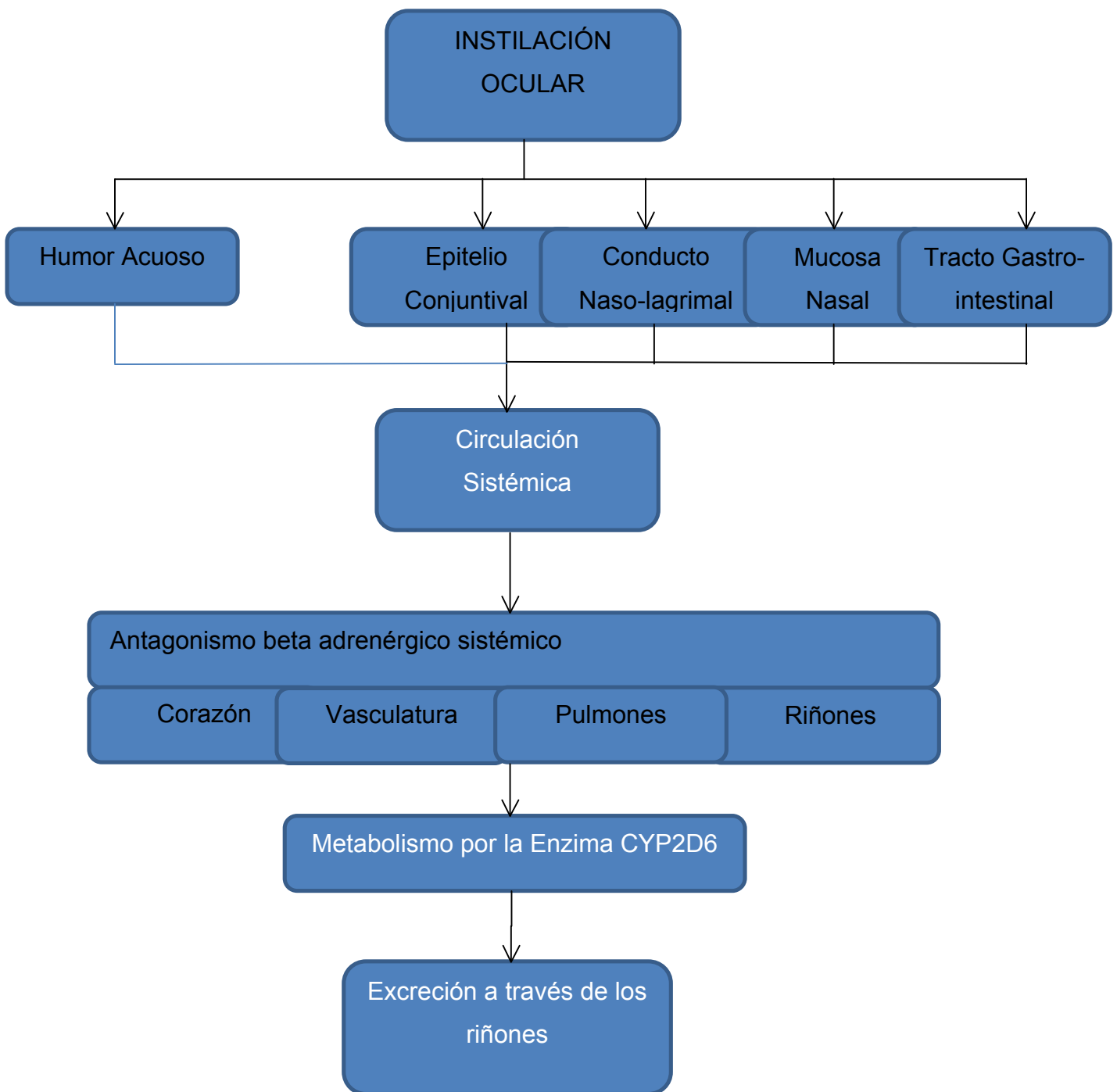


Young H. Kwon, M.D., Ph.D., John H. Fingert, M.D., Ph.D., Markus H. Kuehn, Ph.D., and Wallace L.M. Alward, M.D. N. Primary Open-Angle Glaucoma. NEngl J Med 2009; 360:1113-1124

D. En estadios avanzados de la enfermedad existe gran pérdida de las células ganglionares retinianas y sus axones.

El tejido preliminar y la lámina cribosa se vuelven más delgados y arqueados en dirección posterior resultando en la excavación patológica papilar

Figura 9. Origen sistémico de los efectos adversos del timolol oftálmico.



