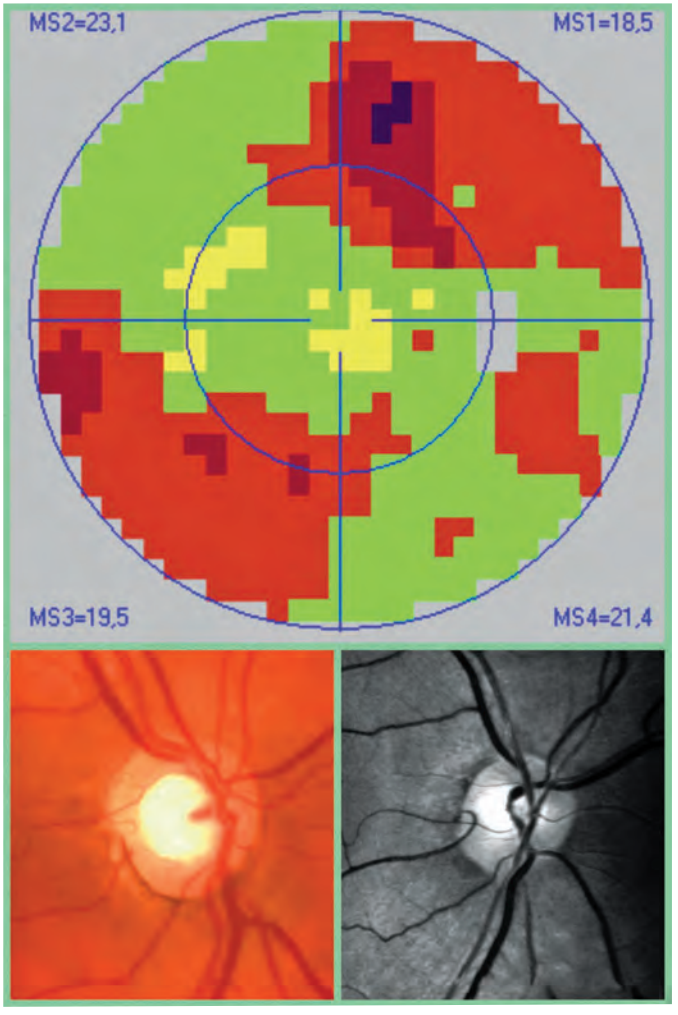
Edición Especial en Español

Highlights of Ophthalmology

Una publicación de Jaypee Highlights Medical Publishers, Inc.

Asociación Argentina de Glaucoma

II Consenso de la AsAG para el Tratamiento Médico del Glaucoma



MÓDULO 1:
Comienzo del Tratamiento.
- Metas y Evaluación. A Quien Tratar.

MÓDULO 2:
Drogas

MÓDULO 3:
Reacciones Adversas al Tratamiento.
- Locales y Sistémicas.
- Enfermedad de la Superficie Ocular.

MÓDULO 4:
Situaciones Especiales
- Embarazo y Lactancia.
- Neuroprotección.
- Cannabinoides.
- Terapias Alternativas.

MEDICAL WORLD Contenidos Científicos

Representante para Argentina
MEDICAL WORLD
Contenidos Científicos
e-mail: info@mwcontenidos.com

Ver PDF
l.ead.me/baoBSt

Cortesía de
mundipharma

Asociación Argentina de Glaucoma

COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. Virginia Zanutigh
Presidente AsAG
Dr. Héctor Fontana
Vice Presidente AsAG
Dra. Angélica Moussalli
Directora
Dr. Pablo Grigera
Coordinador

CURSO CONTINUO VIRTUAL DE CAPACITACIÓN EN GLAUCOMA - XIV EDICION

MODALIDAD VIRTUAL Y ROTACIONES OPCIONALES POR UNIDADES DE GLAUCOMA ESPECIALIZADAS
(8 visitas de 4 hs. c/u a elección)

Curso de capacitación práctica en glaucoma con enseñanza teórica programática.

Otorga créditos para recertificación en oftalmología.

El cuerpo docente incluye a los especialistas más reconocidos del país.

NUEVA PLATAFORMA DIGITAL

DISPONIBLE PARA TODOS LOS DISPOSITIVOS MÓVILES

REQUISITOS DE INSCRIPCION:

- Título de médico
- Ser médico oftalmólogo o estar en formación en la especialidad
- Enviar Curriculum vitae abreviado a contactenos@asag.org.ar

INFORMES E INSCRIPCION:

Mariana De Muro | contactenos@asag.org.ar | www.asag.org.ar

CONTENIDO

ISSN 1819-2424
Edición Especial

Edición Especial

Este material se distribuye gratuitamente por cortesía de **MUNDIPHARMA** *Argentina en carácter de patrocinador exclusivo. Las opiniones vertidas no reflejan necesariamente el criterio del patrocinador ni el de los editores y está basado en información científica.*
La empresa auspiciante no ha tenido injerencia de ningún tipo sobre el contenido del Consenso.

Páginas

9- Módulo1:
Comienzo del Tratamiento.
Metas y Evaluación. A Quien Tratar
Nora Chiari – Jorge Lynch

12- Módulo 2:
Drogas
Gabriela Catallini – Pablo Nahum

16- Módulo 3:
Reacciones Adversas al Tratamiento.
Locales y Sistémicas.
Enfermedad de la Superficie Ocular
Celina Logioco – Alejandra Carrasco

22- Módulo 4:
Situaciones Especiales
Embarazo y Lactancia
Neuroprotección
Cannabinoides
Terapias Alternativas
Anahi Lupinacci – Daniel Grigera

JAYPEE - HIGHLIGHTS MEDICAL PUBLISHERS, INC.

©JAYPEE-HIGHLIGHTS MEDICAL PUBLISHERS, INC. 2018

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, trasmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito del titular del copyright.

Se han realizado grandes esfuerzos para confirmar la información presentada en esta revista y para relacionarla con las prácticas de aceptación general. Las ideas y opiniones expresadas en Highlights of Ophthalmology no reflejan necesariamente las de los editores, sus anunciantes o el editorial.

Servicio al Cliente:
e-mail: cservice@jphmedical.com • Página Web: www.jphmedical.com
Tel: (+507) 301-0496

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a la Comisión Directiva de la AsAG darnos el honor y la responsabilidad de organizar este consenso.

A los coordinadores de cada capítulo, por su tarea desinteresada en los meses previos y posteriores para la redacción de las preguntas y del mismo.

A todos los colegas que esa mañana del sábado estuvimos hasta mediados de la tarde discutiendo y compartiendo conocimientos y opiniones en un ambiente de franca fraternidad.

A los directivos de la SAO y el CAO por darnos el espacio y suprimir temas de glaucoma esa mañana durante el CCO 2018.

A Lanzilotta Audiovisual por proveernos el sistema de votación y el apoyo audiovisual.

Al laboratorio Mundipharma por hacerse cargo de la publicación de nuestras opiniones.

Y a la Sra. Mariana de Muro, Secretaria de la AsAG, por su invaluable colaboración en todos y cada uno de los aspectos relacionados con la organización.

PREFACIO

Clásicamente el diagnóstico de glaucoma se basa en la tríada de presión intraocular (PIO), estudio estructural y estudio funcional del nervio óptico. Si bien el tema de la PIO y su relación con el daño del nervio óptico es algo que sigue necesitando investigación, no caben dudas hoy día que en el tratamiento médico del glaucoma la baja de la PIO es fundamental y lo único que podemos hacer.

También conocemos las estadísticas que relacionan la evolución del glaucoma con la ceguera. Conocer las herramientas con las que contamos para poder tratar esta silenciosa e irreversible patología es muy importante para prevenir la ceguera por glaucoma.

Coincidiendo con el Congreso Conjunto de Oftalmología 2018 y a 10 años del primer Consenso de la AsAG (Estructura del Disco Óptico: Evaluación y Registro), pudimos reunirnos para tratar este quinto consenso de nuestra asociación. El tema fue Tratamiento Médico del Glaucoma. Es la 2ª edición de un tema que es primordial para nuestra especialidad. Todos los oftalmólogos tratamos pacientes con glaucoma y, si bien un consenso no suplanta la investigación clínica, es interesante e importante conocer la opinión de aquellos que más estudian y tratan a esta patología.

Dividimos el consenso en 4 capítulos o módulos:

- Comienzo del tratamiento, organizado por Nora Chiari y Jorge Lynch,
- Drogas, por Gabriela Catallini y Pablo Nahum,
- Reacciones adversas al tratamiento. Locales y sistémicas, por Celina Logioco y Alejandra Carrasco.
- Situaciones especiales, por Anahi Lupinacci y Daniel Grigera.

Cada grupo redactó las preguntas del consenso y las consideraciones generales. El consenso contó con la presencia de casi 30 colegas de diferentes provincias: Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Tucumán, Chubut, Mendoza y CABA. Se llevó a cabo el sábado 2 de junio en horas de la mañana. Se expusieron las preguntas o frases a votar y consideramos consenso cuando la votación superó el 70%. En varios casos el texto fue modificado para lograr el consenso del grupo. En otros casos no se llegó al consenso buscado y eso también es importante. Saber que ciertas cosas no están tan claras como nos hubiera gustado. Que debemos seguir investigando y compartiendo experiencias sobre lo ya descripto como de lo nuevo que nos está llegando. La medicina es muy dinámica y debemos mantener nuestra mente abierta y flexible.

Publicamos las conclusiones del consenso como una de las premisas que tenemos en la AsAG, promover y divulgar el conocimiento médico-científico con todos nuestros colegas oftalmólogos. Estas líneas no son un compendio de reglas o normas de conductas obligatorias, sino un resumen de opiniones y experiencias de los colegas reunidos. Solo se publican a fin de compartir conocimientos, opiniones y experiencias que resultan interesante conocer.

J. Alejo Peyret

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE
Dra. Virginia Zanutigh

VICEPRESIDENTE
Dr. Héctor Fontana

SECRETARIA
Dra. María Alejandra Carrasco

TESORERO
Dr. Marcos Geria

VOCALES TITULARES
Dra. Delia Sivori
Dra. María Egla Goñi
Dr. Arturo Maldonado Junyent
Dr. Fernando Cataldi

VOCALES SUPLENTES
Dr. Federico Ríbola
Dr. Pablo Grigera

DIRECTOR ACADÉMICO CONGRESO BIENAL 2018
Dr. Juan Sampaolesi

DIRECTORA OPERATIVA CONGRESO BIENAL 2018
Dra. María Angélica Moussalli

DIRECTORA CONGRESO INTERBIENAL 2019
Dra. María Egla Goñi

REVISOR DE CUENTAS
Dr. Juan Sampaolesi

AsAG Joven

Dr. Pablo Grigera
Dr. Agustín Sidirópulos
Dr. Carlos Asención Caballero
Dr. Federico Ríbola

Presidentes

Dr. Daniel Grigera
Dr. Javier Casiraghi
Dr. Alejo Peyret
Dr. Jorge Lynch
Dr. Fabián Lerner
Dr. Ignacio Negri Aranguren
Dr. Jorge Acosta

Miembros de Honor

Dr. Alberto Pianciola †
Dr. Roberto Sampaolesi †
Dr. Jaime Yankelevich

PARTICIPANTES

Acosta, Jorge
Bercovich, Gabriel
Burchakchi, Arturo
Casiraghi, Javier
Catallini, Gabriela
Chiari, Nora
Echeverría, Claudia
Filosa, Graciela
Fontana, Héctor
Grigera, Daniel
Grigera, Pablo
Hernández, Paula
Lischinsky, Ignacio
Logioco, Celina
Lupinacci, Anahi
Lynch, Jorge
Medina, Eva
Montañez, Norah
Moussalli, María Angélica
Nahum, Pablo
Neira, Jorge
Ortega, Cecilia
Peyret, Alejo
Pistoia, Omar
Ribola, Federico
Sanseau, Ana
Sivori, Delia
Zanutigh, Virginia

PRÓLOGO

La farmacología antiglaucomatosa comenzó circa 1875 con la pilocarpina. Se necesitaron cincuenta años para que ella perdiera la exclusividad al incorporarse la epinefrina. Y cincuenta años más para que comenzara la era del timolol. Es decir, durante 100 años solo tres opciones de drogas tópicas antiglaucomatosas dominaron el mercado. Mis años me permiten humildemente decir que no me lo han contado, que lo he vivido a través de más de sesenta años de práctica oftalmológica.

Los últimos veinticinco años de farmacología aplicada a descender la PIO en los ojos glaucomatosos viene sufriendo adelantos fenomenales para beneficio de los más de 80 millones de personas que sufren de glaucoma a nivel mundial. Solo por citar tres innovaciones: nuevas drogas, combinaciones fijas y foco en formulaciones libres de conservantes.

En este Consenso 2018 organizado por la AsAG se exponen al día los fármacos más utilizados actualmente como también aquellas terapias con menos sustento científico pero a veces usadas ante la falta de opciones más probadas.

Consta de cuatro Módulos que el médico oftalmólogo y aún el de mayor experiencia leerán con provecho siendo una guía analítica de gran utilidad práctica.

Algunas aclaraciones:

En el Módulo 1, Comienzo del Tratamiento del glaucoma, podrían ampliarse las indicaciones y técnicas de la Curva Diaria de Presión Intraocular.

En el Módulo 2, Puede aprovecharse la acción de facilitar la salida del Humor Acuoso por la vía trabecular prescribiendo en receta magistral: colirio nitrato de pilocarpina 0,05gr. más solución buffer, 10 ml. Recordar que los IAC no se deben utilizar en pacientes que sufren de anemia, pues la molécula ocupa parte del eritrocito en su transporte por vía sanguínea.

En el Módulo 3, Enfatizar la iatrogenia que implica no efectuar el interrogatorio dirigido para demostrar si el paciente sufre de asma bronquial, pues los colirios bloqueantes no selectivos después de un lapso inseguro de utilizarlos pueden inducir a severas crisis asmáticas, incluso mortales. Los colirios en general son absorbidos a nivel de la mucosa conjuntival directamente al torrente sanguíneo soslayando la acción depuradora hepática.

La ESO debe ser siempre considerada y tratada a fondo. No conocemos con seguridad si empeora el éxito de la terapéutica antiglaucomatosa, pero sí influye en el cumplimiento por parte del paciente y sin dudas en su calidad de vida.

El Módulo 4, Embarazo y Glaucoma, pone en juego el arte médico de equilibrio entre la salud visual de la madre y la integridad del hijo, capacidad de consulta médica y decisión.

La Neuroprotección. No existen certezas terapéuticas confiables y masivas a largo plazo. Lo mismo con los cannabinoides y con las terapéuticas alternativas. Los tres últimos temas han sido tratados con extensión y en forma clara y científica, igual que todos los anteriores.

Este consenso da lugar a ampliar conocimientos en cada tópico y es muy meritorio el trabajo efectuado por cada grupo de profesionales que redactaron los cuatro Módulos, y por todo el conjunto de médicos especialistas que participaron en esta metodología. Cabe destacar la fructífera labor de coordinación y edición efectuada por el Dr. Alejo Peyret en esta verdadera Guía Analítica del Tratamiento Médico Antiglaucomatoso que ofrece la AsAG a la comunidad médica.

Prof. Dr. I. Jaime Yankelevich
Miembro Honorario AsAG

MÓDULO 1

Comienzo del Tratamiento.

Nora Chiari – Jorge Lynch

El glaucoma es una neuropatía progresiva que puede llevar a un severo deterioro visual con la consecuente disminución de la calidad de vida del paciente.

El rol de la presión intraocular ya ha sido demostrado y su descenso puede detener o retrasar la evolución de esta patología.

La medicación utilizada en la actualidad para tal fin, si bien es considerada segura, puede tener efectos secundarios locales o sistémicos. Pudiendo generar también, en ciertos casos, disminución en la calidad de vida.

Por todo lo antedicho, es importante una correcta valoración del momento indicado para comenzar un tratamiento con terapia antiglaucomatosa.

METAS Y EVALUACIÓN. A QUIEN TRATAR

- Se recomienda analizar los riesgos y beneficios del tratamiento en sospechosos de glaucoma, contra el riesgo de desarrollar daño glaucomatoso.

Comentario: Sospechoso de glaucoma: (individuos con PIO normal o aumentada más al menos de una de las siguientes condiciones: nervio óptico y/o capa de fibras nerviosas y/o campo visual sospechoso).

- Se recomienda indicar el tratamiento en pacientes con glaucoma o sospechoso de glaucoma, con riesgo de disminución en su calidad de vida por el glaucoma y función visual.
- Debe iniciarse el tratamiento médico en pacientes con glaucoma con daño y/o progresión documentada estructural y/o funcional.
- Las pruebas de provocación pueden ser utilizadas para detectar pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma y determinar la necesidad de comenzar tratamiento hipotensor y controlar la evolución del mismo (Ej: prueba de sobrecarga hídrica).

Comentario: La prueba de sobrecarga hídrica (WDT) es un test de provocación que se puede utilizar para detectar el rango de elevación de la PIO a la que puede estar expuesto un paciente con glaucoma. Durante la misma, el paciente debe beber 10 ml de agua/kg de peso corporal en 5 minutos. Se registra la PIO antes de comenzar la prueba y cada 15 minutos durante una hora luego de finalizada la ingesta. La prueba es positiva si la PIO aumenta más de 7 mm Hg de la basal.

- La curva diaria de presión intraocular es utilizada en algunas ocasiones para determinar la necesidad de iniciar tratamiento antiglaucomatoso.
- La decisión de comenzar tratamiento antiglaucomatoso debe tomar en cuenta la existencia de factores de riesgo como: hipertensión ocular, edad, espesor centro corneal, antecedentes familiares, grupo poblacional y presión de perfusión ocular y miopía (moderada/alta) ojo único, pseudoexfoliación, hipoxia.

Comentario: La evidencia sobre: diabetes, hipertensión arterial y Sme de Raynaud como factores de riesgo para desarrollo o progresión de glaucoma es aún insuficiente.

- A la hora de indicar inicio de tratamiento antiglaucomatoso, pongo en consideración calidad y expectativa de vida del paciente, velocidad de progresión de la enfermedad y efectos adversos de la terapia.

Por lo tanto, al decidir comenzar un tratamiento debe valorarse:

- Riesgo de desarrollo y velocidad de progresión del glaucoma con potencial discapacidad visual en función de la expectativa de vida del paciente.

- Disminución de la calidad de vida que el mismo tratamiento puede generar, por los efectos secundarios, locales y sistémicos, económicos y relacionados a cambios de hábitos.
- Aspectos psicológicos relacionados con el diagnóstico y la necesidad de tratamiento crónico.
- No existe consenso sobre la utilización de sistemas de cálculo de riesgo, (calculadoras *online* o similares), para determinar cuáles pacientes deben ser sometidos a tratamiento antiglaucomatoso y cuáles podrán ser controlados sin medicación.

Comentario: La decisión sobre qué conducta será la más adecuada en cada paciente, recae pura y exclusivamente en el criterio del médico tratante en base a su estimación del riesgo de la enfermedad y del tratamiento.

Comentario: La calculadora de riesgos fue diseñada para estimar la posibilidad de que un paciente hipertenso ocular desarrolle glaucoma o que éste progrese. Esto lo hace en base a factores de riesgo como: edad, PIO, espesor centro corneal, relación copa/disco vertical, PSD, etc.