Nieminen T, Lehtimäki T, Maenpää J, Ropo A, Uusitalo H, y Kaasinen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. Scand J Clin Lab Invest 2007;67:237–45.

Tabla 2. Ubicación de algunos receptores adrenérgicos a nivel sistémico.

Órganos Efectores	Tipo de Receptor	Respuesta Impulso Adrenérgico	Respuesta Impulso Colinérgico
Ojo Músculo Radial del Iris Músculo Ciliar	α β	Contracción Midriasis Relajación (visión lejana)	----- Contracción (visión cercana)
Corazón Nódulo S-A Aurículas Nódulo A-V Sistema His-Purkinje Ventriculos	β_1	Aumento de la FC Aumento de la Contractilidad Aumento del Automatismo y velocidad de conducción Aumento del Automatismo y velocidad de conducción Aumento del automatismo y contractilidad	Disminución de la FC Disminución de la Contractilidad Disminución de la velocidad de conducción; bloqueo A-V Poco Efecto Ligera disminución de la contractilidad
Arteriolas Coronarias	α, β_2	Mayor dilatación ligera Constricción	Dilatación
Pulmón Músculo Bronquial Glándulas Bronquiales	β_2	Relajación	Contracción Estimulación
Vejiga Urinaria Detrusor Trigono y Esfinter	β α	Relajación Contracción	Contracción Relajación
Intestino Motilidad y Tono Esfínteres	α_2, β_2 α	Disminución Constricción (generalmente)	Aumento Relajación (generalmente)
Órganos Sexuales Masculinos	α	Eyaculación	Erección

S-A: Nodo sino-auricular FC Frecuencia Cardiaca Nodo A-V: Nodo Auriculo-ventricular

Sampaolesi, Roberto. Glaucoma. 2º Ed. Argentina: Panamericana; 1991

Tabla 3. Fármacos con actividad inhibitoria sobre la enzima CYP2D6

Clase	Inhibidores con actividad Moderada a Potente.	Inhibidores Débiles a moderados que podrían tener efecto In-Vivo	Fármacos alternativos
ISRS/ ISRN	Paroxetina Fluoxetina Bupropion.	Certralina Citalopram	Venflaxina Escitalopram Desvenlafacina
Antidepresivos tricíclicos		Imipramina Amitriptilina Desmipramina	
Antipsicóticos	Pimozida Thioridazina Perphenazina	Haloperidol Flufenacina Clorpromacina	Clozapina Risperidona Olanzapina
Fármacos cardiacos	Quinidina y la ticlopidina	Aminodarona Verapamilo Amlodipino Nifedipino Felodipino	Diltiacem
Medicamentos para enfermedades infecciosas	Terbinafina Quinidina	Ritonavir Cloroquina	Indinavir Saquinavir Nevirapine
Bloqueadores H₂ H₁		Cimetidina Prometazina Hidroxicina	Ranitidina Clorfenamina Loratadina

ISRS: Inhibidores de la recaptura de serotonina. **ISRN :** inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina. **H₁ y H₂** Tipos de receptores de la Histamina