Es importante hacer notar que dichas herramientas predictivas deben ser validadas en diferentes poblaciones antes de incorporase a la práctica clínica.

También es importante enfatizar que, aunque los modelos predictivos pueden proporcionar una evaluación más objetiva del riesgo, su uso, no reemplaza el juicio de clínico al tomar decisiones.

- A la hora de iniciar tratamiento médico, se tiene en cuenta la calidad y la expectativa de vida del paciente, así como también, la velocidad de progresión de la enfermedad y los efectos adversos de la terapia.
- Las combinaciones fijas son las preferidas para agregar efecto hipotensor en los casos que el inicio del tratamiento con la monoterapia no tenga la potencia suficiente.
- Si existiera en el mercado una formulación que contenga tres dogas dentro de un mismo frasco, ésta sería utilizada como método de tratamiento válido.

Comentario: Las combinaciones fijas son preparaciones de dos o tres compuestos activos en una sola botella. Sus beneficios radican en una menor frecuencia de administración, menor exposición a conservantes, menor riesgo de efectos locales como enfermedad de superficie ocular (ESO) y mayor adherencia.

- En los casos de glaucoma avanzado con severa pérdida funcional, la derivación del paciente a un centro de rehabilitación visual constituye un eslabón necesario dentro de las medidas del tratamiento básico. Es también fundamental, asesorar al paciente sobre qué pasos deberá seguir, en casos que así lo requiera, para cumplir los requisitos que testifiquen su discapacidad.

Comentario: La terapia ocupacional y rehabilitación visual es parte del tratamiento del glaucoma, tal como lo es el descenso de la PIO y la preservación de la agudeza visual, ya que esto permitirá mantener la independencia del individuo, estabilidad emocional y su calidad de vida.

Comentario: La discapacidad la debe tramitar el paciente, o en su defecto algún familiar, en el Servicio Social Zonal. Allí debe dirigirse con un certificado médico que certifique su agudeza visual y campo visual, diagnóstico y si existiera algún tratamiento alternativo posible. Deberá llevar sus estudios complementarios actualizados y documento de identidad para presentarse a una junta médica cuando lo citen. Esto le permite tramitar el certificado único de discapacidad. Este certificado le permite acceder a las prestaciones de rehabilitación y medicación a través de su cobertura en salud. Además de las prestaciones básicas de salud, que incluyen apoyo psicológico, tratamiento psiquiátrico, consultas con especialistas, provisión de medicamentos, instrumental de apoyo y rehabilitación. Si la persona se encuentra en situación de vulnerabilidad social puede acceder a una pensión no contributiva por discapacidad. (Guía de información para personas con discapacidad. Comisión para la plena participación e inclusión de las personas con discapacidad).

Una persona con baja visión "es quien aún después de un tratamiento y/o refracción convencional tiene en su mejor ojo una agudeza visual de 3/10 hasta visión luz y/o un campo visual menor o igual a

20 grados, pero que usa o es potencialmente capaz de usar su visión para la planificación o ejecución de una tarea" (Organización Mundial de la Salud). Estas personas se benefician significativamente de la rehabilitación visual al poder utilizar su remanente visual con todo su potencial. A lo largo y ancho del país hay diferentes centros de rehabilitación visual que pueden buscarse en la página web de la red baja visión (www.redbajavision.com.ar). Allí hay buscadores por provincia, localidad de los profesionales que se dedican a rehabilitarlos.

La discapacidad se basa en la pérdida de visión, tomada como agudeza visual y pérdida del campo visual. La tabla de discapacidad del Dr José A. Sená (Oftalmología medicolegal, 1981. Eudeba Manuales) quizás es la de uso más extendido dentro del país.

A continuación, mostramos, a modo de ejemplo, la tabla modificada y adaptada:

TABLA PARA VALORACIÓN DE LA INCAPACIDAD LABORAL POR PERDIDA DE LA VISIÓN EN AMBOS OJOS

Agudeza visual restante	1	0,9	0.8	0,7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	<0.1	enucleado c/ prótesis	enucleado s/ prótesis
1	0	1	2	4	6	9	13	18	24	32	42	45	50
0,9	1	2	3	5	8	11	15	20	26	34	43	47	52
0,8	2	3	5	7	10	13	18	23	29	37	45	50	54
0,7	4	5	7	9	13	16	21	26	32	40	50	55	58
0,6	6	8	10	13	16	16	25	30	36	44	55	60	62
0.5	9	11	13	16	20	24	29	34	41	49	60	65	67
0,4	13	15	18	21	25	29	33	39	47	56	70	70	73
0.3	18	20	23	26	30	34	39	45	54	65	80	80	80
0,2	24	26	29	32	36	41	47	54	64	75	90	90	90
0,1	32	34	37	40	44	49	56	65	75	85	100	100	100
<0,1	42	43	45	50	55	60	70	80	90	100	100	100	100
enucleación con prótesis o seguera a lesión evidente	45	47	50	55	60	65	70	80	90	100	100	100	100
enucleación sin posibilidad de usar prótesis	50	52	54	58	62	67	73	80	90	100	100	100	100

TABLA PARA VALORACIÓN DE OJO ÚNICO

Agudeza Visual restante	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1
% de invalidez	5	10	20	35	50	70	80	90	100

Y la discapacidad por pérdida de campo visual a continuación:

- Estrechez concéntrica:
  - Hasta los 30º en un ojo: 0 a 15%
  - Hasta los 30º en AO: 0 a 40%
  - Por dentro de los 30º en un ojo: 15 a 42%
  - Por dentro de los 30º en AO: 40 a 100%
- Escotomas centrales: según su AV.
- Hemianopsias
  - Homónimas derecha e izquierda: 50%
  - Heterónimas
    - Binasal: 30%
    - Bitemporal: 80%
- Horizontal
  - Superior: 30%
  - Inferior: 60%
- En cuadrante
  - Superior: 15%
  - Inferior: 30%

Estas tablas de discapacidad sirven de base para conocer cuales pacientes son pasibles de ser incluidos como discapacitados visuales y poder acceder a sus beneficios sociales.

MÓDULO 2

Drogas

Gabriela Catallini – Pablo Nahum

MEDICAMENTOS

Pilocarpina

- La pilocarpina actúa aumentando la salida del humor acuoso en forma mecánica por su efecto en el músculo ciliar. De la misma manera contrae la pupila y amplía el ángulo lo que la hace útil en cierre angular agudo e iris plateau.
- Su efecto hipotensor es aditivo al de β-Bloqueantes, IAC y agonistas α adrenérgicos. No se usa de rutina en su adición a análogos de las Prostaglandinas.
- Sus efectos adversos locales (visión borrosa, distriquiasis y miopía), su efecto inflamatorio y la frecuencia de instilación necesaria limitan su uso y la adherencia al tratamiento.
- Actualmente el uso de la pilocarpina se limita a ángulos ocluibles, cierre angular agudo en espera de la IP. Y en algunos casos de iris Plateau.
- No se considera útil a la Pilocarpina ante la presencia de PAS 360°.
- No debería utilizarse en presencia de uveítis, GNV y degeneraciones retinales periféricas con predisposición a DR regmatógeno.

Consideraciones generales

Se extrae del Pilocarpus Jaborandi. Pertenece al grupo de agentes agonistas colinérgicos que fueron los primeros en ser utilizados tópicamente en el tratamiento del glaucoma (a principios del siglo XX). Su acción predominante es muscarínica.

Produce un aumento en la salida del humor acuoso como consecuencia de su acción constrictora sobre el músculo ciliar.

Se comercializa en forma de nitrato o clorhidrato en concentraciones de 0,25% a 10% en presentación colirio, gel o dispositivos de liberación prolongada. Sin embargo, concentraciones superiores al 4% no incrementan su acción hipotensora. Está indicada 4 veces al día.

En Argentina se comercializa al 1 y 2% como monodroga y al 2,5 % asociada con maleato de timolol 0,5%.

β bloqueantes

- Los agentes β bloqueantes no selectivos actúan sobre receptores β1 y β2 principalmente como inhibidores competitivos. Presentan poca afinidad sobre β3. Producen disminución de la producción del humor acuoso.
- Los β-bloqueantes selectivos producen menos efectos adversos sistémicos y menor reducción de la PIO.
- Se consideran poco eficaces durante el sueño.
- Se consideran drogas de inicio de tratamiento y como adición a otros fármacos (Pg, IAC, Pilocarpina, Agonistas α).
- Sus efectos adversos sistémicos limitan su uso y/o adherencia.
- La presentación en gel de Timolol cada 24 hs tiene la misma eficacia que el colirio cada 12hs.
- El uso prolongado de β bloqueante puede producir taquifilaxia que obliga a la sustitución por otro grupo de hipotensores.

Consideraciones generales

Los betabloqueantes son drogas inhibidoras competitivas de los receptores beta adrenérgicos.

En la década del 60 se demuestra el efecto hipotensor ocular del propanolol utilizado en forma sistémica para el tratamiento de las arritmias cardíacas. Bucci y col. en 1968 introducen el concepto de "terapéutica betabloqueante para el glaucoma".

Comienzan a utilizar el Propanolol en colirio que luego queda en desuso por sus importantes efectos adversos locales (anestesia) y sistémicos. Posteriormente en 1978 el maleato de timolol fue aprobado en USA para su uso tópico en el tratamiento del glaucoma. Su uso durante cuatro décadas permite conocer muy bien su eficacia hipotensora y sus efectos adversos locales y sistémicos.

Actualmente podemos dividir los betaloqueantes utilizados en el tratamiento del glaucoma como selectivos y no selectivos de acuerdo a su afinidad relativa sobre determinado subtipo de receptor beta.

Los betabloqueantes no selectivos (Timolol) actúan sobre receptores b1, b2 y b3 (con poca afinidad por este último).

En el caso de los betabloqueantes selectivos (Betaxolol) tiene mayor afinidad sobre un subtipo de receptor la selectividad no es absoluta.

Los betabloqueantes no selectivos fueron hasta la aparición de los análogos de las prostaglandinas a fines de la década del 90, drogas de primera línea en el tratamiento del glaucoma y la hipotensión ocular.

La acción hipotensora se debe a una disminución de la secreción del humor acuoso y puede disminuir a lo largo del tiempo debido al fenómeno de taquifilaxia.

La acción hipotensora de los betabloqueantes selectivos es inferior a la del timolol y no están exentos de presentar efectos secundarios sistémicos.

Se utiliza dos veces por día en colirio y una vez por día en su presentación gel.

En nuestro país se comercializa el maleato de timolol al 0,25 y 0,5% en colirio y gel. Asociado al 0,5% con pilocarpina, brimonidina, brinzolamida, dorzolamida, latanoprost, travoprost y bimatoprost.

El betaxolol al 0,25% como colirio es el único betabloqueante selectivo disponible en colirio. El carteolol en solución al 2%.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica - IAC

- Los IAC actúan inhibiendo la producción de humor acuoso.
- Son las únicas drogas que se encuentran en forma tópica y sistémica. La presentación sistémica se utiliza como adición para bajar la PIO hasta la cirugía.
- No suman efecto tópico si se está administrando sistémico.
- No son consideradas drogas de primera línea salvo excepciones.
- Se las considera más en caso de adicionar.
- Poseen una acción favorecedora del flujo sanguíneo ocular cuyo efecto benéfico en el glaucoma es discutido.

Consideraciones generales

Wistrand fue el primero en describir la presencia de anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar del conejo. En 1953 Kinsey determinó una mayor concentración de bicarbonato de sodio en el humor acuoso que en el plasma y en la cámara posterior que en la cámara anterior. Friedenwald adjudicó a este exceso de bicarbonato un rol regulador sobre el epitelio ciliar. Estos hallazgos sugirieron la importancia de la anhidrasa carbónica en la formación del humor acuoso. En 1950 Robin obtuvo la acetazolamida, un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica, y se la utilizó por primera vez en forma sistémica como hipotensora ocular. Pero fue en 1955 que Becker demostró que esta droga disminuía la concentración de bicarbonato en el humor acuoso del conejo con la consiguiente disminución en su producción.

Décadas después a comienzos del siglo XXI el primer inhibidor de la anhidrasa carbónica tópico utilizado fue la Dorzolamida 2%. La siguió la Brinzolamida 1%.

El empleo de la acetazolamida sistémica está actualmente limitado a casos puntuales, por ejemplo, en los que deba lograrse mayor hipotensión ocular durante un breve lapso (prequirúrgico) teniendo precaución en el manejo de los efectos adversos frecuentes como la hipokalemia.

En el caso de la dorzolamida y brinzolamida no son consideradas drogas de primera línea. Sin embargo, su adición a otros hipotensores resulta muy útil y frecuente. Su uso está indicado 3 veces por día como monodroga.

Debido a su efecto vasodilatador a través de la acidosis metabólica que provocan se postula un beneficio en la irrigación ocular que está aún en discusión.

En nuestro país se comercializa la Acetazolamida 250 mg en comprimidos para vía oral, dorzolamida 2% como monodroga y asociada a timolol 0,5%. brinzolamida 1% asociada a timolol 0,5% y a Brimonidina 0,2%.

Agonistas alpha 2 adrenérgicos

- Actúan disminuyendo la PIO por doble mecanismo: disminuyen la producción del humor acuoso y, en menor medida, facilitan su salida.
- No son consideradas drogas de primera elección, salvo indicaciones específicas.
- Dentro de las indicaciones no figuran los niños por su efecto depresor del SNC.
- Son útiles para ser adicionadas a otras drogas.

Consideraciones generales

Las drogas alpha agonistas son agentes selectivos que estimulan sólo los receptores a adrenérgicos. Dentro de este grupo encontramos un subgrupo que actúa principalmente sobre los receptores a 2 de los cuales la Brimonidina es la más selectiva.

Está indicado su uso 3 veces por día como monodroga.

La Brimonidina actúa como agente hipotensor disminuyendo la producción de humor acuoso y en menor grado aumentando su salida trabecular.

Se demostró un efecto neuroprotector directo por inhibición de fenómenos apoptótico mitocondriales y activación de procesos anti apoptóticos en cultivos de tejidos. Se requerirán trabajos clínicos en humanos que demuestren su utilidad en el tratamiento del glaucoma. Hasta el momento sólo podemos demostrar su efecto neuroprotector a través de la hipotensión ocular que provoca.

En Argentina se comercializa Brimonidina al 0,15% y al 0,2 % como monodroga y la brimonidina 0,2% en asociación con Brinzolamida 1% y con el timolol 0,5%.

Análogos de Prostaglandinas

- El mecanismo de acción es un aumento del drenaje uveoescleral por reestructuración de la matriz extracelular del músculo ciliar y aumento de los espacios entre sus fibras.
- El porcentaje de descenso de PIO se encuentra entre el 25 y 35%.
- Salvo contraindicación clínica se lo considera grupo de drogas de primera línea en la mayoría de los pacientes a tratar.

Consideraciones generales

Los análogos de las prostaglandinas comenzaron a comercializarse a fines de la década del 90. Actualmente son considerados drogas de primera línea en el tratamiento del glaucoma. Son las drogas más eficaces en la reducción de la presión intraocular.

El principal mecanismo de acción es el aumento de salida del humor acuoso por la vía uveoescleral debido a una reestructuración del músculo ciliar con aumento del espacio entre sus fibras. Se postula también un aumento en la salida trabecular del humor acuoso que complementaría la anterior.

Actualmente contamos con Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost y Tafluprost como análogos de las prostaglandinas disponibles en el mercado. Tanto Latanoprost como Travoprost y Tafluprost son prodrogas esterificadas que deben hidrolizarse hacia el ácido libre activo en su paso por la córnea para tener afinidad por los receptores prostaglandínicos. Bimatoprost difiere en su composición química pero debe también ser hidrolizado parcialmente por la amilasa en cámara anterior para convertirse en un ácido afín a los receptores prostaglandínicos. Su instilación está indicada una vez por día en las 4 drogas.

En nuestro país se comercializa Latanoprost 0,005%, Travoprost 0,04%, Bimatoprost 0,01% y 0,03% y Tafluprost 0,0015% (monodosis sin conservantes) como monodroga y asociados con Maleato de timolol 0,5 % el Latanoprost, el Travoprost y el Bimatoprost (esta última asociación en multi y monodosis).

GENERALIDADES

- Se define como Droga de primera elección a aquélla que cada profesional prefiere para comenzar un tratamiento.
- Se define Droga de primera línea en glaucoma a aquélla aprobada por organismos oficiales (por ejemplo: ANMAT) para iniciar el tratamiento médico en glaucoma. Salvo contraindicación clínica.
- El uso de combinaciones fijas (más de un agente activo en una misma botella) presenta ventajas con respecto al uso de las drogas en frascos separados manteniendo la eficacia.

  Las ventajas son:
  - menor cantidad de conservante,
  - evita el lavado de la primera droga,
  - favorece la adherencia al tratamiento.
- Se define adherencia al tratamiento como la combinación de cumplimiento(correcta colocación de las gotas técnicamente y en los intervalos indicados) y persistencia (continuidad del tratamiento).
- Las combinaciones fijas no se recomiendan como tratamiento de primera línea. Se sugiere comenzar con una monodroga y adicionar otra droga si no fuera suficiente.
- Salvo situaciones especiales.
- Se define Máxima Terapéutica Médica Tolerada (MTMT) como la terapeutica hipotensora topica maxima tolerada por cada paciente individualmente.
- Se considera droga eficaz cuando logra una disminución de la PIO del 15% o más.
- Si la respuesta es inferior al 10% en la reducción de la PIO sugiere no respuesta al fármaco.

Comentario: La respuesta por debajo del 10% de hipotensión ocular demostrando la no respuesta al fármaco nos debe hacer cambiar de grupo farmacológico y no asociar medicación a quien no actúa.

- Para comparar la eficacia de agentes hipotensores sólo debe considerarse el efecto en el descenso de la PIO.
- El cambio de medicación está indicado cuando la terapia inicial falla o es insuficiente. Se debe cambiar por una droga de diferente grupo o clase con excepción de las Prostaglandinas.
- Además, se debe cambiar la medicación ante la aparición de reacciones medicamentosas relacionadas al tratamiento.
- La adición de otra droga está indicada cuando la terapia inicial es insuficiente. La terapia aditiva debe limitarse a una droga por cada grupo. Se pueden adicionar drogas que presenten similar mecanismo de acción, pero de diferentes grupos terapéuticos.

Comentario: Al presentar similar mecanismo de acción significamos que disminuye la PIO por aumentar el drenaje o disminuyendo la producción del humo acuoso. No adicionar 2 β bloqueantes o 2 IAC´s tópicos ya que al actuar en el mismo sitio celular su efecto no se adiciona.

- El efecto hipotensor es menor cuando la droga es adicionada que cuando se la usa en forma única o individual.
- Los efectos adversos de drogas adicionadas pueden ser la sumatoria de los de cada droga.
- Algunas drogas que disminuyen la PIO podrían tener un efecto protector del nervio óptico independiente del descenso de la PIO. Hasta la fecha no hay evidencia clínica suficiente de neuroprotección en glaucoma para ninguna droga en humanos. Se necesitarán estudios clínicos que otorguen evidencia que la demuestre.
- La oclusión de los PLI disminuyen la absorción y los posibles RAM sistémicos de las medicaciones.

Comentario: Es importante enseñar cómo se colocan las gotas en el ojo. A veces es adecuado que el paciente se ponga la gota frente al médico para comprobar su técnica. Se le debe indicar mirar hacia arriba y evertir el párpado inferior con el dedo índice de la mano que no tiene el frasco (habitualmente la mano no hábil). Acercar la punta del frasco hasta visualizarla sin tocar el ojo y entonces comprimir el frasco dejando caer la gota al ojo. Entonces que parpadee un par de veces ocluyendo el punto lagrimal inferior con el mismo dedo que evertía el párpado. Esperar de 5 a 10 minutos antes de colocar otra gota en ese ojo.

Bibliografía

- Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman Gilman.
- Glaucoma. Roberto Sampaolesi.
- Guías del Consejo Intarnacional de Oftalmología (ICO) para el glaucoma.
- Guías europeas de glaucoma.
- World Treatment of Glaucoma. Consensus series -7. World Glaucoma Association.

MÓDULO 3

Reacciones Adversas al Tratamiento

Celina Logioco – Alejandra Carrasco

LOCALES Y SISTÉMICAS

1. β - BLOQUEANTES

β - Bloqueantes no selectivos
(receptores β1corazón; β2 bronquios, vascular y gastrointestinal; β3 tejido adiposo)

Efectos adversos locales (comunes a todos):

- Prurito, escozor, quemazón, ardor, hiperemia, sensación de cuerpo extraño, sequedad
- Disminución de la producción de lágrimas por efecto directo sobre la glándula lagrimal
- Hipoestesia
- Reacción alérgica

1.1 β - bloqueantes no selectivos

1.1.2 Efectos adversos sistémicos:

- Cardiovasculares: bradicardia (consultar al cardiólogo en arritmias por bradicardia sinusal y trastorno de la conducción de 2° y 3° grado, marcapasos).
- Empeoran los síntomas de claudicación o intolerancia al ejercicio.
- Enfermedad pulmonar: broncoespasmo en asmáticos (disminuye el VEM) y disminución de la tolerancia al ejercicio en pacientes sin patología.
- Diabetes: Exacerban hipoglucemias, enmascaran sus síntomas.
- Lípidos: disminuyen HDL, aumentan los triglicéridos, alteran el balance HDL-LDL y aumentan el índice de aterogenicidad.
- Disminución de la libido en varones.
  Nota: Tener cuidado al administrar junto a la amiodarona (podría aumentar la posibilidad de complicaciones cardíacas), bloqueantes orales de los canales cálcicos, β bloqueantes orales, glucósidos digitálicos.
- Depresión: no existe evidencia entre tratamiento con beta-bloqueantes y depresión.

1.2 β bloqueantes selectivos: β1

1.2.1 Efectos adversos locales: idem a los no selectivos.

1.2 β bloqueantes selectivos: β1

1.2.2 Efectos adversos sistémicos: Tiene menos posibilidades de tener RAM aunque está reportado poder tener las mismas reacciones que otros β bloqueantes a nivel sistémico.

1.3 β Bloqueantes no selectivos con efecto simpaticomimético intrínseco (Carteolol)

1.3.1 Efectos adversos locales: idem a los no selectivos.

1.3.2 Efectos adversos sistémicos:

- Disminución de tensión arterial sistólica y diastólica,
- Disminución del gasto cardiaco,
- Reacción alérgica en asmáticos con disminución de su capacidad vital respiratoria.

2. INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBÓNICA

2.1 IAC tópicos

2.1.1 Efectos adversos locales:

- Queratoconjuntivitis y dermatitis alérgica.
- Malestar local (ardor, escozor, epifora, queratitis punctata superficial) Más dorzolamida que brinzolamida.
- Brinzolamida, visión borrosa por ser suspensión.
- Descompensación corneal endotelial si el paciente presentaba alteración endotelial previa.
- Miopía transitoria inducida por efecto de la sulfamida (raro).

2.1.2 Efectos adversos sistémicos:

- Muy infrecuentes, relacionados con alergia.
- Sabor metálico.
- Reacción alérgica en los pacientes hipersensibles a sulfamidas, incluyendo vías respiratorias.

2.2 IAC vía oral

2.2.1 Efectos adversos sistémicos:

- Parestesias.
- Sabor metálico.
- Malestar general: fatiga, pérdida de peso y de apetito.
- SNC: depresión y pérdida de la líbido.
- Respiratorio: acidosis metabólica, precaución en EPOC.
- Cardiovascular: disminución de la TA.
- Gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, pirosis epigástrica.
- Renales: nefrolitiasis, insuficiencia renal, aumento de frecuencia miccional, cálculos de oxalato de Ca^{+} por alcalinidad de la orina.
- Hematológicos: agranulocitósis, trombopenia, neutropenia, anemia aplásica, leucemia aguda.
- Somnolencia, confusión transitoria.
- Hipopotasemia.
- Hiperuricemia.
- Acidosis metabólica.
- Hirsutismo.

Contraindicación absoluta: Insuficiencia renal e hipersensibilidad a las sulfamidas (Steven Johnson).

3. AGONISTA A ADRENÉRGICOS

3.1. Efectos adversos locales:

- Alergia tardía severa (en menor medida la brimonidina 0,15%).
- Sequedad de boca (más frecuente por ser vasoconstrictor), disminuye con las semanas de tratamiento.
- Midriasis con retracción palpebral (mínima).

3.2. Efectos adversos sistémicos

- SNC: sedación (lipofílica por lo que atraviesa barrera hemato encefálica).
- Fatiga, adormecimiento dosis dependiente
- Cardiovascular: hipotensión arterial.

Contraindicación relativa:

- en pacientes con tratamiento de IMAO o antidepresivos tricíclicos.
- en menores de 17 años.

Contraindicación absoluta: en niños menores de 8 años o menos de 20 Kg de peso.

4. ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS

4.1. Efectos adversos sistémicos: Son infrecuentes debido a su corta vida media y rápida eliminación.

- Síndrome gripal, angina.
- Broncoconstricción (muy rara porque actúan específicamente en los receptores PGF2α).
- Infecciones respiratorias.
- Dolor precordial tipo angor, taquicardia, HTA.
- Dolor lumbar y articular.
- Edema facial o migraña.
- Riesgo teórico de aborto.

4.2. Efectos adversos locales:

- Enfermedad de superficie ocular (ESO), blefaritis, dolor ocular, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, prurito, epífora, ardor, edema palpebral, alergia, queratitis punctata.
- Hiperemia conjuntival (aparece a los dos días y tiende a disminuir entre las 2 a 4 semanas). Representa una de las causas más importantes de abandono del tratamiento.
- Oscurecimiento del iris (pigmentación iridiana) a partir del 3° mes, progresando durante 7 meses (75% de los pacientes), para estabilizarse entre los 12 y 36 meses (aumento de la melanogénesis dentro de los melanocitos, no existe dispersión de pigmento). Es más frecuente en irises de color mixto.
- Hipertricosis: aumento de longitud, color y espesor de pestañas. las PG inducen a los folículos en fase telogén a anagén (fase de crecimiento). Revierte con la suspensión.
- Pigmentación cutánea periocular (aumenta la melanogénesis sin proliferación de melanocitos. Inicia entre el 3° y 6° mes. Revierte con la suspensión.
- Edema macular quístico: muy difícil establecer esta relación. Más frecuente, con poca relación, en paciente con cirugía de catarata complicadas, antecedentes de uveítis, roturas capsulares, afáquia y enfermedad vascular retiniana. Las prostaglandinas podrían romper la barrera hematoocular y aumentar el riesgo de edema macular quístico tras la cirugía de catarata.
- Uveítis anterior (poca evidencia científica).
- Queratitis por herpes simple (no utilizar en pacientes con antecedentes).
- Quistes de iris (son reversibles).

5. AGENTES COLINÉRGICOS DIRECTOS- PILOCARPINA 2%

(Actúa sobre receptores muscarínicos a nivel de SNC y periférico, corazón y gastrointestinales).

5.1. Efectos adversos locales:

- Hiperemia (vasodilatación).
- *Flare* (ruptura de la barrera hemato-ocular o BHA).
- Queratoconjuntivis química hasta queratopatía en banda.
- Cefaleas (por espasmo de acomodación).
- Miopía (por miosis).
- Tracción vítreo-retinal (desgarros de retina), más frecuente en pacientes miopes.

5.2. Efectos adversos sistémicos:

- Náuseas, vómitos, diarrea o espasmo.
- Broncoespamo y reducción de la capacidad vital respiratoria.
- Aumento del tono de la vejiga, vesícula, vías biliares.
- Salivación y aumento de la secreción bronquial.
- Bradicardia e hipertensión.
- Fatiga, calambres.
- SNC: irritabilidad, alucinaciones, delirio, convulsiones, ataxia y hasta coma.

LA ENFERMEDAD DE LA SUPERFICIE OCULAR (ESO)

La enfermedad de la superficie ocular (ESO) es una alteración de la córnea, de la conjuntiva, del borde de los párpados que resultan en una alteración de la película lagrimal y de la integridad de dicha superficie.

Comentario: La prevalencia en pacientes con glaucoma es alta, pudiendo afectar a 1 de cada 2 pacientes. Generalmente es subdiagnosticada y subtratada.

Se caracteriza por síntomas como:

- Sensación de cuerpo extraño
- Fluctuación de la visión
- Quemazón
- Fotofobia
- Ojo rojo
- Sensación de ojos secos
- Lagrimeo
- Picazón
- Pesadez en los párpados

Comentario: Es recomendable realizar cuestionarios como el OSDI "ocular surface disease index" para evaluar la implicancia de la ESO en la vida cotidiana de los pacientes.

Los signos que pueden observarse son:

- Disminución del BUT *(break up time)* lagrimal.
- Prueba de Schrirmer alterada.
- Tinción positiva de la córnea (queratitis) y de la conjuntiva: se recomienda utilizar tinciones vitales (lisamina verde, rosa de bengala).
- Hiperemia conjuntival.
- Hiperemia del borde palpebral.
- Edema palpebral.
- Conjuntivitis.
- Disfunción de glándulas de meibomio.

Factores de Riesgo para la ESO

- Edad Mayor.
- Uso de colirios con preservantes: principalmente con Cloruro de Benzalconio.
- Número de dosis diarias.
- Tiempo desde que se inició el tratamiento hipotensor tópico.

La ESO puede ser causada tanto por el componente activo del colirio como por los preservantes usados.

Comentario: El cloruro de benzalconio: produce lisis de las membranas celulares, disrupción de la capa de lípidos del film lagrimal, posee efecto citotóxico, estimula la respuesta inflamatoria e induce neurotoxicidad en los nervios corneales. Se lo utiliza como preservante y como facilitador de la penetración de las drogas en la cámara anterior.

Implicancias de la ESO en el Glaucoma

- Calidad de Vida: La calidad de vida de los pacientes con glaucoma se ve afectada mayormente cuando hay presencia de ESO.
- Cumplimiento: El cumplimiento con el tratamiento disminuye ante la presencia de efectos adversos. Hasta un 40% de los pacientes puede requerir cambio de terapia por problemas de superficie ocular.
- Fracaso de la cirugía del glaucoma: Es importante reconocer que la ESO y el glaucoma, pueden resultar en una enfermedad inflamatoria crónica, con cambios histopatológicos marcados. La presencia de citoquinas proinflamatorias, proliferación de linfocitos y fibroblastos, fibrosis, pérdida de células caliciformes, se asocian con un fracaso del tratamiento quirúrgico del glaucoma: trabeculectomía, implante de dispositivos.

Tratamiento

- Tratamiento del glaucoma en el contexto de la ESO

Entre las opciones terapéuticas se pueden considerar:

- Hipotensores oculares sin preservantes.
- Uso de combinaciones fijas para disminuir las dosis diarias.
- Tratamiento quirúrgico.

- Tratamiento de la ESO en paciente con glaucoma

Pueden ser de utilidad:

- Lo expuesto en el punto 1 más:
  - Ciclosporina tópica sin preservantes
  - Esteroides de baja potencia y penetrancia.
  - Lubricantes sin preservantes.
  - En casos de disfunción de glándulas de meibomio: la terapia correspondiente.
- Medidas preventivas
  - Es aconsejable comenzar el tratamiento tópico con medicación sin preservantes.
  - Ante la necesidad de utilizar más de una droga, hacerlo con combinaciones.

Consideraciones generales de la ESO

El tratamiento con colirios hipotensores es fundamental para preservar la función visual en el glaucoma. Aunque puede producir ciertas molestias al paciente. La exposición de la conjuntiva a las gotas en forma crónica produce ciertos cambios. Además, la población habitualmente en tratamiento por glaucoma es gente mayor.

Se ha demostrado que de mayores de 65 años la prevalencia del ojo seco alcanza entre el 15 y el 34 % de la población. *(Smith, JA y col. Ocul Surf 5: 93–107, 2007).*

En un estudio realizado en Alemania por correspondencia a todos los oftalmólogos se les hizo unas preguntas logrando datos de 20500 pacientes con glaucoma tratados en 900 centros de ojos. *(Erb, C y col. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2008) 246:1593–1601).*

Arrojó datos interesantes. La relación ojo seco y glaucoma fue más frecuente en mujeres (57 vs 43%). Hubo más ojo seco en pacientes que recibían más medicación diaria (más de 3 drogas), y se reportó más frecuencia de ojo seco en pacientes con mayor duración de su tratamiento. También concluyó que los pacientes que presentaron glaucoma y ojo seco se quejaron de mayores síntomas que los que no presentaron ojo seco, por ejemplo, sensación de cuerpo extraño, ojo rojo, picazón, fotosensibilidad, visión borrosa y dolor.

Un dato interesante de esta comunicación fue que en aquellos pacientes que estaban en tratamiento por glaucoma hace más de 2 años, el 50% presentaron ojo seco. Fechtner también describió que los pacientes que estaban tratados con más medicaciones diarias presentaban mayores molestias al estudiarlos con el cuestionario OSDI. *(Fechtner, R y col. Cornea 2010;29:618–621).*

Hay varios estudios que demuestran la relación entre el tratamiento crónico del glaucoma y el ojo seco. En los estudios se puede ver que la relación es independiente de que drogas fueron utilizadas. Y a partir de ellos es que se fue discriminando hasta relacionar al preservante como responsable mayor de esta relación.

Baudoin demostró en cultivo de tejido conjuntival expuesto al cloruro de benzalconio al 0,01% como se produce la retracción celular y como la citología de impresión conjuntival es diferente entre pacientes normales y aquellos polimedicados por glaucoma durante largo plazo. En estos disminuye la cantidad de núcleos celulares normales aumentando la presencia de células inflamatorias. *(Baudouin, C. Cornea 2009; 28 (Suppl. 1):S14–S19).*

Skalicky demostró que la enfermedad de la superficie ocular demostrada por el cuestionario OSDI estaba relacionada con peor calidad de vida según el cuestionario GQL-15 que investiga la calidad de vida en pacientes con enfermedad ocular. *(Skalicky y col. Am J ophthalmol 2012; 153:1-9).*

Ya en 2007, Jaenen demostró como los medicamentos libres de conservantes mejoraban los índices de signos y síntomas de aquellos que los utilizaban frente a los que usaban medicación con conservantes. *(Jaenen, N y col. Eur J Ophthalmol 2007; 17: 341-9).*

No solamente mejoraron los índices al suprimir la exposición a conservantes, sino también al pasar de una gota al día vs 2 gotas al día. Es por eso que la industria investiga nuevos antisépticos y conservantes y la posibilidad de utilizar medicación libre de los preservantes que son dañinos para la conjuntiva, pero necesarios para poder utilizar el mismo frasco en forma segura durante un tiempo prolongado.

Pero mientras tanto, es útil recordar ciertos datos del estudio del ojo seco que podamos llevar a cabo en nuestro consultorio básico sin demasiados elementos sofisticados. El diagnóstico de ojo seco en un consultorio de oftalmología general se puede realizar con algunas pruebas básicas. No descarta la consulta con un especialista en vías lagrimales, pero nos puede orientar qué está pasando y que acciones tomar.

Lo primero será interrogar al paciente buscando síntomas asociados al ojo seco. Hay cuestionarios específicos en la materia, por ejemplo, el OSDI (índice de la enfermedad de la superficie ocular) que es muy útil. El paciente lo puede hacer solo o con ayuda de la secretaria. También hay cuestionarios sobre la calidad de vida como el NEIVFQ25 (cuestionario de 25 *items* sobre función visual del Instituto Nacional del Ojo) o el GQL-15 (Cuestionario de 15 *items* sobre calidad de vida en glaucoma).

Siempre es importante el examen básico con lámpara de hendidura. Visualizar el menisco lagrimal, reconocerlo, saber de su altura en pacientes normales es de gran ayuda. Reconocer la presencia de filamentos elásticos, de queratitis puntata superficial, de inyección conjuntival periquerática, la congestión del borde palpebral son todos signos que ayudan al diagnóstico de ojo seco.

En cuanto a las pruebas de diagnóstico, las podemos dividir en pruebas cualicuantitativamente la película precorneal (Schirmer, dilución o *clearence* de fluoresceína, osmolaridad, prueba de cristalización), las que analizan la estabilidad de esta película lagrimal (Prueba de ruptura de la película lagrima o BUT, *tearscope*) y aquellas pruebas que analizan la superficie ocular (Rosa de bengala, Lisamina verde, Fluoresceína, citología de impresión).

Repasaremos algunas que se pueden realizar sencillamente en el consultorio, sin significar que sean mejores o no, solamente por la sencillez de realización con elementos que habitualmente poseemos.

Prueba de Schirmer. Estudia la secreción lagrimal. En el Schirmer I (sin anestesia tópica), se mide la secreción basal y la refleja, mientras que en el Schirmer II (instilación de anestésico tópico y luego estimulación de la mucosa nasal) solamente mide la secreción refleja (negativo en pacientes portadores del S. de Sjogren). La técnica consiste en colocar un papel de filtro estandarizado (Whatman 41) de 5 mm de ancho en el fondo de saco inferior midiendo la longitud de papel humedecido por las lágrimas. El Schirmer I es normal si mide más de 10 mm. en 5 minutos.

El BUT o *break up time.* Es el tiempo medido en segundos que media entre el parpadeo y la aparición de puntos de sequedad de la película lagrimal, visualizados como puntos negros en medio de la fluoresceína superficial de la córnea. Se acepta que el tiempo normal debe superar los 7 segundos. Puede modificarse ante la exposición a corrientes de aire, presencia de climatización, cloruro de benzalconio. Estudia la estabilidad de la película lagrimal.

Los colorantes de la superficie ocular como el rosa de bengala o verde lisamina muestran las células descamadas, las células muertas y puntos de erosión epitelial. La fluoresceína muestra la falta de epitelio corneal y resalta anormalidades de la superficie conjuntival (pinguécula, pliegues, papilas). El rosa de bengala es mal tolerado por los pacientes, arde y molesta. En cambio, el verde lisamina es mejor tolerado. Con ambos se divide el globo ocular en 3: nasal, medio y temporal, y se le da entre 0 y 3 puntos a cada zona para describir la tinción. La fluoresceína en cambio es bien tolerada y describimos la erosión corneal como la vemos.