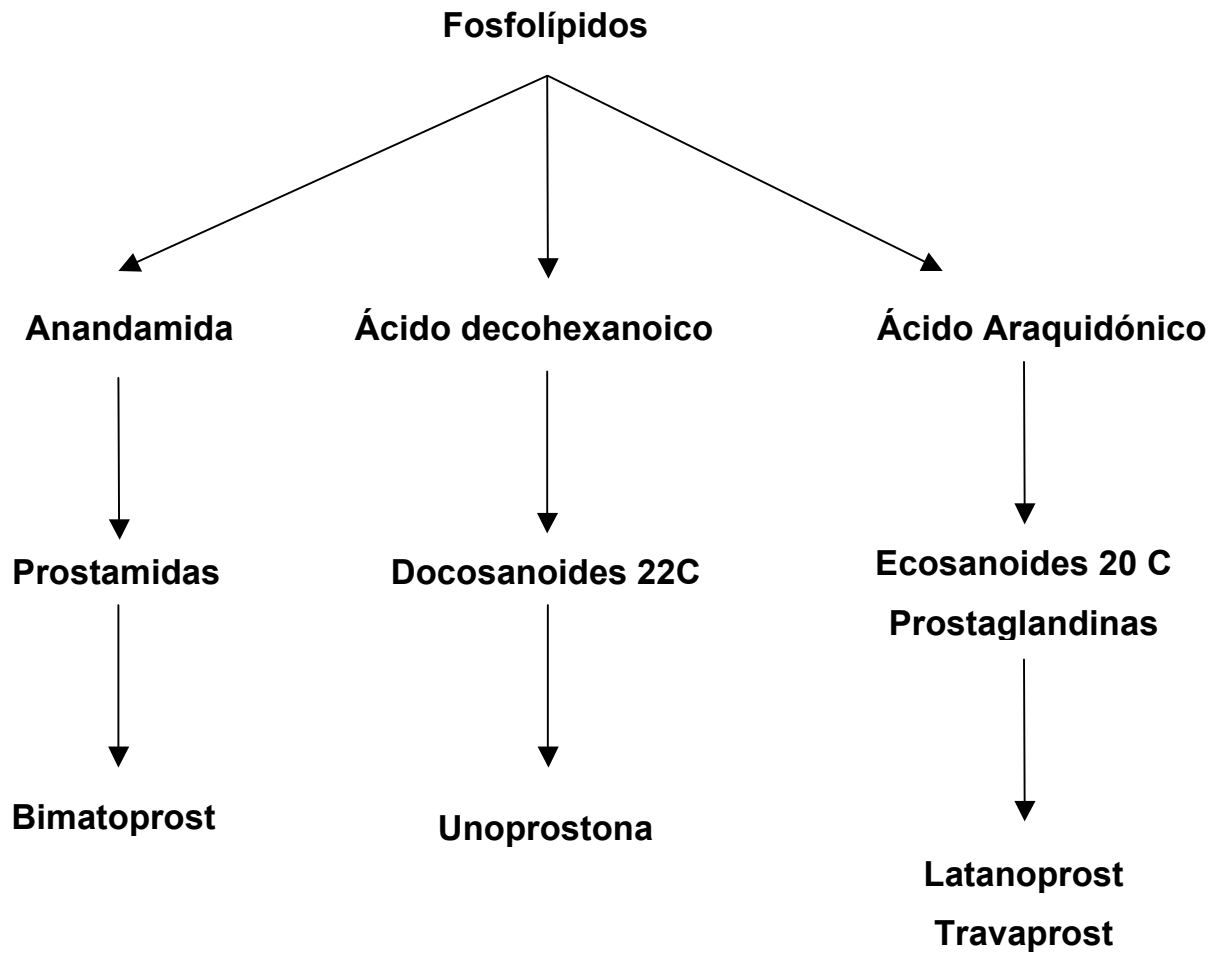
Kostandinos Sideras, et. Al. Coprescription of Tamoxifen and Medications That Inhibit CYP2D6. J Clin Oncol. 2010 June 1; 28(16): 2768–2776.

Tabla 4. Efectos Adversos del Timolol.

<i>Reacciones Respiratorias</i>	<i>Reacciones cardiacas</i>	<i>Reacciones generales</i>	<i>Reacciones cutáneas</i>	<i>Reacciones neurológicas</i>
Broncoespasmo	Bradicardia Bradiarritmia Bloqueo A-V	Astenia Cefalea Dolor de pecho Edema de los pies Disminución de las LHD aumento del colesterol Disminución de la hipoglucemia en pacientes diabéticos	Exantema Alopecia Urticaria	Depresión Mareo Ansiedad Desorientación Pérdida de la memoria Exacerbación de la sintomatología de la miastenia gravis. Pesadillas

Homero Casab Rueda et. Al. Fármacos Antiglaucomatosos: Evidencia vs Experiencia. Publicaciones Permanyer. 2008.

Figura 10. Origen de los lípidos hipotensores.



Homero Casab Rueda et. Al. Fármacos Antiglaucomatosos: Evidencia vs Experiencia. Publicaciones Permanyer. 2008.

Tabla 5. Derivados de las Prostamidas y Prostaglandinas

Compuesto Activo	Bimatoprost	Latanoprost	Travaprost	Unoprostone
Categoría	Prostamida	Prostaglandina	Prostaglandina	Docosanoide
Concentración	0.03%	0.005%	0.004%	0.12, 0.15%
Posología	Una vez al día	Una vez al día	Una vez al día	Dos veces al día
Efecto Hipotensor Ocular	7-8 mmHg (basal 26 mmHg)	6-8 mmHg (basal 24-25 mmHg)	7-8 mmHg (basal 25-27 mmHg)	3-4 mmHg (basal 24-25 mmHg)

Sociedad Europea del Glaucoma. Terminología y Pautas Para el Glaucoma. 3ra Ed. Italia, 2008.

Tabla 6. Tipos de Agonistas Adrenérgicos y su efecto.