Con estos estudios básicos podemos tener una idea del estado de la superficie ocular y de las lágrimas. Es importante en pacientes tratados en forma tópica de larga evolución, pesquisar posibles problemas de la superficie ocular, descartando la ESO y cambiando la estrategia terapéutica de ser necesario.

MÓDULO 4

Situaciones Especiales

Anahi Lupinacci – Daniel Grigera

EMBARAZO Y LACTANCIA

Declaraciones del consenso:

1. Evaluar el riesgo/beneficio para el feto y la mujer embarazada/lactante con glaucoma que necesita tratamiento médico.

   Cuando se necesita tratamiento de glaucoma para mantener la salud ocular de una paciente embarazada, el seleccionar el agente más seguro, usando la dosis y mínima duración del tratamiento efectivo, y siguiendo las precauciones para limitar la absorción sistémica, son buenos principios a seguir.

   Comentario: Si bien la falta de datos humanos prospectivos complica el proceso, las publicaciones y revisiones proporcionan una guía.

   Es de buena práctica advertir a mujeres en edad fértil la poca seguridad del tratamiento desde el punto de vista teratogénico.

2. Como todas las medicaciones absorbidas sistémicamente que se usan durante el embarazo y la lactancia, el uso materno de medicamentos antiglaucoma tópicos conlleva riesgos de teratogenicidad, interferencia con el establecimiento o mantenimiento del embarazo o efectos secundarios en el neonato.

   Comentario: La brimonidina es la única medicación hipotensora ocular que se clasifica como de clase B para su uso en el embarazo, con presunta seguridad en base a estudios en animales.

   Comentario: Los betabloqueantes y los agonistas alfa pueden causar toxicidad grave (depresión respiratoria y del sistema nervioso central) Cuando sea posible, estos deben suspenderse durante las últimas semanas del embarazo.

   Comentario: Los IAC tópicos son generalmente bien tolerados.

   Comentario: Los análogos de la prostaglandina pueden estar asociados con la contracción uterina.

3. La trabeculoplastia con láser puede ser una intervención inicial o coadyuvante razonable en mujeres embarazadas y lactantes.
4. La cirugía filtrante, sin antifibróticos, se puede considerar en ciertos casos.
5. La brimonidina se secreta en la leche materna, por lo que debe evitarse en madres lactantes y cambiarse a dorzolamida o brinzolamida en las últimas semanas de embarazo.

Consideraciones generales

El glaucoma, principalmente una enfermedad de la población de mayor edad, pero puede afectar a las mujeres en edad fértil. Rara vez se diagnostica en mujeres embarazadas. Pero, en ocasiones, las pacientes con glaucoma preexistente quedan embarazadas, o también algunas mujeres se embarazan a mayor edad, aumentando la frecuencia de glaucoma durante el embarazo.

El manejo del glaucoma durante el embarazo genera numerosos desafíos terapéuticos y riesgos potenciales tanto para el paciente como para el feto.

PIO y embarazo:

En las mujeres embarazadas con glaucoma, la PIO disminuye especialmente durante el tercer trimestre y en el puerperio, ya que la presión arterial sistémica disminuye durante el segundo y el tercer trimestre. La mejor hipótesis describe cambios hormonales durante el embarazo: el aumento del estrógeno empeora el glaucoma, mientras que la gonadotrofina coriónica humana beta (β-HCG) reduce la PIO.

Se han propuesto muchos mecanismos para explicar la causa de la disminución de la PIO durante el embarazo en mujeres sanas. Se ha postulado que el flujo de salida uveal aumenta como resultado de cambios en los niveles hormonales (Ej. Estrógeno, relaxina, progesterona y β-HCG). La acidosis durante el embarazo podría teóricamente alterar la producción de humor acuoso, pero la tasa de flujo del humor acuoso permanece constante durante el embarazo. Una disminución de la presión venosa episcleral durante el embarazo podría reducir la PIO.

Finalmente, es posible que la PIO no sea más baja durante el embarazo, sino más bien que se incrementa el error de medición en mujeres embarazadas. El ablandamiento fisiológico de los ligamentos al final del embarazo puede extenderse también al de la envoltura corneoescleral para producir una reducción de la rigidez corneoescleral haciendo falsamente bajas las lecturas de tonometría de aplanación.[4]

Los cambios fisiológicos del embarazo son tan numerosos y complejos que parece difícil llegar a una conclusión definitiva sobre la causa de la disminución de la PIO. La magnitud de la caída de la PIO en el tercer trimestre del embarazo difiere de un estudio a otro. La cantidad más alta de la caída de la PIO en el tercer trimestre o diferencia en comparación con las mujeres no embarazadas fue de 2.7 mm Hg. La fluctuación de la PIO diurna puede desempeñar un papel en la progresión del glaucoma. A pesar de toda la información que indica que la PIO disminuye durante el embarazo, muchos pacientes con glaucoma continúan requiriendo tratamiento.

El glaucoma puede progresar en pacientes embarazadas. Se conoce poco acerca de la frecuencia de progresión del glaucoma durante el embarazo, pero Brauner y cols. intentaron abordar este problema publicando una serie de casos retrospectivos que describen el curso de 28 ojos de 15 pacientes embarazadas con glaucoma.[4] Alrededor del 36% de los ojos demostraron un aumento en la PIO o pérdida progresiva del campo visual. Este resultado enfatiza la importancia de seguir de cerca el glaucoma durante el embarazo porque una población de pacientes puede mostrar una PIO decreciente durante el embarazo, pero un paciente individual puede presentar un empeoramiento del glaucoma y pérdida de visión durante el embarazo. Además, aproximadamente el 87% de las mujeres en este estudio requirieron tratamiento para mantener una PIO adecuada. El efecto reductor de la PIO del embarazo solo, a menudo es insuficiente. Además, los resultados de las pruebas de campo visual pueden fluctuar durante el embarazo.

Están descriptas elevaciones y reducciones de la PIO durante el embarazo. Una serie de casos retrospectivos sobre 15 mujeres embarazadas con glaucoma observó que en 57.1% de los casos no hubo aumento de la presión ocular con cambios en el campo visual en el embarazo, pero en 35.7% de los casos la PIO aumentó, al igual que el riesgo de ceguera. En el 35% de las mujeres con un embarazo, la PIO disminuyó entre las 12 y 18 semanas gestacionales, mientras que en el 61% de las hipertensas oculares, la PIO disminuyó entre las 24 y 30 semanas.[1]

En otra revisión[5] describen un estudio en el cual la elevación de PIO o la progresión del campo visual se observó en el 36% de los casos por lo que se requirieron medicación adicional. En otro estudio, no se detectaron cambios en la PIO y el campo visual en el 87% de las mujeres con glaucoma durante el embarazo a pesar de una reducción en el tratamiento hipotensor. Se han informado cambios asintomáticos en el campo visual durante el embarazo con reversión total posparto. Por lo tanto, la evaluación del riesgo puede variar entre los individuos según los factores predisponentes subyacentes y la gravedad de la enfermedad.

Resumiendo, aunque la PIO en mujeres embarazadas con hipertensión ocular tiende a disminuir, algunas mujeres continúan teniendo una PIO alta y requieren tratamiento para prevenir la pérdida de la visión durante el embarazo.

En pacientes con ángulos estrechos, el glaucoma de ángulo cerrado puede precipitarse durante el trabajo de parto. Se estudió que la PIO media aumenta en 1.4 mm Hg durante el curso del parto (estadísticamente significativa), luego disminuye en 3.0 mm Hg inmediatamente después del parto. La PIO vuelve a los niveles preparto en todos los pacientes a las 72 horas después del parto. Además, se ha de-

mostrado que las maniobras de valsalva aumentan la PIO; por lo tanto, la maniobra de valsalva durante el trabajo de parto puede ocasionar aumentos intermitentes en la PIO. No se ha estudiado si esto tiene algún efecto sobre la progresión del glaucoma, pero es poco probable que un cambio pequeño en la PIO durante un corto período de tiempo lleve a una progresión glaucomatosa.

El *shock* hipotensor transitorio también puede provocar cambios en el nervio óptico y el campo visual similares al glaucoma. Grandes pérdidas de sangre durante el trabajo de parto pueden provocar hipotensión transitoria y un mayor riesgo de progresión del glaucoma.

En realidad, hay poca información definitiva sobre el uso de medicamentos antiglaucoma en pacientes embarazadas con glaucoma. Hasta el momento, no existen pautas basadas en la evidencia sobre el tratamiento del glaucoma en el embarazo.

En el manejo de la paciente con glaucoma con terapia médica y embarazada, uno debe considerar no solo los efectos secundarios sistémicos en la madre, sino también cualquier efecto potencialmente dañino sobre el desarrollo del feto. El medicamento debe usarse sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Al igual que en el glaucoma en general, las opciones de tratamiento incluyen terapia médica, tratamiento con láser y cirugía.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Experiencia humana

El glaucoma es poco común en mujeres en edad fértil. La prevalencia de glaucoma en mujeres en edad fértil es, respectivamente, de 0,48, 0,42 y 0,73 en mujeres de 15-24, 25-34 y 35-44 años.[2] Los datos son limitados sobre este tema debido a la falta de ensayos clínicos grandes, prospectivos y aleatorizados debido a limitaciones éticas y legales en esta población de pacientes. Sin embargo, muchas mujeres embarazadas usan medicamentos sistémicos que son similares o idénticos a los medicamentos para el glaucoma. Existe una amplia experiencia no controlada en el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos y agonistas alfa-adrenérgicos en pacientes con hipertensión. Los inhibidores del anhidrasa carbónico también se han usado sistémicamente. Además, se observaron efectos secundarios en los recién nacidos tratados con medicamentos para el glaucoma brindan ayuda para elegir el tratamiento en las últimas etapas del embarazo

Experiencia animal

Los riesgos de los medicamentos para el glaucoma durante el embarazo no están bien establecidos para el feto o el bebé humano y con frecuencia se deducen de estudios en animales. Hay múltiples estudios de reproducción, pero su relevancia para los humanos no está clara. Los teratógenos humanos conocidos pueden no tener un efecto notable en animales de laboratorio, y los teratógenos animales pueden no causar anormalidades en los humanos. Además, estos estudios generalmente emplean dosis que son mucho más altas que las obtenidas con el uso clínico. Los datos de animales disponibles no proporcionan información suficiente para guiar las elecciones de medicamentos.

Farmacología

Todos los medicamentos tópicos antiglaucomatosos se absorben hasta cierto punto sistémicamente. El 80% del volumen en un colirio típico drena a través del conducto nasolagrimal y luego se absorbe sistémicamente debido al alto flujo sanguíneo en esta área. Además, estos medicamentos no experimentan un metabolismo ocular sustancial y se administran directamente al sistema venoso, evitando el metabolismo por el sistema de citocromo P450 hepático.

El tratamiento de cualquier mujer embarazada con medicamentos tópicos antiglaucoma resulta en la exposición del feto como resultado de la absorción sistémica. Una vez que la droga pasa a través de la placenta y entra en la circulación fetal, puede excretarse en el líquido amniótico de los riñones, los pulmones o la piel. La duración de la exposición fetal a un fármaco administrado puede ser mucho más prolongada que en la madre debido a la recirculación de líquidos en el sistema fetal. Pocos informes han descrito la presencia de medicamentos antiglaucoma en la leche materna humana.

La farmacología básica implica que los medicamentos para el glaucoma entrarán en la circulación fetal. La difusión transplacentaria se correlaciona con bajo peso molecular, solubilidad en lípidos, falta de unión a proteínas y estado no ionizado. Todos los fármacos para el glaucoma son de bajo peso molecular y, hasta cierto punto, son solubles en lípidos, no están unidos y no están ionizados; así que cruzan la barrera placentaria. La misma lógica implica que estos medicamentos están presentes en la leche materna, aunque solo se ha informado que el timolol está presente.

Riesgos del tratamiento médico

1. Teratogenicidad.
2. Interferencia con el establecimiento o mantenimiento del embarazo.
3. complicaciones en el recién nacido.

Teratogenicidad

Debido a que la organogénesis se desarrolla tempranamente, por ejemplo, el corazón está completamente formado a la octava semana, el embrión de una mujer bajo terapia crónica estará expuesto a medicamentos durante las etapas críticas del desarrollo antes de que la paciente sepa que está embarazada.

Todos los medicamentos antiglaucomatosos están clasificados como clase C por la *Food and Drug Administration* (FDA), excepto la brimonidina y los agonistas adrenérgicos inespecíficos, que pertenecen a la clase B.

Categoría B: Los estudios en animales no han mostrado evidencia de daño al feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en pacientes embarazadas; o hay evidencia de efectos adversos en el feto en estudios en animales, pero los estudios en mujeres embarazadas no han demostrado el riesgo fetal.

Categoría C: Los estudios en animales han mostrado evidencia de daño al feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; o falta de estudios en animales, y no hay estudios adecuados y bien controlados en pacientes embarazadas.

Ningún medicamento para el glaucoma, anestésico oftálmico o gota de diagnóstico está descripto como un teratógeno humano (Clase X). Sin embargo, no se ha demostrado que ninguno esté exento de riesgos en humanos (Clase A). Es poco probable que se realicen ensayos en humanos para elucidar aún más el riesgo de estos medicamentos.

Riesgo para el embarazo

Se desconoce el efecto de los medicamentos para el glaucoma en el mantenimiento de un embarazo establecido. Todos los análogos de prostaglandinas que se usan en glaucoma pueden causar la contracción del músculo liso uterino. No se sabe si los niveles sistémicos muy bajos alcanzados con el uso tópico son de riesgo real, pero a falta de mejores datos, parece razonable evitar los análogos de prostaglandinas en mujeres que desean quedar embarazadas.

Riesgos para el feto y el recién nacido

- Depresión respiratoria y del sistema nervioso central: los beta-bloqueantes y la brimonidina causan toxicidad grave en neonatos tratados por glaucoma. Estos medicamentos estarán presentes en el recién nacido si se usan cerca del parto.
- Acidosis tubular renal transitoria: Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, incluida la acetazolamida oral, se han utilizado durante décadas en bebés con glaucoma congénito y generalmente son bien tolerados. Sin embargo, se reportó un caso de acidosis tubular renal transitoria con un mensurable nivel de acetazolamida sérica en un bebé prematuro cuya madre usó el medicamento.

1. Beta-Bloqueantes

El uso de betabloqueantes sistémicos durante el segundo y tercer trimestre produce reducción del crecimiento intrauterino y el bloqueo beta persistente en el recién nacido. Los betabloquantes cruzan la barrera placentaria.

Hay datos limitados sobre los efectos de los betabloqueantes tópicos utilizados para el glaucoma en el embarazo. Un informe describe arritmias y bradicardia en el feto de una paciente embarazada con glaucoma que estaba usando timolol al 0.5%. Cuando la dosis se redujo a la mitad, hubo un aumento en la frecuencia cardíaca fetal. Después de

suspender el medicamento, la bradicardia se resolvió. Este bebé desarrolló una taquicardia paroxística posparto con arritmia.

Además, varios informes de casos asocian el uso tópico de timolol durante el embarazo con deterioro del control respiratorio en neonatos. Por lo tanto, los recién nacidos expuestos al timolol en el útero deben ser estrechamente observados durante las primeras 24-48 horas después del nacimiento para bradicardia y otros síntomas cardio-respiratorios.

Las complicaciones neurológicas del recién nacido, especialmente letargo y confusión, también se han reportado con el uso de bloqueadores beta durante el embarazo. Betaxolol tiene un mayor volumen de distribución, está relativamente altamente unido a proteínas plasmáticas y puede estar asociado con menos efectos sobre el sistema nervioso central que otros betabloqueantes tópicos. A este respecto, el betaxolol puede ser más seguro de usar que los bloqueantes beta no selectivos durante el final del embarazo.

Para otros, el uso tópico de timolol solo o timolol en combinación con otros medicamentos antiglaucomatosos no influye en el embarazo ni en los resultados fetales / neonatales, concluyendo que el betabloqueante es el tratamiento de primera elección para el glaucoma en el embarazo, pero cuando sea necesario, no debe excluirse el tratamiento con múltiples medicamentos.[1]

Teratogenicidad: especialmente durante el primer trimestre. Solo un caso con trastorno de la conducción cardíaca ha sido reportado en la literatura como el efecto teratogénico de la exposición intrauterina al timolol. Los betabloqueantes sistémicos, especialmente el atenolol, se han relacionado con el retraso del crecimiento fetal cuando se administran temprano en el embarazo. Sin embargo, muchos oftalmólogos prefieren el uso de bloqueadores beta para el glaucoma durante el embarazo como agentes de primera línea debido a la amplia experiencia con esta clase de medicamentos y su uso frecuente para la hipertensión sistémica durante el embarazo por los obstetras.[5]

Dentro de la revisión de Slim,[5] en un estudio retrospectivo, la mayoría de los pacientes permanecieron con betabloqueantes para el control del glaucoma durante todo el curso del embarazo, y no se informaron efectos adversos, en otro, no informaron diferencias significativas en el riesgo de bebés con bajo peso al nacer entre las madres a las que se les recetaron bloqueadores beta tópicos para el tratamiento del glaucoma durante el embarazo y las madres en la cohorte de comparación. Algunos oftalmólogos prefieren el uso de gel de timolol tópico al 0,1% tópico una vez al día como una alternativa más segura durante el embarazo.

Leche materna: Los betabloqueantes pueden secretarse activamente en la leche materna y causar posibles efectos adversos en los bebés que son amamantados. El uso de bloqueadores beta durante la lactancia parece ser controvertido. En la revisión de Salim,[5] confronta un trabajo de Lustgarten y Podos que informa una concentración mucho mayor de timolol en la leche materna que en plasma 1,5 hora después de administrar el fármaco y recomendaron su retirada durante la lactancia para minimizar los efectos adversos en el recién nacido, contra el de Madadi *et al*., donde describe que la concentración de timolol en la leche materna era pequeña y poco probable que cause toxicidad sistémica a un recién nacido amamantado. Sin embargo, los autores sugirieron que los bebés con enfermedad cardiopulmonar preexistente deben ser monitoreados para detectar signos de bloqueo beta.

En otros trabajos, se determinó que la concentración de timolol en la leche materna era seis veces mayor que la del suero después del uso tópico oftálmico. También se encontró que el betaxolol estaba tres veces más concentrado en la leche materna que en el plasma. El nivel de timolol encontrado en la leche materna está muy por debajo de la dosis cardioefectiva del bebé si la función hepática y renal es normal. Sin embargo, si el tratamiento con timolol en una madre lactante se considera absolutamente necesario, se debe vigilar de cerca al lactante para detectar signos de bloqueo beta, principalmente apnea y bradicardia, o se debe suspender la lactancia materna por completo.

De acuerdo con la literatura disponible, no existe una recomendación específica para el mejor momento de la lactancia en pacientes que usan betabloqueantes. Aunque puede ser aconsejable suge-

rir amamantar justo antes de colocarse las gotas, no hay evidencia que demuestre que los picos y valles en la leche sigan los picos y los valles en el nivel sérico.

Con respecto a los conservantes, las preparaciones de carteolol, levobunolol tienen concentraciones más bajas de BAK que la solución de betaxolol y timolol maleato. El maleato de timolol también está disponible como agente libre conservante. Timoptic-XE se conserva con benzododecinium bromuro.

2. Inhibidores de anhidrasa carbónica

2.a. Inhibidores de la anhidrasa carbónica oral: La metazolamida está unida en un 55% a la proteína plasmática, mientras que la acetazolamida está unida al 95%. Esto significa que se necesita una cantidad mucho más pequeña de metazolamida oral para producir niveles terapéuticos en el tejido diana. Estos agentes son de categoría C para uso durante el embarazo.

Se sabe que los CAI, incluida la acetazolamida, producen anomalías en las extremidades anteriores en ratas, ratones y hámsteres. La exposición de los embriones de ratones en el día 9 de gestación a la acetazolamida en 6 a 70 veces la dosis humana ha producido malformaciones en la extremidad postaxial. Aunque muchos sugieren que la acetazolamida debe evitarse durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, existe poca evidencia clínica que respalde esta recomendación. Se informa un caso único de un teratoma sacrococcígeo, una afección rara con incidencia de 1 en 35,000 a 40,000 nacidos vivos, en un bebé nacido de una madre tratada con acetazolamida hasta la semana 19 de embarazo. La acidosis tubular renal transitoria también se ha notificado en recién nacidos con el uso de acetazolamida oral durante el embarazo.

En una serie de casos observacionales, 12 mujeres embarazadas utilizaron acetazolamida oral (1 g/día) para el tratamiento de la hipertensión intracraneal idiopática, pero no se informaron complicaciones maternas o fetales. Existen varios informes de nacimientos normales de pacientes tratados durante el embarazo con acetazolamida. Aunque la acetazolamida en dosis altas puede producir defectos de nacimiento en animales, existe poca evidencia clínica o experimental que respalde algún efecto adverso grave e irreversible de la droga en los resultados del embarazo en humanos. Si la situación clínica justifica el uso de acetazolamida, entonces el fármaco probablemente podría administrarse con el consentimiento informado adecuado.[4]

Se demostraron bajos niveles plasmáticos de acetazolamida en bebés expuestos a la medicación a través de la leche materna. La Academia Estadounidense de Pediatría ha aprobado el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica orales o tópicos durante la lactancia, aunque se recomienda un control estrecho con los medicamentos orales.[5]

2.b. Inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica: No hay informes de complicaciones fetales después del uso tópico de IAC en mujeres embarazadas y reacción anormal de lactantes, pero la exposición de ratas lactantes a dosis altas de dorzolamida y brinzolamida ha llevado a una disminución del aumento de peso en sus crías lactantes.

Dorzolamida: categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad con hidrocloruro de dorzolamida en conejas preñadas a dosis orales 31 veces la dosis oftálmica humana recomendada dieron como resultado malformaciones del cuerpo vertebral fetal y disminución de los pesos fetales. Cuando en su lugar solo se utilizó 13 veces la dosis oftálmica humana recomendada, no se observó malformación fetal.

Los ensayos clínicos del uso de dorzolamida no revelaron alteraciones en las pruebas hematológicas y urinarias. Esto sugiere que la cantidad de inhibición de la anidrasa carbónica sistémica causada por la dorzolamida tópica es insuficiente para producir efectos bioquímicos sistémicos. Brauner *et al*. utilizaron esta clase como agentes de tercera línea después de betabloqueantes y alfa agonistas para el glaucoma no controlado durante el embarazo sin efectos adversos informados. En una revisión, se detalla un caso de bajo peso al nacer y función renal reducida con el uso de una dorzolamida tópica.[5]

Brinzolamida: La FDA ha categorizado la brinzolamida como categoría C. Estudios de toxicidad del desarrollo en conejo a dosis orales 125 veces la do-

sis oftálmica humana recomendada produjo toxicidad materna y aumentó el número de variaciones fetales, en huesos del cráneo. La brinzolamida se ha detectado en la leche de ratas lactantes alimentadas con dosis orales, pero a niveles comparativamente más bajos que en su plasma. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana.

3. Análogos de prostaglandina[4]

Se usa la misma clase de medicamento sistémicamente para inducir el parto estimulando la contracción muscular uterina. Es controvertido si estos medicamentos tópicos tienen suficiente actividad para inducir algún efecto adverso en el embarazo o el feto. Se han notificado defectos congénitos con el uso prenatal de prostaglandinas orales y vaginales. Esta clase de medicamentos cruza la barrera hematoplacentaria.

Las prostaglandinas aumentan el tono uterino y pueden causar una perfusión reducida al feto o podrían dar como resultado un parto prematuro o un aborto espontáneo. La dosis utilizada para estimular el aborto sería equivalente a 400 cc de la formulación ocular de latanoprost. Latanoprost, travaprost y bimatoprost estimularon la contracción del útero de rata hembra no embarazada aislado. No hay informes de prematurez asociado con el uso de estos medicamentos para el glaucoma, y si hay indicaciones de tratamiento convincentes como en el caso del glaucoma severo, se pueden considerar para su uso. En una revisión no informaron eventos adversos en el embarazo o el recién nacido con exposición a latanoprost en una pequeña serie de 11 mujeres embarazadas.[5] Dado el riesgo teórico de parto prematuro, la mayoría de los oftalmólogos consideran que los análogos de prostaglandinas deben evitarse en todas las etapas del embarazo.

Se ha demostrado que se excretan en la leche materna de los animales, aunque no se sabe si se excretan en la leche materna de los humanos, considerándose una opción razonable durante la lactancia. Son medicamentos de categoría C.

3.a. Latanoprost: De Santis *et al*. siguieron a 11 mujeres embarazadas expuestas a latanoprost durante el primer trimestre de su embarazo. Tres mujeres continuaron su terapia durante el embarazo y una suspendió su tratamiento durante el tercer trimestre. En las otras mujeres, la exposición fetal duró de un mínimo de 4 días a un máximo de 70 días. Nueve mujeres dieron a luz fetos normales sin malformaciones, y un embarazo (10%) se complicó por aborto espontáneo temprano y otro perdido para dar seguimiento. El caso de aborto espontáneo fue una mujer de 46 años, primigesta, que tenía un mayor riesgo reproductivo relacionado con su edad avanzada. El aborto ocurrió dos semanas después de finalizado el tratamiento.

Los estudios en animales informados por el fabricante mostraron que una cuarta parte de las conejas preñadas expuestas a 80 veces la dosis humana de latanoprost tuvieron fetos muertos. La dosis no embriocida más alta en conejos fue aproximadamente 15 veces la dosis humana máxima.

3.b. Travoprost: En estudios con ratas, travoprost fue teratogénico en dosis 250 veces mayoresdosis ocular humana máxima recomendada.

3.c. Bimatoprost: En dosis 41 veces superiores a la exposición humana prevista, se observaron en animales menor duración de la gestación, mayor incidencia de fetos muertos, mayor incidencia de resorciones fetales tardías, mayor mortalidad de cachorros perinatales y postnatales y menor peso corporal de los cachorros. No hay estudios adecuados sobre el uso de bimatoprost en mujeres embarazadas.

4. Parasimpaticomiméticos[4]

Se clasifican en la categoría C. Pilocarpina y carbacol han demostrado efectos fetales teratogénicos y adversos en animales. Un gran estudio en colaboración que examinó el uso de fármacos colinérgicos sistémicos no encontró asociación entre su uso durante los primeros 4 meses de gestación y las anomalías congénitas. Existen receptores colinérgicos en la placenta, y su función aún no se conoce por completo. Se ha propuesto que están vinculados a la liberación de prostaglandinas miometriales y placentarias y a la regulación de la perfusión placentaria. El uso de pilocarpina materna se ha asociado con signos que imitan la meningitis en el recién nacido. Los medicamentos de esta clase no son buenos candidatos para la terapia de glaucoma durante el embarazo.

5. Simpaticomiméticos

Agonistas alfa-2 alfa-selectivos: brimonidina.

Los estudios en animales en ratas y conejos a dosis 190 y 100 veces o 120 y 60 veces mayores, respectivamente, que la exposición observada en humanos después de dosis oftálmicas múltiples de brimonidina 0.1% o 0.15% no revelaron ninguna alteración de la fertilidad o daño fetal.

En lactantes y niños pequeños, la brimonidina tiene efectos sobre el sistema nervioso central, incluida la apnea, como resultado de la penetración de la barrera hematoencefálica. Además, esta droga se secreta en la leche materna. Por lo tanto, si esta droga se usa en el embarazo, debe suspenderse en el momento del parto en mujeres que van a amamantar, ya que produce depresión del SNC y apneas. La brimonidina se clasifica como B para su uso en el embarazo, con presunta seguridad en base a estudios en animales.

6. Fármacos antiglaucoma de combinación fija

Las combinaciones fijas disponibles incluyen timolol-dorzolamida, timolol-brinzolamida, timolol-brimonidina, timolol-pilocarpina, timolol-latanoprost, timolol-bimatoprost, timolol-travoprost y bimonidina-brinzolamida. No se ha establecido la seguridad y efectividad de estos medicamentos en el embarazo y la lactancia. La mayoría de los medicamentos combinados son de clase C con seguridad incierta por la falta de estudios en humanos y efectos adversos informados en estudios con animales. Se deben tomar todas las precauciones que se toman al prescribir los componentes por separado, si se usan estos medicamentos.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Terapia con láser

Los procedimientos de láser de glaucoma, como la iridotomía periférica con láser y la trabeculoplastia con láser, se han empleado sin efectos teratogénicos identificables ni con un mayor riesgo de efectos secundarios para las mujeres embarazadas.

La trabeculoplastia con láser reduce la presión en la mayoría de las personas tratadas con glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pigmentario y glaucoma exfoliativo. Es un tratamiento inicial razonable para cualquier paciente con estas afecciones, pero es particularmente conveniente para la paciente que está embarazada o que intenta concebir, evitando o reduciendo, así el tratamiento farmacológico. Un estudio de trabeculoplastia láser selectiva en 40 mujeres embarazadas o lactantes reveló una disminución exitosa de la PIO con una disminución media en el número de medicamentos antiglaucoma utilizados. Una potencial limitación es el comienzo de acción retardado que no sería el ideal en pacientes que necesitan reducción inmediata. La otra es que tiene efectividad reducida en glaucomas recalcitrantes (congénita, juvenil, afáquica, uveítica…).

El tratamiento con láser conlleva un pequeño riesgo de elevación transitoria o prolongada en la PIO, pero como tratamiento inicial en casos apropiados, el riesgo es muy pequeño.

Cirugía incisional

La cirugía de incisión durante el embarazo está reservada para pacientes con enfermedad severa no controlada. Muy pocos informes hablan sobre la cirugía ocular durante el embarazo, pero hay una amplia experiencia en cirugías no oculares que emplean anestesia general y local durante todas las etapas del embarazo. Cuando se usa anestesia para pacientes embarazadas, es importante usar la dosis mínima efectiva y evitar medicamentos innecesarios.

Si es necesaria la cirugía, se debe usar anestesia tópica o local, ya que la mayoría de los anestésicos locales (la etidocaína, la prilocaína y la lidocaína son medicamentos de clase B) se pueden usar con seguridad porque no se ha demostrado que sean teratogénicos en humanos. El uso de bupivicaína y mepivicaína puede conducir a bradicardia fetal según los datos limitados en estudios con animales y son de clase C.

Un gran estudio retrospectivo multicéntrico estimó que el 11-23% de los embarazos han estado expuestos a anestésicos locales prenatales, sin un aumento significativo de malformaciones fetales.

Existen pocos informes sobre el uso de anestésicos en pacientes embarazadas durante la cirugía oftálmica. La anestesia local y anterior de subtenoniana para la cirugía de glaucoma puede ser bien tolerada y permitir una menor absorción sistémica de la medicación que la anestesia retrobulbar o general. No existen contraindicaciones conocidas para el uso de gotas anestésicas tópicas en el embarazo o en madres que están amamantando. La cirugía no complicada no se asocia con anomalías congénitas.

No se deben usar agentes antimetabolitos como mitomicina-C y 5-fluorouracilo suplementarios a la trabeculectomía, debido a sus propiedades teratogénicas. Aunque la teratogenicidad se ha estudiado en humanos, los efectos teratogénicos en animales están bien documentados.

Aunque la cirugía de glaucoma suele ser un procedimiento relativamente corto, la duración y la complejidad del procedimiento, así como el posicionamiento del paciente, deben considerarse cuando se evalúa a una paciente embarazada para cirugía. Hay un mayor riesgo durante el embarazo de enfermedad tromboembólica, y las pacientes embarazadas sometidas a procedimientos más largos pueden beneficiarse de medias de compresión graduadas o dispositivos de compresión neumática. Colocar a la paciente embarazada de lado izquierdo puede ayudar a evitar que el útero grávido cause compresión aortocava durante los procedimientos quirúrgicos largos.

El tratamiento postoperatorio con esteroides y ciclopléjicos es probablemente seguro, al igual que los antibióticos oftálmicos, excluidas las tetraciclinas. La eritromicina tópica (categoría B) no ha demostrado causar efectos adversos en el feto y se puede usar después de la operación. El acetato de prednisolona tópico es categoría C para pacientes embarazadas y puede usarse con moderación.

Ciclofotocoagulación[4]

La ciclofotocoagulación dirige la energía del láser para destruir las células del cuerpo ciliar y disminuir la producción acuosa. Un informe de ciclofotocoagulación utilizando un láser de diodo en un paciente durante el embarazo temprano encontró una disminución efectiva de la PIO sin complicaciones. La anestesia peribulbar se usó para el procedimiento en este caso.

Cirugía con dispositivos de drenaje del acuoso

La cirugía de derivación tubular se puede realizar en pacientes embarazadas con PIO no controlados, a menudo después del fracaso del tratamiento médico y la terapia con láser. Realizar la cirugía bajo anestesia local puede reducir la absorción sistémica de los agentes anestésicos.

MANEJO: EL PACIENTE ACTUALMENTE EN GESTACIÓN O LACTANCIA

Afortunadamente, el glaucoma es generalmente una afección de progreso lento. Cuando se determina qué tan agresivo es tratar a un paciente en particular, su grado de daño suele ser más importante que su PIO, porque cuanto más avanzada es la enfermedad, mayor es la probabilidad de que un pequeño grado de empeoramiento causará daños sintomáticos. Pasos generales en el manejo del glaucoma en pacientes embarazadas: establecer una línea base / etapa de la enfermedad, establecer un objetivo: tratar de lograr el objetivo y controlar la progresión.

Objetivos de presión

Los objetivos de presión durante el embarazo generalmente se ablandan y se eleva la PIO *target*.

La mayoría de los pacientes y médicos aceptarán algún riesgo para la madre, especialmente al principio del embarazo, como un costo que minimiza el riesgo para el feto, pero pocos están dispuestos a suspender incondicionalmente el tratamiento. Un máximo razonable para las primeras 20 semanas es de 35 mmHg para daños leves, 30 mmHg para daños moderados y 25 mmHg para daños avanzados. Desde el mes cuatro hasta el final de la lactancia, el objetivo es de 30 mmHg, 25 mmHg y 20 mmHg son razonables, si se produce empeoramiento, y se indica un descenso adicional del 30%.

Algoritmo de tratamiento

Para todos los pacientes, la secuencia de tratamiento es idéntica: observación, luego láser si es apropiado, luego tratamiento médico y cirugía de incisión final.

Principios de la medicación

Cuando se necesita tratamiento de glaucoma para mantener la salud ocular de una paciente embarazada, siempre se deben seguir tres principios:

1. Seleccionar del agente más seguro, usando la dosis y duración mínima efectiva para lograr el objetivo. Para minimizar los efectos secundarios de los medicamentos tópicos para el glaucoma durante el embarazo, podemos utilizar las menores concentraciones de aquellos medicamentos en los cuales hay opciones (timolol). También podemos modificar la frecuencia de instilación.
2. Disminuir la absorción sistémica: maniobra de obstrucción nasolagrimal digital, oclusión puntal con *punctum plugs*, el cierre de los párpados y la eliminación del exceso de gotas durante la administración secando la cara con una toalla.
3. Discutir el tratamiento con el obstetra y el pediatra.

Elección del medicamento

Solo en el caso que sea necesario medicar a la mujer embarazada evaluando el riesgo/beneficio y no pudiendo realizar otras maniobras hipotensoras se podría elegir los siguientes medicamentos según la edad gestacional:

Meses 1 a 8

- Betabloqueantes, alfaagonistas y / o los inhibidores tópicos de anhidrasa carbónica son probablemente seguros.
- Análogos de prostaglandina no se recomiendan y, si se usan, se deben suspender inmediatamente si se observan contracciones uterinas.
- Pilocarpina es probablemente segura, pero es poco tolerada en la mayoría de los pacientes jóvenes.

Mes 9

- Betabloqueantes y los agonistas alfa generalmente deben suspenderse para evitar complicaciones en el neonato. Si se continúan, se debe consultar al pediatra y se debe advertir a la paciente que suspenda su medicación al inicio del trabajo de parto.
- Los inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica pueden continuarse.

Lactancia

- Inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica y los análogos de la prostaglandina son opciones razonables.
- Betabloqueantes y/o agentes alfa-adrenérgicos, si se usan, el niño debe ser monitoreado de cerca para detectar evidencia de toxicidad sistémica

Frecuencia de seguimiento

- Si la PIO de un paciente es aproximadamente la misma que antes del embarazo, no está indicado ningún cambio en el seguimiento.
- Si la PIO es más alta de lo habitual, deberá tener campos visuales y exámenes del nervio óptico más frecuentes.
- Para la enfermedad leve a moderada, un examen de campo cada cuatro a seis meses parece razonable.
- Para enfermedades graves, un campo cada dos o tres meses puede ser apropiado.

Programación de embarazo

Lo mejor es discutir los planes reproductivos con pacientes en edad fértil antes del embarazo. El tratamiento adecuado depende del grado de daño del glaucoma, la PIO, sus preferencias personales y la cantidad de embarazos que planea.

Los pacientes con glaucoma susceptibles de recibir terapia con láser deben recibir dicho tratamiento. Aquellos cuya enfermedad requiera tratamiento médico deben ser advertidos de que sus medicamentos afectarán al bebé y que el embarazo temprano es el período de mayor riesgo teratogénico. Una mujer que está tratando de concebir debe considerar evitar el uso de análogos de prostaglandinas. Las mujeres que tienen enfermedad avanzada y tienen un no adecuado control de la presión pueden beneficiarse de una intervención quirúrgica antes de la concepción. Todas las pacientes deben contactar a su oftalmólogo tan pronto como queden embarazadas o planean un embarazo.

Bibliografía

1. Brauner SC, Hutchinson BT, Chang MA. The course of glaucoma during pregnancy: A retrospective case series. Arch Ophtalmol 2006; 124: 1089-94.
2. Pellegrino M et al. Glaucoma Drug Therapy in Pregnancy: Literature Review and Teratology Information Service (TIS) Case Series. *Current Drug Safety*, 2018, 13, 1-10 1
3. Weinreb RB and Liebmann J. Medical Treatment of Glaucoma. The 7th Consensus Report of the World Glaucoma Association. 2010. Kugler Publications, Amsterdam, The Netherlands.
4. Razeghinejad M et al. Pregnancy and Glaucoma. Surv Ophthalmol 56:324--335, 2011
5. Salim S. Glaucoma in pregnancy. Curr Opin Ophthalmol 2014, 25:93 – 97.