Tipo de Agonista Adrenérgico	Nombre y Concentración	Efecto
No selectivo	Dipivefrina 0.1%. Epinefrina 0.25-2.0%	+ Disminuye la producción y aumenta el flujo de salida del humor acuoso
Alfa 2 selectivo	Apraclonidina 0.5-1%	+ Disminuye la producción de humor acuoso + Efecto máximo 4-5 horas + Reduce la PIO un 25 a 39% como monoterapia + Se puede asociar a otros medicamentos hipotensores de la PIOC
Alfa 2 selectivo	Brimonidina 0.2%	+ Disminuye la producción de humor acuoso + Aumenta el flujo uveoescleral + Duración del efecto 12 horas + Reduce la PIO un 27% en monoterapia + Su selectividad para los receptores alfa 1 vs. Alfa 2 es de 1000/1 + No provoca midriasis ni vasoconstricción
Alfa 2 selectivo	Clonidina 0.125-0.5%	+ Disminuye la producción de humor acuoso + Duración del efecto de 6 a 12 horas + Escaso efecto sobre el diámetro pupilar y la acomodación.

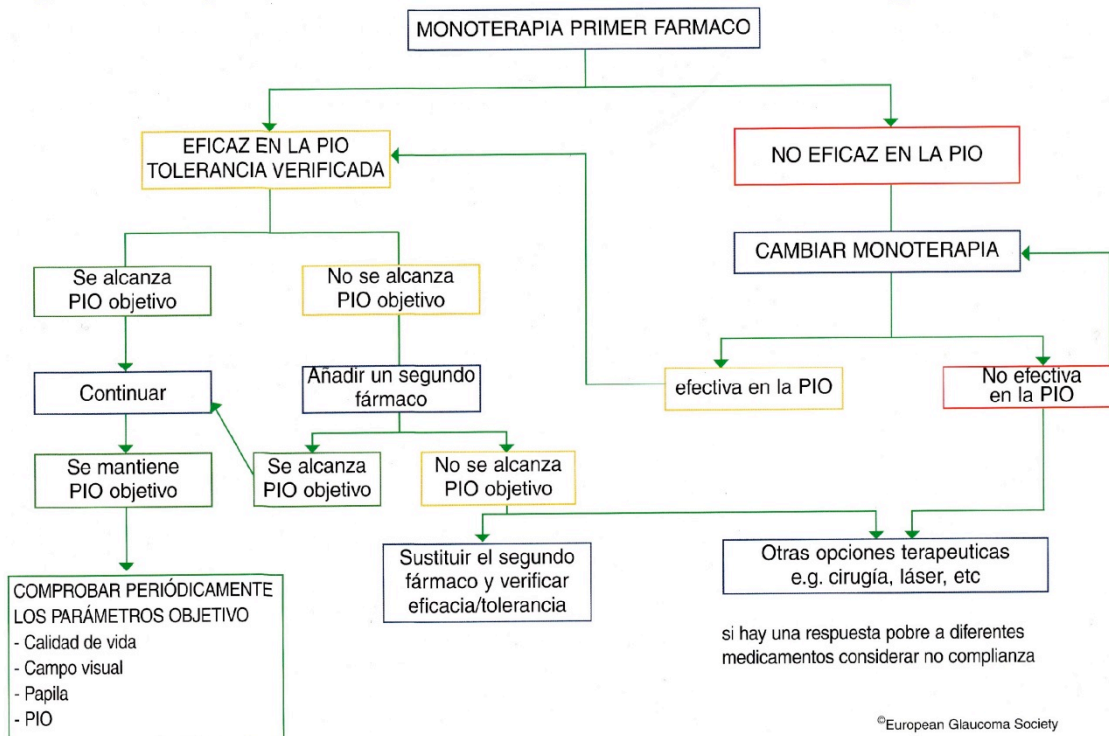
Tabla 7. Tipos de Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica Tópicos, dosis y mecanismo de acción.

Nombre y Concentración	Efecto	Dosificación y Administración
Brinzolamida 1%	Al inhibir la anhidrasa carbónica disminuye la producción de humor acuoso y la Presión Intraocular	Monoterapia: Una gota 3 veces al día Como terapia coadyuvante de los beta bloqueadores: 2 veces al día
Dorzolamida 2%	Al inhibir la anhidrasa carbónica disminuye la producción de humor acuoso y la Presión Intraocular	Monoterapia: Una gota 3 veces al día Como terapia coadyuvante de los beta bloqueadores: 2 veces al día

Sociedad Europea del Glaucoma. Terminología y Pautas Para el Glaucoma. 3ra Ed. Italia, 2008.