NEUROPROTECCIÓN

- El concepto de neuroprotección en glaucoma en sentido amplio se refiere a cualquier intervención destinada a proteger al nervio óptico, o a prevenir la muerte de células ganglionares retinianas. La reducción de la PIO podría considerarse en cierto modo como una intervención neuroprotectora.
- En sentido estricto, sin embargo, neuroprotección en glaucoma se refiere a la protección del proceso de muerte celular apoptótico, independientemente de la reducción de la PIO.
- La base racional de tales tratamientos es actuar sobre los varios procesos involucrados en la pérdida de células ganglionares.

Comentario: Los principales procesos celulares que resultan en muerte celular son: a) la producción de factores de riesgo neural como el glutamato y el óxido nítrico, b) la deprivación de factores nutricionales internos de las células nerviosas, c) la pérdida de procesos celulares auto reparativos y d) la generación de procesos intracelulares destructivos.

- Desde que la pérdida de células ganglionares retinianas es el proceso terminal en la fisiopatología del glaucoma, la neuroprotección sería útil en preservar la función visual.
- La efectividad de la terapia médica oral y tópica neuroprotectora para tratar el glaucoma sigue sin ser concluyente.

Comentario I: Se necesita más investigación en esta área. Hay grandes desafíos a resolver, entre ellos el compromiso de los investigadores y los participantes en el seguimiento a largo plazo de los resultados (aún si el tratamiento es modificado o detenido), el adecuado diseño, en especial en cuanto a medida de resultados clínicamente significativos del estudio.

Comentario II: Hay en la actualidad herramientas que pueden modificar favorablemente este panorama, como el uso de instrumentos ópticos sofisticados y nuevas metodologías para detectar mejor y más tempranamente el proceso de daño, como imágenes en vivo en tiempo real de un evento apoptótico (conocida como detección de células retinianas con apoptosis, o DARC).

- Sin haber evidencia clínica definida También se abren expectativas fuera de la neuroprotección farmacológica, como el uso de *"stem cells"* y la terapia génica.

Comentario I: Todo esto no implica que, en un paciente de alto riesgo, en especial daño avanzado, en el que se observa progresión documentada a pesar de haberse obtenido control de su PIO, y en el que no se ha detectado una comorbilidad tratable u otros eventos que pudieran explicar dicha progresión, deba excluirse la posibilidad de utilizar alguna medicación o intervención de uso aprobado que en estudios preclínicos haya sugerido un efecto protector, siempre y cuando se informe al paciente de la carencia de evidencia científica de dicha terapia.

Comentrio II: La idea de realizar terapia neuroprotectora sería ideal de comenzar en pacientes con poco daño del NO.

Comentario III: En una revisión sistemática Cochrane sobre neuroprotección publicada en 2017, sobre tres revisiones sucesivas de los trabajos publicados en la literatura, hechas en 2010, 2012 y 2016, un solo trabajo cumplió con los criterios de inclusión, el LoGTS 2011, que era un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado de personas con glaucoma de baja presión realizado en los Estados Unidos, en el que la brimonidina fue comparada con el timolol, y cuya conclusión mostraba un efecto favorable a la brimonidina. Sin embargo, en LoGTS, debido a la exclusión de participantes después de la aleatorización, las tasas diferenciales de pérdida durante el seguimiento entre los grupos de estudio y el manejo inadecuado de los datos faltantes sugieren que el estudio tiene un alto riesgo de sesgo de deserción. Por lo tanto, las estimaciones de resultado pueden no ser generalizables al entorno clínico.

Consideraciones generales

Dos *reviews* publicados en 2017, uno de ellos sistemático, han echado una mirada inquisidora sobre el grado de evidencia de los trabajos publicados sobre neuroprotección. En el primero de ellos *(Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults*, de Dayse F Sena y Kristina Lindsley, Cochrane Database Syst Rev, disponible en Pubmed desde Enero 2018) se incluyeron solamente trabajos controlados randomizados realizados en adultos de 30 y más años de edad, con glaucoma de ángulo abierto documentado por al menos 2 campos visuales confiables demostrativos de daño glaucomatoso basado en defecto medio y en desviación estándar patrón corregida o pérdida de varianza corregida de Humphrey o de Octopus, y cambios glaucomatosos del disco óptico.

Incluyeron estudios que compararon cualquiera de las intervenciones con placebo o con no intervención, y también incluyeron estudios que comparaban cualquiera de las intervenciones con alguna otra, e incluso comparaciones entre diferentes regímenes de la misma intervención.

El resultado primario de este review fue la proporción de participantes que desarrollaron alguna progresión de daño del campo visual luego de un seguimiento de 5 años post intervención. Se eligió este seguimiento porque se lo considera un plazo mínimo para evaluar adecuadamente el efecto de la neuroprotección en la prevención de pérdida del campo visual.

Los *abstracts* fueron clasificados primeramente como "relevantes", "potencialmente relevantes", o "definidamente no relevantes".

Se evaluó el Riesgo de Sesgo en todos los estudios que cumplían los criterios de inclusión, de acuerdo a los *"guidelines"* mencionados en el Capítulo 8 del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011), para determinar la calidad metodológica de cada estudio.

Entre los agentes presuntamente neuroprotectores incluidos en los trabajos evaluados, estaban antagonistas farmacológicos que inhiben la excitotoxicidad por activación, receptores N-metil D-aspartato como memantina, alfa 2 agonistas adrenérgicos como la brimonidina, agentes bloqueadores de los canales de calcio; proveedores de factor neurotrófico derivado del cerebro a las células ganglionares de la retina (CGR), antioxidantes y removedores de radicales libres, extracto de Ginkgo Biloba, e inhibidores de la óxido nítrico sintetasa.

Se hicieron tres revisiones sucesivas de los trabajos publicados en la literatura, en 2010, 2012 y 2016 para esta revisión de 2017, y de ellas fueron considerados finalmente los textos completos de 50 trabajos, 49 de los cuales fueron excluidos.

Un solo trabajo cumplió con los criterios de inclusión, el LoGTS 2011, que era un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado de personas con glaucoma de baja presión realizado en los Estados Unidos, en el que la brimonidina fue comparada con el timolol, y cuya conclusión mostraba un efecto favorable a la brimonidina.

Sin embargo, en LoGTS, debido a la exclusión de participantes después de la aleatorización, las tasas diferenciales de pérdida durante el seguimiento entre los grupos de estudio y el manejo inadecuado de los datos faltantes evaluaron que el estudio tiene un alto riesgo de sesgo de deserción. Debido a la deserción excesiva, consideraron que no es posible concluir que la brimonidina sea más efectiva que el timolol, ya que los participantes que no recibieron seguimiento pudieron haber tenido resultados mejores o peores; por lo tanto, las estimaciones de resultado pueden no ser generalizables al entorno clínico.

Entre los estudios excluidos considerados más relevantes por la longitud de seguimiento fueron:

a) Araie y col. (2010), en pacientes con glaucoma de presión normal: evaluación de tasas de pérdida de campo visual entre participantes que recibieron nipradilol 0.25% versus timolol 0.5%, sin diferencia significativa a tres años.
b) Sawada en 1996, estudio del efecto del fumarato de brovincamina oral, bloqueador de canales de Ca, en comparación con placebo, también en pacientes con glaucoma de

presión normal, este estudio informó un efecto beneficioso de la brovincamina en el campo visual en algunos participantes con NTG, sin embargo, el estudio no pudo proporcionar una conclusión definitiva debido al pequeño número de participantes incluidos en el ensayo.

c) Koseki (1999) investigó el efecto de la brovincamina oral contra un grupo control no tratado durante dos años. Concluyeron que la brovincamina oral puede retrasar el deterioro del campo visual en pacientes con GPN, sin embargo, el estudio incluyó solo a un pequeño grupo de participantes y además los autores comentaron que el rendimiento del campo visual ligeramente mejor puede haber sido atribuido a una mejora en la función cerebral causada por vasodilatación cerebral en lugar de neuroprotección.

d) Drance en 1998 investigó los efectos de betaxolol, timolol y pilocarpina en la visión funciones en personas con OAG y no observaron diferencias significativas.

e) I Garcia-Medina (2015): participantes con glaucoma primario de ángulo abierto randomizados a tres grupos: suplementación antioxidante oral con ácidos grasos omega-3; suplementos de antioxidantes orales sin ácidos grasos omega-3; y control. No obtuvieron diferencias significativas.

Un estudio muy comentado por los costos involucrados, aunque no publicado, fue el de dos ensayos de fase III potencialmente relevantes que evaluaron los efectos de memantina en personas con glaucoma crónico. La memantina es un bloqueador de los receptores de glutamato de N-metil-D-aspartato. Resultados positivos de datos preclínicos que sugirieron un posible beneficio clínico de memantina condujeron a 2 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, realizados por Allergan Inc. Hasta la fecha, Allergan no ha publicado los resultados de ninguno de los ensayos, pero ha informado a través de comunicados de prensa que los posibles efectos beneficiosos de memantina observados en el primer ensayo no fueron respaldados por el segundo ensayo (Cheung 2008).

Otros agentes se han mostrado prometedores en ensayos preclínicos, como agentes derivadores del factor neurotrófico del cerebro a las células ganglionares de la retina, antioxidantes y removedores de radicales libres, extracto de Ginkgo Biloba e inhibidores del óxido nítrico sintetasa.

Un camino interesante propuesto por Quigley es el de las pruebas de futilidad, que son estudios destinados a descartar intervenciones inefectivas en vez de determinar si las intervenciones funcionan. Estos estudios pueden ser efectuados con menos participantes y períodos de seguimiento más cortos, pudiendo entonces cualquier agente supuestamente neuroprotector no considerado inútil ser considerado con mejores perspectivas para entrar en un estudio controlado aleatorizado fase III.

También se abren expectativas fuera de la neuroprotección farmacológica, como el uso de *"stem cells"* y la terapia génica (Khatib TZ y Martin KR, *Protecting retinal ganglion cells. Eye* (2017) 31, 218–224).

Bibliografía

1. Sena DF, Lindley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults, de Dayse F Sena y Kristina Lindsley, Cochrane Database Syst Rev, disponible en Pubmed desde Enero 2018
2. Khatib TZ y Martin KR, Protecting retinal ganglion cells. Eye (2017) 31, 218–224).
3. Lawlor M, Danesh-Meyer H, Levin L, Davagnanam I, De Vita E. Plant GT. Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. Surv Ophth
4. Levin LA, Crowe ME, Quigley HA; Lasker/IRRF Initiative on Astrocytes and Glaucomatous Neurodegeneration Participants. Neuroprotection for glaucoma: Requirements for clinical translation. Exp Eye Res. 2017 Apr;157:34-37.
5. De Moraes CG, Liebmann JM, Levin LA. Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma. Prog Retin Eye Res. 2017 Jan;56:107-147.
6. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. Yale J Biol Med. 2016 Mar 24;89(1):73-9.
7. Pearson C, Martin K. Stem cell approaches to glaucoma: from aqueous outflow modulation to retinal neuroprotection. Prog Brain Res. 2015;220:241-56.
8. Tsai JC. Canadian Journal of Ophthalmology Lecture: translational research advances in glaucoma neuroprotection. Can J Ophthalmol. 2013 Jun;48(3):141-5.

CANNABINOIDES

- Desde hace muchos años ha sido demostrado que fumar marihuana reduce la PIO en personas normales y en pacientes con glaucoma. La duración de este efecto es de 3 a 4 hs, lo que significa que, para mantener un tratamiento estable, habría que fumar de 6 a 8 cigarrillos por día.

Comentario: Sus efectos sobre el estado de ánimo son tales (euforia, disforia, disminución de la memoria a corto plazo, deterioro cognitivo, distorsión del tiempo, disminución de la coordinación, somnolencia) que dificultan conducir, manejar máquinas complejas y pesadas y funcionar a la máxima capacidad mental. Los cigarrillos de marihuana contienen componentes que pueden dañar los pulmones. Por otra parte, también se ha descripto efecto nocivo que, sobre el cerebro, trae su uso frecuente y crónico.

- Uno de los ingredientes activos es el tetrahidrocannabinol (THC), que puede darse por vía oral y sublingual. Estas formas evitan el efecto sobre los pulmones, pero están sujetas a los otros efectos adversos. Dado que el glaucoma es una enfermedad crónica que requiere medicación permanente, esta no parece ser una opción conveniente de tratamiento.

- Al día de hoy no hay ningún estudio prospectivo, comparativo a largo plazo, aleatorio (RCT) que haya demostrado el efecto sobre el daño glaucomatoso, beneficioso o no. Hasta que no se publiquen dichas investigaciones, no es conveniente recomendar su uso.

- Aunque la marihuana puede reducir la PIO, sus efectos adversos y su corta duración de la acción, junto con la falta de evidencia científica de que su uso altera el curso del glaucoma, excluye recomendar este medicamento en cualquier forma para el tratamiento de glaucoma en el momento actual.

Comentario I: Se ha investigado el uso del THC en forma de gotas oftálmicas, pero hasta el presente, debido a la baja hidrosolubilidad de los componentes activos, no ha sido posible hallar una formulación que introduzca la droga en el ojo en concentración suficiente.

Comentario II: Es posible que el conocido efecto de reducción de la presión arterial que produce la marihuana administrada sistémicamente pueda ser contraproducente sobre la perfusión del nervio óptico en el glaucoma, contrarrestando el efecto beneficioso sobre la presión ocular.

Bibliografia

- Xiaoshen Sun, y col. Marijuana for Glaucoma: A Recipe for Disaster or Treatment? Yale Journal of Biology and Medicine 88 (2015), pp.265-269.
- Jampel, H. American Glaucoma Society Position. Statement: Marijuana and the Treatment of Glaucoma J Glaucoma Volume 19, Number 2, February 2010
- Buys, Y. y Rafuse, P. http://www.cos-sco.ca/advocacy-news/position-policy-statements/medical-use-of-marijuana-for-glaucoma/.

TERAPIAS ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO DE GLAUCOMA

- Existe una escasez de información de ensayos clínicos que examine los efectos neuroprotectores de los compuestos no farmacéuticos (alternativa o terapias complementarias) para el glaucoma.

Comentario: La biodisponibilidad de estos compuestos naturales no se ha estudiado bien, y se necesitan estudios clínicos sobre su eficacia y seguridad.

- El ejercicio reduce la PIO, pero el alcance, la duración y la importancia clínica no están claros.

Comentario: El ejercicio también puede aumentar el flujo sanguíneo ocular, pero se desconoce el significado de esto.

- Se ha informado que la acupuntura reduce la PIO y aumenta el flujo sanguíneo ocular.

Comentario: Los resultados informados son inconsistentes y se necesitan estudios adicionales antes de emplearlos en la práctica clínica.

Consideraciones generales

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial caracterizada por una pérdida adquirida de células ganglionares de la retina a niveles que van más allá de la pérdida normal relacionada con la edad y la correspondiente atrofia del nervio óptico. Aunque hay muchos tratamientos disponibles para tratar el glaucoma, el glaucoma es una enfermedad crónica. Algunos pacientes pueden buscar enfoques de medicina alternativa o complementaria.

En general, el término "terapia alternativa" se refiere a cualquier tratamiento de salud no estándar en la práctica médica occidental. A aquellos tratamientos y prácticas de salud que no se enseñan ampliamente en las escuelas de medicina, generalmente no se usan en hospitales y generalmente no son reembolsadas por compañías de seguros médico.

Más allá de eso, las terapias complementarias y alternativas son difíciles de definir, en gran parte porque el campo es tan diverso; abarca las prácticas que abarcan cambios en la dieta y el ejercicio, la hipnosis, el ajuste quiropráctico y la inserción de agujas en la piel de una persona (también conocida como acupuntura). Técnicamente, se usan tratamientos "alternativos" en lugar de la medicina convencional; cuando se usa junto con las prácticas médicas estándar, los enfoques alternativos se conocen como medicina "complementaria". Por consideraciones prácticas, todas las estrategias de manejo de enfermedades distintas a la terapia convencional, es decir, el tratamiento farmacéutico, láser o quirúrgico que se sabe que reduce la presión intraocular (PIO) se incluye en el ámbito del tratamiento complementario y alternativo (CAM) del glaucoma.

Con un énfasis creciente en las modificaciones del estilo de vida para combatir las enfermedades, y un enfoque holístico para un cuerpo más saludable, cada vez más personas, pacientes y médicos se han mostrado receptivos de CAM. De hecho, hasta 5 a 10% de los pacientes con glaucoma usan CAM, y casi 60% usa más de una modalidad. Curiosamente, un estudio informó que más del 60% de los pacientes que usan CAM no divulgan estos detalles a su médico, mientras que otro informó que el 72% de estos pacientes realmente discutieron los detalles con su oftalmólogo tratante. Esto potencialmente puede poner a los pacientes en riesgo, ya que la información obtenida en línea y a través de pares no siempre es confiable, y los peligros de la automedicación también son conocidos. Es importante, por lo tanto, que los glaucomatólogos ofrezcan consejos a los pacientes sobre la evidencia y los riesgos potenciales de las terapias de CAM.

TERAPIAS DIETARIAS

Recientemente, hay un considerable interés en antioxidantes dietéticos (por ejemplo, vino tinto, chocolate negro, coca, té verde, curcumina, glutatión, ácidos grasos poliinsaturados n-6 a n-3, etc.) porque el estrés oxidativo puede inducir daño al nervio óptico, por lo tanto, serían potencialmente neuroprotectoras. Sin embargo, no hay pruebas sólidas que sugieran un efecto beneficioso de la ingesta de antioxidantes en la dieta y su efecto neuroprotector en el GPAA; se necesita más investigación en

esta dirección. En este momento, no se puede promover la ingesta de antioxidantes como estrategia para prevenir el desarrollo de GPAA o ralentizar su progresión. Además, las cantidades requeridas para tener un efecto beneficioso pueden ser difíciles de consumir.

Quercetina y quercetina glucósidos – trigo sarraceno

Los flavonoides comprenden una gran familia de compuestos derivados de plantas ampliamente distribuidos en frutas y verduras. Hay una evidencia creciente de los estudios de nutrición humana de que la absorción y biodisponibilidad de flavonoides específicos es mucho más alta de lo que originalmente se creía.

Se cree que los flavonoides ejercen efectos protectores y/o beneficiosos en múltiples estados de enfermedad, incluyendo cáncer, enfermedad cardiovascular, trastornos neurodegenerativos. Se cree que estos beneficios fisiológicos de los flavonoides se derivan de su actividad antioxidante y de la eliminación de radicales libres.

La quercetina es un flavonoide importante y generalmente está presente unida a un azúcar como un glicósido. Por ejemplo, la quercetina 3-O-rutinósido es una de la quercetina glicósido, que es rica en el trigo sarraceno, que comúnmente se ingiere en Japón y otros países asiáticos, y sorprendentemente representa hasta el 1% del peso total de ese tipo de trigo. Se cree que la muerte de las células ganglionares en el glaucoma es inducida por mecanismos apoptóticos desencadenados por estímulos múltiples, que incluyen isquemia, estrés oxidativo o elevación de los niveles de glutamato.

Numerosos estudios han demostrado que el glutamato excesivo induce la muerte de células ganglionares *in vitro* e *in vivo* y que el antagonista del receptor del glutamato MK801 o memantina mejoran la recaída de las células ganglionares causada por el aumento de la presión intraocular.

El estrés oxidativo inducido por los niveles de especies reactivas de oxígeno o la disfunción mitocondrial también están implicados en neuropatías ópticas glaucomatosas, isquémicas y hereditarias. Por consiguiente, los flavonoides incluyendo la quercetina, también pueden tener potencial neuroprotector en el glaucoma.

Neuroprotección en neuronas no retinianas

En estudios de cultivo *in vitro*, la quercetina mostró un efecto de mejoramiento sobre la muerte celular inducida por estrés oxidativo y también la muerte celular inducida por beta-amiloide o inducida por kainita/NMDA. La quercetina también indujo un efecto neuroprotector al modular las respuestas inflamatorias en la astroglia mediante IL 1 beta. *In vivo,* la quercetina fue efectiva en modelos de trauma cerebral de ratas y lesiones cerebrovasculares.

Neuroprotección en neuronas de la retina

Sólo se han publicado cinco estudios que describen los efectos potenciales de los flavonoides sobre la muerte de capa de células ganglionares inducida por estrés oxidativo o estrés por presión utilizando líneas celulares transgénicas RGC-5 o modelos de roedores *in vivo*. Liu y cols. informaron un efecto neuroprotector de la quercetina sobre la muerte por RGC-5 inducida por la presión.

Administración de quercetina y glucósidos de quercetina

Unos pocos reportes han indicado que la ingesta repetida de varios cientos de miligramos de quercetina-rutinósido dio como resultado una concentración plasmática de 100 nM o superior. Los flavonoides pueden entrar al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica. Curiosamente, la quercetina en sí misma puede no ser efectiva en enfermedades neurodegenerativas en modelo de la enfermedad de Parkinson en ratas porque penetra la barrera hematoencefálica de forma menos eficiente que los glucósidos de quercetina. Esta puede ser la razón de sus efectos beneficiosos en traumas cerebrales en ratas o accidentes cerebrovasculares.

Mecanismo de acción neuroprotectora

Aunque el mecanismo preciso de acción permanece desconocido, los beneficios se le atribuyen a la eficacia antioxidante de los flavonoides. Esta capacidad depende de la disposición de los grupos funcionales que rodean el núcleo del flavonol, que pueden afectar directamente el metabolismo del glutatión, la capacidad antioxidante o la capacidad de mantener bajos los niveles de calcio a pesar de los altos niveles de especies reactivas de oxígeno.

Conclusión

La quercetina y sus glucósidos tienen un efecto neuroprotector y pueden tener aplicaciones para la neuropatía óptica glaucomatosa. Sin embargo, no hubo evidencia clínica para usarlos como un agente neuroprotector. Las principales preocupaciones de la ingesta de quercetina como complemento son su escasa penetración en la retina. Se necesitan más estudios usando modelos animales de glaucoma y estudios en humanos.

METILCOBALAMINA – VITAMINA B

Es una forma activa de la Vitamina B12 (Cianocobalamina). La deficiencia de vitamina B12 causa anemia megaloblástica y neuropatía. Los seres humanos tienen dos enzimas dependientes de la vitamina B12 (metionina sintasa y metilmalonil mutasa). La neuropatía se produce por la falta de metionina sintasa.

La metilcobalamina es efectiva para mejorar la mielinización en los axones neuronales. Varios informes han indicado una mejora de la regeneración axonal o potenciales postsinápticos. En cultivos de neuronas corticales en ratas, la metilcobalamina fue protector contra la muerte celular inducida por glutamato.

La vitamina B12 hasta ahora se usa principalmente para la neuropatía diabética y la neuropatía periférica en humanos.

Estudios en ojos

En el ojo, la deficiencia de vitamina B12 induce la atrofia del nervio óptico en los monos. Además, en un paciente con deficiencia de metionina sintetasa, similar a la deficiencia de metilcobalamina, el sistema visual estaba alterado. Por lo tanto, la metilebalamina puede tener un efecto neuroprotector sobre la neuropatía óptica, incluido el glaucoma. Sin embargo, solo unos pocos estudios han sido reportados en oftalmología.

En cultivo de la retina de rata, la metilcobalamina fue protector contra la muerte celular inducida por glutamato. En experimentos *in vivo*, solo un informe mostró que la metilcobalamina podía mejorar la degeneración del nervio óptico en el modelo de aplastamiento del nervio óptico de ratas. No hay evidencia de un efecto beneficioso de la metilcobalamina en la neuropatía óptica glaucomatosa.

CURCUMINA

Base farmacológica

La curcumina es un colorante natural amarillo procedente de la cúrcuma, una especia comúnmente utilizada en la cocina india para agregar color y como conservante, y también en la medicina tradicional para combatir varias enfermedades comunes.

En 1815, Vogel y Pelletier aislaron por primera vez la curcumina y en 1910 Milobedzka y Lampe determinaron su estructura química, el diferuloilmetano 1,7-bis -(4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5-diona.

Los estudios de la curcumina han aumentado exponencialmente en los últimos años y se han publicado más de 2000 artículos desde 2000. Estos estudios demostraron que la curcumina tiene propiedades antioxidantes, antibacterianas, antivirales, antifúngicas, antivirales, antiinflamatorias, antiproliferativas y efectos pro-apoptóticos.

Se han sugerido posibles efectos terapéuticos de este compuesto en diversas enfermedades, que incluyen neurodegenerativas, cardiovasculares, pulmonares, metabólicas, relacionadas con el sistema inmune, enfermedades malignas y enfermedades infecciosas (incluido el VIH-SIDA).

Las enfermedades para las que hay ensayos clínicos en curso con curcumina incluyen la enfermedad de Alzheimer, la psoriasis vulgar, el mieloma múltiple, el cáncer de páncreas, la poliposis adenomatosa familiar y los pólipos adenomatosos esporádicos del colon.

La biología de los efectos de la curcumina ha estado bajo estudio intensivo y ahora se sabe que la curcumina tiene numerosos objetivos moleculares. Los objetivos reportados con los que curcumina interactúa directamente son la glucógeno sintasa quinasa GSK-3B, Beta amiloide, Receptor tipo toll (TLR) 4, 5-lipoxigenasa (LOX) cuyas contantes de unión a la curcumina están a niveles nanomolares, cicloxigenasa (COX)2, xantina oxidasa, fosforilasa-3 quinasa, N-aminopeptidasa, ADN polimerasa, autofos-

forilación de proteína quinasa activada, quinasa de adhesión focal (FAK), tioredoxín reductasa (Trx R), topoisomerasa II, ubiquitin isopeptidasa, pp60 src tirosina quinasa, albúmina, glutatión, tubulina, glucoproteína P o alfa 1-glucoproteína ácida humana.

Además, la curcumina se une con iones divalentes como Fe, Cu, Mn y Zn con una afinidad relativamente alta a Fe y Cu con constantes de disociación de niveles micromolares.

Los objetivos moleculares que la curcumina modula indirecta o secundariamente incluyen factores de transcripción tales como NF-KB, p53 o CHOP, enzimas tales como glutatión reductasa o proteína quinasa, factores de crecimiento tales como EGFR, proteínas antiapoptóticas tales como Bel-2 o Bel-xL, mediadores inflamatorios tales como TNF-a, IL-1 o IL-6, biomarcadores de invasión y angiogénesis tales como MMP-9 o VEGF, algunas de las quemoquinas y receptores de quemioquinas o proteínas reguladoras del ciclo celular.

GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

Es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un cambio estructural característico de la cabeza del nervio óptico y muerte lentamente progresiva de las células ganglionares de la retina principalmente por apoptosis además de lesión mecánica causada por presión intraocular elevada (PIO). Se cree que varios mecanismos están implicados en el desarrollo y la progresión de los glaucomas de ángulo abiertos que podrían ser objetivos para la intervención farmacológica, tales incluyen isquemia/hipoxia debida una perfusión insuficiente, estrés oxidativo, anormalidades locales o sistémicas en el sistema de óxido nítrico, excitotoxicidad, disfunción mitocondrial primaria o secundaria, aberrante inmunorregulación en la cual las proteínas de choque térmico pueden desempeñar un papel importante, anormalidad de la señal del TNF, deprivación de neurotrofinas.

La curcumina ha mostrado posibles efectos beneficiosos en la mayoría de los mecanismos anteriores. Se han reportado efectos beneficiosos de la curcumina en diversas dosis (30-3000 mm/kg intraperitoneal, 1-2 mg / kg, i v o 30 mg / kg vía oral) en isquemia cerebrales focales en ratas.

Se ha informado que estos efectos son primariamente atribuibles a sus potentes efectos antioxidantes y en parte como protector contra la hipoxia inducida por la disminución del contenido de la tubulina Beta III en ratas.

La actividad antioxidante de la curcumina incluye varios mecanismos: regulación positiva de genes defensivos y proteínas como HO-1 o catalasa, inhibición de la peroxidación lipídica catalizada por metales pesados quelatando metales tóxicos o la reducción a niveles de nitritos.

Estudios *in vitro* demostraron que la curcumina a relativamente altas concentraciones (0-100 HM) inhibieron la actividad del lipopolisacárido (LPS)-inducido-NO sintasa mediante la supresión de la activación de NF-KB. La curcumina también atenúa la disfunción mitocondrial reduciendo las especies de oxígeno reactivo.

Además, se reportó que la curcumina inhibe la F0FI-ATPasa/ATP sintasa del protón mitocondrial a una concentración relativamente alta, (45 uM). Se informó que la curcumina es efectiva en la muerte celular del hipocampo inducida por ácido kainico en ratones, y en el NMDA inductora del daño en cultivos de células retinales.

La curcumina del complejo de manganeso puede ser más efectiva que el compuesto original, para reducir el daño inducido por el ácido kaínico en las células del hipocampo en la rata. También se informó que la curcumina es efectiva contra la toxicidad del glutamato en neuronas corticales cerebrales de rata, atribuidas al aumento de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la activación de Trk B.

La administración oral de curcumina (10-20 mg/kg) aumentó la neurogénesis del hipocampo en ratas con estrés crónico probablemente al evitar la disminución inducida por el estrés en BDNF y la expresión de 5-HT (1A) en los subcampos del hipocampo. La curcumina también aumentó la viabilidad cultivo de neuronas corticales de roedores regulando positivamente la vía BDNF/Trk B.

Los efectos de la curcumina en las citoquinas proinflamatorias se han documentado bien. La curcumina inhibe los efectos de la glucosa alta sobre la peroxidación de lípidos y secreción de citoquinas como TNF-a, IL-6, IL-8 o MCP-1 por monocitos cultivados a 0,0-1.0 HM; el pretratamiento con curcumina (100 mg/kg) disminuyó los niveles sanguíneos

de TNF-a, IL-6 o MCP-1 en ratas diabéticas inducidas por estreptozosina (STZ). Se cree que el estrés oxidativo inducido por un tumor desempeña un papel en la pérdida de la inmunidad mediada por células y reduce la población de células T efectoras.

Se informó que la curcumina previene la atrofia tímica inducida por tumor restaurando la actividad perturbada de la vía de señalización NF-kB y TNF-a. Además, se sabe que la curcumina tiene diversos efectos inmunomoduladores tales como la población de células linfoideas, presentación de antígenos, inmunidad mediada por célula y humoral, producción de citokinas.

Las criopreservaciones de islotes con curcumina a 10 HM dieron como resultado una mejor viabilidad y funcionalidad de los islotes asociados con la proteína *heat shock* (Hsp) 90 y HO-1.

En la enfermedad de Alzheimer (EA), un trastorno neurodegenerativo de los ancianos caracterizado por la deposición de placas de B-amiloide, NF-KB y una apolipoproteina E están involucrados en la neuroinflamación asociada, mientras que las especies de oxígeno reactivo y las células microgliales activadas contribuyen a la pérdida neural.

Es interesante que se haya sugerido un posible vínculo entre el glaucoma y la EA. La curaumina afecta al péptido B-amiloide, suprime el daño oxidativo y en las vías de señalización inflamatoria. La prevalencia e incidencia de la EA en el área con un alto nivel de curcumina (India rural) fue menor que en los países occidentales, incluido Estados Unidos.

La curcumina también puede ser efectiva en otras condiciones neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad cerebrovascular, trauma craneal, neurotoxicidad inducido por el alcohol o la edad. Esto es posible que algunos mecanismos de acción de la curcumina en estas alteraciones neurodegenerativas también se apliquen en el glaucoma de ángulo abierto, y estos campos de investigación merecen ser estudiados.

Aunque se cree que la curcumina es segura, se debe tener en cuenta las respuestas bifásicas. En las células tumorales, la cúrcuma suprime la supervivencia y la proliferación y activa la apoptosis. Algunos ejemplos son sus efectos proapoptóticos en el hepatoma humano o células del carcinoma cervical, o también en las células ganglionares retinales hibridas de ratón-rata.

BIODISPONIBILIDAD DE LA CURCUMINA

La Curcumina oral tiene poca biodisponibilidad debido a la poca absorción atribuible a la alta hidrofilicidad, metabolismo rápido y rápida eliminación sistémica. Se cree que la curcumina se metaboliza a través de la conjugación que conduce a la formación de glucuroride de curcumina y sulfatos, y la reducción que conduce a la formación de tetra, hexa u octa hidrocurcumina, y estos metabolitos también son biológicamente eficaces.

En un estudio, 15 pacientes con cáncer colorrectal avanzado recibieron dosis orales de extracto de curcumina de 440 a 2200 mg/día que contienen 36 a 180 mg de curcumina por más de cuatro meses. Aunque el extracto oral fue bien tolerado sin toxicidad significativa, ni la curcumina ni sus metabolitos se detectaron en sangre u orina, mientras que la cúrcuma se recuperó de las heces. En otro estudio en 25 pacientes con lesiones preexistentes o de alto riesgo, se administró curcumina oral a una dosis inicial de 500 mg y la dosis se aumentó a 1000, 2000, 4000, 8000 y 12000 mg / día. No hubo toxicidad relacionada con la curcumina hasta 8000 mg/día y la concentración de curcumina en el suero alcanzó su punto máximo en una o dos horas, con un promedio de 0,51 e l.77 uM después de la ingesta oral de 4000 y 8000 mg de curcumina respectivamente. También se informó que una dosis oral diaria de 3600 mg de curcumina dio como resultado niveles detectables en el tejido colorrectal, que podrían ser suficientes para ser farmacológicamente activos.

A pesar de su menor biodisponibilidad, los efectos de la dieta suplementada con curcumina se han documentado en varios modelos de rata como se describió anteriormente, y un estudio epidemiológico también sugirió la eficacia de la curcumina dietética para prevenir la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, el mejoramiento de la biodisponibilidad de la curcumina en el futuro cercano podría traer resultados más prometedores. La biodisponibilidad de la curcumina puede aumentar con la administración concomitante de curcumina con piperina haciendo nanopartículas de curcumina, liposomas o complejos de fosfolípidos. La curcumina Bis-0 demetilada, que tiene más potencia que la curcumina

debido a un mayor número de grupos fenólicos, se reporta como segura en ratas y este compuesto también puede merecer estudios futuros.

Aunque se cree que la curcumina es segura en animales y los humanos, a pesar de sus numerosos efectos farmacológicos, y generalmente se considera que es segura según la FDA, el uso a largo plazo en ratas a altas dosis no estaría libre de toxicidad. Según la evaluación del Programa Nacional de Toxicología, la administración diaria en ratas de 2600 mg/kg de cúrcuma oleeoresina que contiene aproximadamente 80% de curcumina causó efectos toxicológicos moderados, incluido un aumento relativo en el peso del hígado o piel teñida a las 13 semanas, y severos efectos toxicológicos como úlceras, hiperplasia de ciego o cáncer de intestino a 2 años.

EXTRACTO DE GINKO BILOBA

Los principales componentes del extracto de la hoja de Gingko son los glucósidos flavonoides y las lactonas terpénicas. Se cree que Gingko media en sus efectos a través de varios mecanismos biológicos que incluyen la acción antiplaquetaria, la vasodilatación y el efecto antioxidante.

El extracto de Ginkgo Biloba (EGB) contiene más de 60 compuestos bioactivos conocidos, aproximadamente 30 de los cuales no se encuentran en ningún otro lugar en la naturaleza.

El extracto estandarizado más utilizado en investigación clínica, EGb 761 (Dr. Willmar Schwabe GinbH & Co, Karlsruhe, Alemania), contiene un 24% de glucósidos de flavona de ginkgo (flavonoides), un 6% de lactonas de terpeno (ginkgolides y bilobalide), aproximadamente un 7% proantocianidinas y otros compuestos no caracterizados.

Se ha afirmado que el EGB es muy efectivo en diversos trastornos asociados con el envejecimiento, incluidas la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la demencia, el tinnitus, la broncoconstricción y la disfunción sexual. EGB parece tener muchas propiedades aplicables al tratamiento de factores de riesgo no dependientes de la PIO para el daño glaucomatoso.

Hay pocos datos sobre el efecto de Gingko Biloba en el curso del glaucoma. Un ensayo controlado aleatorio controlado con placebo encontró que Gingko Biloba mejoró la pérdida preexistente del campo visual en algunos pacientes con glaucoma de tensión normal.

El EGB ejerce efectos protectores significativos contra el daño de los radicales libres y la peroxidación lipídica en diversos tejidos y sistemas experimentales. Su potencial antioxidante es comparable a los antioxidantes solubles en agua, como el ácido ascórbico y el glutation, y los solubles en lípidos, como el alfa-tocoferol y el acetato de retinol. Las propiedades antioxidantes se deben a su actividad de captación libre de radicales libres. Las propiedades inhibidoras de las antocianinas pueden contribuir a sus actividades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras, racionalizando su uso en trastornos neurodegenerativos.

El EGB preserva el metabolismo mitocondrial y la producción de ATP en varios tejios y previene parcialmente los cambios morfológicos y los índices de daño oxidativo asociados con el envejecimiento mitocondrial.

En contraste con otros antioxidantes, el gingko tiene la capacidad de entrar en la membrana mitocondrial interna, por lo que es un antioxidante eficaz a nivel mitocondrial. Puede rescatar el óxido nítrico y posiblemente inhibir su producción. Existe evidencia experimental sustancial para respaldar la opinión de que el EGB tiene propiedades neuroprotectoras en condiciones tales como isquemia/hipoxia, actividad convulsiva, edema cerebral y daño a los nervios periféricos.

EL EGB protege contra la toxicidad del glutamato. Puede reducir la elevación inducida por glutamato de las concentraciones de cálcico y puede reducir el metabolismo oxidativo tanto en el reposo como en las neuronas cargadas de calcio. Las neuronas en el cultivo de tejidos son protegidas de una variedad de daños tóxicos por el EGB que inhibe la apoptosis. GBE mejora el flujo sanguíneo periférico y cerebral. Éste está afectado en la enfermedad de Raynaud, que está fuertemente asociada con el glaucoma de tensión normal.