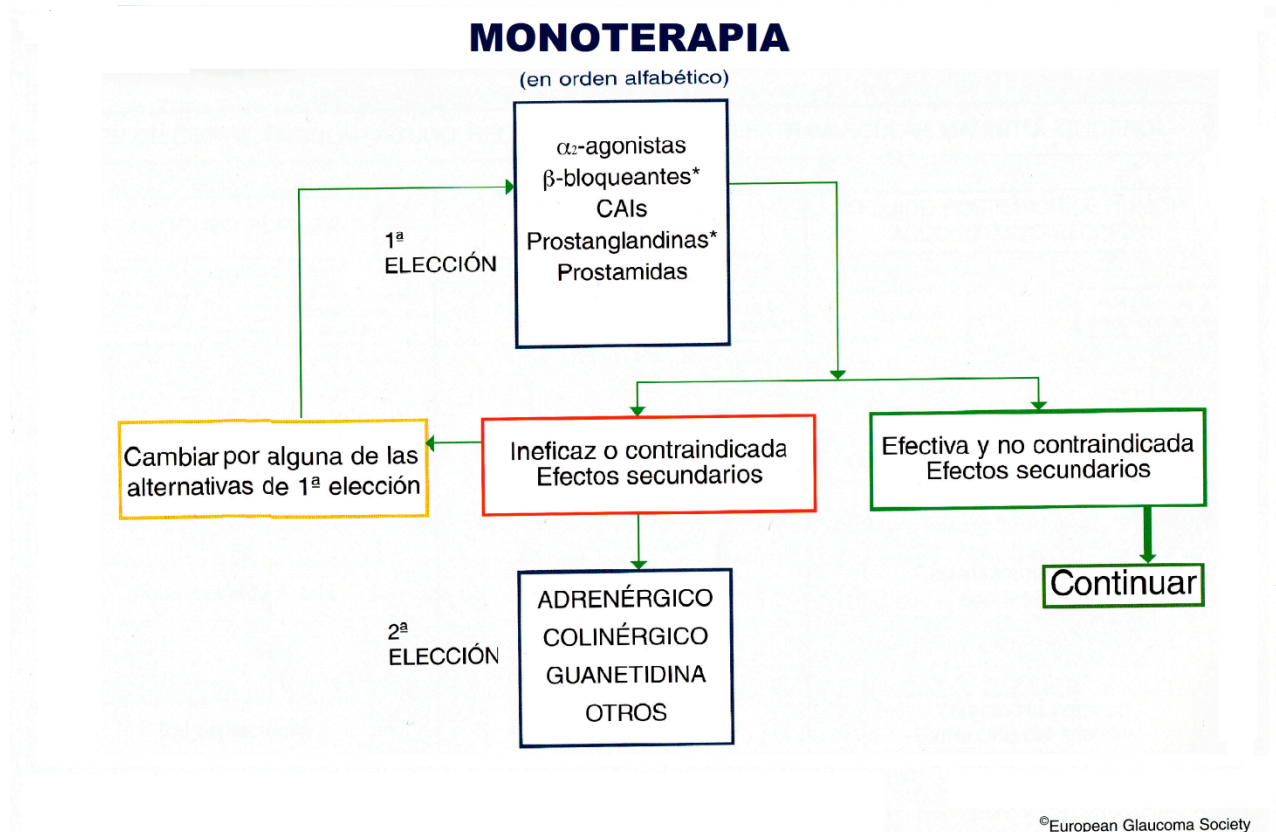
Figura 11. Escalones Terapéuticos recomendados para el Tratamiento del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

Ensayo Terapéutico de las Medicaciones Antiglaucomatosas



Sociedad Europea del Glaucoma. Terminología y Pautas Para el Glaucoma. 3ra Ed. Italia, 2008.

Figura 11. Monoterapia para el Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.



Sociedad Europea del Glaucoma. Terminología y Pautas Para el Glaucoma. 3ra Ed. Italia, 2008.

Los beatbloqueantes, latanoprost y travaprost están autorizados por los organismos reguladores como primera línea de tratamiento, también se ha pedido la autorización del bimatoprost.

Tabla 8. Periodo de lavado de los fármacos.

Categoría Farmacológica	Periodo de Lavado
Agonistas Adrenérgicos	1 a 3 semanas
Antagonistas Adrenérgicos	2 a 5 semanas
Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica tópicos	1 semana
Derivados de las Prostaglandinas y Prostamidas	4 a 6 semanas

Sociedad Europea del Glaucoma. Terminología y Pautas Para el Glaucoma. 3ra Ed. Italia, 2008.

Al reevaluar la presión intraocular en un paciente con glaucoma que previamente recibía un fármaco anti glaucomatoso; se debe tomar en cuenta que la acción este fármaco no cesará hasta semanas después de discontinuarse.