Se informó que protege el miocardio contra la hipoxia y la lesión por reperfusión y por relajar las paredes de los vasos sanguíneos. El EGB es un fuerte inhibidor del factor activador de las plaquetas. Existe evidencia mixta de mejoría funcional en pacien-

tes con demencia tipo Alzheimer y multiinfarto. Los datos preliminares sugieren que el EGB puede aumentar la probabilidad de supervivencia en la población anciana.

Se ha sugerido que las alteraciones en disfunción endotelial están implicadas en la desregulación vascular en el glaucoma. El EGB al parecer atenúa la disfunción endotelial, y la mejora de la circulación periférica, por el EGB es atribuible, al menos en parte, a sus efectos sobre la vía del óxido nítrico o la vasodilatación dependiente del endotelio. Se necesitan más estudios del EGB sobre la circulación ocular y la progresión del glaucoma de tensión normal.

En el ojo, Jia *et al*. encontraron que el EGB suprimía la elevación de la PIO inducida por dexametasona en conejos. Redujo la acumulación de materiales extracelulares asociada a la dexametasona dentro de las capas cribiformes de la malla trabecular y logró una mejor celularidad de la red. En las células trabeculares humanas cultivadas, el EGB redujo sustancialmente la expresión de la miocilin inducida por dexametasona. Se reportó que el EGB mejoría los índices del campo visual computado.

En un estudio retrospectivo con 322 pacientes, después del tratamiento, la desviación media de la HVF mejoró de - 5,25 (- 6,13) a - 4,31 (- 5,60) (p = 0,002). Un modelo lineal generalizado demostró que la MAVC final no se vio afectada por las diferencias demográficas entre los grupos. Estos resultados sugieren que el GBE pueden ser útil para mejorar la función visual en algunas personas con NTG.

En un estudio clínico cruzado, bajas dosis de EGB, a corto plazo en voluntarios normales, aumentó el flujo arterial de la arteria oftálmica por una media de 24%. Un estudio más reciente, sin embargo, no pudo confirmar estos resultados.

Una revisión sistemática de los informes de casos concluyó que la causalidad entre la ingesta de ginkgo y el sangrado es poco probable. Una revisión sistemática de ocho ensayos controlados aleatorios concluyó que la evidencia disponible no demuestra que el EGB cause cambios significativos en los parámetros de la coagulación sanguínea. La idea de que la combinación de ginkgo y anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios podría representar un riesgo grave para la salud se basa en varios informes de casos, pero no está respaldada por ensayos clínicos. Es obligatorio realizar más investigaciones antes de comenzar a recomendar el uso de ginkgo biloba junto con la terapia convencional de glaucoma de forma rutinaria.

RESVERATROL

El resveratrol (3,5,40-trihidroxiestilbeno), un potente antioxidante polifenólico, se encuentra principalmente en las pieles de uvas rojas y bayas (*berries*) y llegó a científicos atención.

PYCNOGENOL

El Pycnogenol, un extracto de la corteza del pino marítimo francés (Pinus pinaster) está compuesto principalmente de procianidinas y ácidos fenólicos y es un potente antioxidante con una fuerte actividad de eliminación de radicales libres contra especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Las procianidinas son biopolímeros de las subunidades de catequina y epieatequina, que son importantes en la nutrición humana.

Steigerwalt *et al*. evaluaron los efectos del suplemento alimenticio Mirtogenol (Mirtoselect y Pycnogenol) sobre la PIO y el flujo sanguíneo ocular en 20 sujetos versus 18 controles. Después de tres meses de tratamiento, la PIO se redujo comparada con la de los controles no tratados desde una línea base de 25.2 mmHg a 22.0 mmHg ($p < 0.05$). El flujo sanguíneo ocular (arteria central retiniana, oftálmica y posterior a la córnea) mejoró tanto en los componentes sistólico como diastólico, según lo medido por las imágenes Doppler color.

ACEITE DE PESCADO Y ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3, que se encuentran principalmente en el aceite de pescado, incluyen el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA). Estos son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) con un precursor de cadena de 18 carbonos que no pueden ser sintetizados por los mamíferos. Por lo tanto, estos ácidos grasos se deben obtener a través de la dieta o la suplementación. Una vez que se ingieren, los ácidos grasos omega-3, se someten a elongación y desaturación para formar metabolitos de cadena larga que eventualmente pueden incorporarse a las membranas celulares. El DHA tiene muchas funcio-

nes diversas a nivel celular, incluida la regulación enzimática, la fluidez de la membrana, la regulación de los canales iónicos y la transducción de señales.

Aceite de pescado, ácidos grasos omega-3 y el glaucoma

La producción acuosa implica bombas y receptores unidos a la membrana. La deficiencia de omega-3 puede afectar la actividad proteica ligada a la membrana en ratas y, por lo tanto, puede afectar la producción acuosa.

El aumento de omega-3 en la dieta en ratones reduce la PIO al aumentar la capacidad de salida, y las dietas con un aumento de omega-3 y una disminución de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) omega-6 pueden favorecer una mayor síntesis de Prostaglandina-F2.

En conejos, el aceite de hígado de bacalao intramuscular bajó la PIO en 3 mmHg a 0.2 ml/día, y 6.5 mmHg en 1 ml día. Cuando se interrumpió el tratamiento con aceite de hígado de bacalao, la PIO aumentó los niveles basales. Sin embargo, los estudios en humanos que investigan el consumo de grasa en la dieta y el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) mostraron que una alta proporción de consumo de grasas poliinsaturadas omega-3 a omega-6 en la dieta aumenta el riesgo de GPAA. La malla trabecular en el glaucoma también afectados por cambios relacionados con el estrés oxidativo tales como pérdidas celulares, aumento de la acumulación de matriz extracelular (MEC) y senescencia celular, que se minimizan con la aplicación del análogo de prostaglandina *in vivo*.

El DHA y la EPA juegan un papel en la fluidez, deformabilidad y agregabilidad de los glóbulos rojos. Se encontraron niveles bajos de EPA y DHA plasmático en pacientes con glaucoma comparados en voluntarios sin glaucoma, por lo tanto, se postuló que el EPA y el DHA juegan un papel importante en la modulación de la microcirculación sistémica dañada y el flujo sanguíneo ocular en pacientes con GPAA. En conejos, el DHA intraperitoneal fue eficaz en la protección de la retina contra la isquemia transitoria inducida por PIO.

En los ojos de roedores con aumento de la PIO inducida por fotocoagulación con láser, la activación de células gliales fue significativamente menor y los efectos protectores en las estructuras retinianas fueron significativamente mayores en los animales alimentados con una dieta de combinación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) omega-3 y omega-6 en comparación con los controles y los alimentados con suplementación individual (omega-3 u omega-6). Por último, el DHA combinado con luteína y zeaxantina promueve la supervivencia de fotorreceptores de rata después del daño oxidativo.

Dosis y efectos secundarios

Existen muchos tipos de suplementos dietéticos de ácidos grasos omega 3. Sin embargo, ninguno está regulado por los mismos estándares. En 2004, la FDA aprobó una formulación de ésteres etílicos de ácidos 3-ácidos para reducir los niveles altos de triglicéridos. Este contiene en su fórmula, EPA 465 mg, DHA 375 mg y otros ácidos grasos omega-3 (60 mg) para un total de al menos 900 mg de ácidos grasos omega-3 por cada gramo de cápsula.

El EPA y el DHA incluyen pescados grasos como el salmón, el arenque, la caballa, y el atún, y también algunos pescados de agua dulce como el arenque del lago, la trucha de lago, el salmón de agua dulce y el pescado blanco. Los efectos adversos más comunes relacionados con el medicamento asociados con la administración de suplementos de ácidos grasos omega 3 incluyen dispepsia y eructos. No se conocen interacciones farmacológicas clínicamente significativas: sugieren que los ácidos grasos omega-3 pueden alterar la agregación plaquetaria y aumentar el sangrado. La administración de suplementos de ácidos grasos omega-3 también se ha atribuido a niveles elevados de transaminasas hepáticas y un aumento transitorio de la glucosa.

En conclusión, los ácidos grasos omega-3 juegan un papel importante en la reducción del daño oxidativo mejorando el flujo sanguíneo ocular y protegiendo contra la isquemia retiniana inducida por el aumento de la PIO.

ÁCIDO ALFA-LIPOICO

Es un cofactor en el complejo deshidrogenasa mitocondrial que cataliza la descarboxilación oxidativa de alfa-cetoácidos, como piruvato y alfa-cetoglutarato. En este proceso de descarboxilación, el ácido alfa-lipoico se reduce a ácido dihidrolipoico

y las dos sustancias funcionan como una pareja redox. El ácido lipoico y el ácido dihidrolipoico también quelan los metales de transición y ayudan en la regeneración de otros antioxidantes, como el glutatión, un tocoferol y el ascorbato.

Normalmente, el ácido alfa lipoico está presente en pequeñas cantidades en el tejido de los mamíferos (5-25 nmol/g) y está unido a una enzima que lo hace inaccesible como antioxidante. Sin embargo, el ácido alfa lipoico exógeno no unido tiene efectos antioxidantes y puede actuar como un sustituto. La administración exógena de ácido alfa lipoico ha demostrado que reduce la lesión por reperfusión isquémica en la corteza cerebral, el corazón y los nervios periféricos de los roedores.

Han surgido nuevas hipótesis sobre el efecto específico de la terapia con ácido alfa-lipoico en la patogénesis del glaucoma. Osborne propuso que la disminución del flujo sanguíneo al nervio óptico en el glaucoma conduce a un compromiso en los requisitos de energía de las células ganglionares de la retina, haciendo que las células sean más susceptibles a las lesiones oxidantes (óxido nítrico, TNFa) liberadas por los astrocitos. Estos factores de control finalmente conducen a la muerte de células ganglionares debido a la incapacidad de las mitocondrias para mantener la función normal. Por lo tanto, los agentes que mejoran específicamente la producción de energía mitocondrial de las células ganglionares y disminuyen el estrés oxidativo teóricamente deberían ser beneficiosos en una enfermedad como el glaucoma.

El ácido alfa-lipoico mejoró la función visual en 45% de los pacientes con glaucoma complementados con ácido lipoico y se descubrió que dos meses de suministro de ácido alfa-lipoico aumentan los niveles acuosos de glutatión en pacientes con GPAA. Además, se cree que la suplementación de ácido alfa-lipoico con vitamina C aumenta el drenaje del humor acuoso al reducir la viscosidad del ácido hialurónico en la malla trabecular.

Dosificación, biodisponibilidad y efectos secundarios

El ácido alfa-lipoico es absorbido por el tracto gastrointestinal de forma variable. Después de la administración de 200 mg de ácido alfa-lipoico en humanos, solo se absorbe el 20-40%, que se reduce mediante su administración con los alimentos. Después de la absorción, atraviesa rápidamente las membranas celulares de una manera dependiente del pH y actúa como un sustrato para un transportador de multivitaminas dependiente de Na. Éste es inhibido por el ácido benzoico y el ácido graso de cadena media y se excreta por vía renal.

El ácido alfa lipoico se acumula transitoriamente en el hígado, el corazón y el músculo esquelético y también cruza la barrera hematoencefálica. Las fuentes dietéticas de ácido alfa lipoico incluyen carnes musculares, corazón, riñón, hígado y ciertas frutas y verduras. Sin embargo, no es probable que una dieta occidental pueda alcanzar niveles equivalentes a suplementos dietéticos, que varían de 50 a 600 m.

La suplementación con ácido alfa lipoico no se asocia con efectos secundarios significativos en humanos o animales. Sin embargo, se informó que las ratas mostraban signos de sedación y apatía después de la administración de 2 g/ kg. En humanos, varios ensayos clínicos utilizaron suplementos de ácido alfa lipoico hasta 2400 mg al día sin efectos adversos informados en comparación con el placebo.

Conclusión

El ácido alfa lipoico tiene poderosos efectos antioxidantes, y puede ser útil en el bloqueo de procesos patológicos en el glaucoma causado por isquemia y la oxidación. La falta de ensayos clínicos que investiguen los beneficios neuroprotectores del ácido alfa lipoico en el glaucoma, limita su uso actual.

LA SALSA DE SOJA

Es un condimento fermentado ampliamente utilizado en los países asiáticos y, más recientemente, en todo el mundo. Los fitoquímicos, como antioxidantes y agentes antiinflamatorios, pueden ayudar a prevenir o retrasar la progresión de los cambios relacionados con la edad. Los estudios sugieren que los pigmentos que contienen carbohidratos como las melanoidinas son los principales contribuyentes a la alta capacidad antioxidante de salsa de soja oscura. Varios materiales obtenidos en productos y procesamiento de la soja incluyen cinco isoflavonas, pero la salsa de soja contiene muy pocos, mientras que el aceite de soja es rico en daidzina y genisteina (2 isoflavonas).

El mecanismo de desregulación apoptótica se ha implicado en muchos trastornos neurológicos humanos patológicos, incluido el glaucoma. En las células granulares cerebelosas, la genisteína y daizeina suprimieron la apoptosis dependiente al potasio bajo a dosis de 0,1-20 UM, y la supervivencia fue de aproximadamente 70% en presencia de 20 uM de genisteína y aproximadamente 60% en presencia de 20 uM de daizina.

CAFÉ, CHOCOLATE Y CACAO

La activación glial y el estrés oxidativo se han visto cada vez más implicados en el glaucoma. Por ejemplo, el flujo sanguíneo ocular inestable y/o la presión de perfusión que causan isquemia y reperfusión reiteradas parece ser muy relevante para inducir estrés oxidativo. Esto a su vez puede provocar daños en una variedad de macromoléculas, como proteínas, lípidos, residuos de azúcar o ADN, y con ello la muerte celular, como la de las células ganglionares de la retina. Por lo tanto, los antioxidantes naturales pueden ser modalidades terapéuticas importantes.

Los granos de café contienen aproximadamente 8% de compuestos fenólicos, con efectos antioxidantes debido a sus actividades de eliminación de radicales libres y de quelación de metales. El compuesto 3-metil 1.2-ciclopentanodiona (MCP), aislado del extracto de café, es un eliminador selectivo de peroxinitrito. MCP dona un protón a peroxinitrito para neutralizarlo a través de la conversión de uno de sus grupos carbonilo, que se reduce a un grupo hidroxilo.

Los polifenoles en el café inhiben la peroxidación lipídica y protegen contra la mutagenicidad. A pesar de un gran debate sobre los efectos del café en el glaucoma, su potencial antioxidante merece una mayor investigación.

El chocolate es derivado de los granos de cacao de la semilla de Theobroma cacao, que contiene una clase de flavonoides, flavan-3-oles y sus oligómeros (procianidinas). El chocolate negro generalmente contiene al menos el doble de cacao y, por lo tanto, el doble de polifenoles que el chocolate con leche. Además, la leche del chocolate con leche reduce la absorción del cacao. La capacidad anti-oxidativa del cacao es más alta que el vino o el té verde debido a los niveles mucho más altos de fitoquímicos fenólicos.

Varios estudios *in vivo* han proporcionado apoyo para que el consumo de alimentos ricos en cacao, como el chocolate negro, se asocia con un riesgo reducido de enfermedad vascular. El mecanismo se debe a la acción de los flavan-3-oles, que aumentan el óxido nítrico, y mejoran la vasorrelajación.

La ingesta de cacao disminuye la presión arterial sistólica y diastólica, mejora la sensibilidad a la insulina, y reduce la adhesividad y coagulación de las plaquetas. Debido a los efectos, también merece más investigación y valor en el tratamiento del glaucoma.

Las vainas de cacao del árbol de cacao se cosechan y los granos se extraen y se fermentan. Éstos, secos y tostados poseen cerca de 300 sustancias, incluyendo cafeína, teobromina y fenetilamina. El licor de chocolate se prepara moliendo finamente el grano de cacao y es la base de todos los productos de chocolate. El cacao en polvo se obtiene eliminando parte de la manteca de cacao del licor.

El chocolate amargo, contiene al menos un 15% de licor de chocolate, pero puede contener hasta 60%, siendo el resto manteca de cacao azúcar y otros aditivos. El chocolate con leche es la forma predominante de chocolate consumido en los Estados Unidos y típicamente contiene 10-12% de licor de chocolate. Por lo tanto, el chocolate oscuro contiene una gran cantidad y calidad de fenoles antioxidantes. Esta actividad antioxidante puede ejercer efectos beneficiosos y puede resultar valiosa en el tratamiento no farmacéutico del glaucoma.

N-ACETIL CISTEÍNA

N-acetilcisteína (NAC) es una variante acetilada de la L-cisteína y tiene varias indicaciones médicas. Su uso se basa en su mecanismo propuesto para influir en los sistemas de óxido nítrico y el antioxidante, que pueden ser muy activos durante las infecciones y el estrés.

El glutatión es uno de los principales antioxidantes del cuerpo y ayuda a desintoxicar sustancias que son dañinas durante procesos inflamatorios e infecciosos. El glutatión está compuesto de glutamato, glicina y cisteína. La cisteína está presente

en las células en la concentración más baja de los tres. Dado que la producción de glutatión depende de la presencia de estos tres sustratos, una baja concentración de cisteína puede inhibir la producción rápida de glutatión cuando sea necesario. Por lo tanto, NAC administrado exógenamente podría ayudar a cumplir con esta necesidad antioxidante. Un segundo mecanismo de acción es como un vasodilatador por su efecto sobre el óxido nítrico. El uso potencial del NAC en trastornos oculares ha sido sugerido en varios estudios, tanto de la retina como de la malla trabecular.

Un estudio enfatizó la importancia de la neuroprotección en la citotoxicidad inducida por glutamato. El pretratamiento con NAC dio como resultado una reversión de los efectos citotóxicos. Un segundo modelo evaluó el glaucoma asociado a la mutación de la optineurina en la muerte inducida en células ganglionares. Se insertaron plásmidos que expresaron cualquiera de los mutantes de tipo salvaje o varios de optineurina en una variedad de líneas celulares. En la mutación E50K de la capa de células ganglionares inducida por optineurina, se produjeron especies reactivas de oxígeno con la expresión de E50K. La adición de NAC inhibió la muerte celular.

Finalmente, un estudio reciente evaluó el papel potencial de los antioxidantes en los defectos que potencialmente conducen a GPAA. He *et al*. sugirieron que un defecto del complejo mitocondrial 1 está asociado con la degeneración de la célula trabecular. Las células trabeculares cultivadas de pacientes con GPAA tenían niveles de especies reactivas de oxígeno significativamente más altos que los controles. Los anti-oxidantes, incluido NAC, protegerían contra la muerte celular inhibiendo la generación de ROS y la liberación de citocromo-C.

CITICOLINA

La historia natural del glaucoma implica la alteración temprana de las capas retinianas más internas, que pueden preceder al inicio de los déficits del campo visual, seguido por el daño debido a la degeneración transináptica en las vías visuales postretinianas y, en particular, en el nivel del núcleo geniculado lateral. El Glaucoma no debe considerarse exclusivamente como una enfermedad que involucra estructuras oculares, sino una patología en la que las regiones del cerebro involucradas en la visión también están comprometidas. La posibilidad de inducir una mejora de la función visual glaucomatosa farmacológicamente con citidina-5-difosfocolina (citicolina) se sugirió en 1989. Se utilizó un tratamiento similar en diferentes trastornos cerebrales atribuidos a vasculitis, procesos traumáticos o degenerativos.

La citicolina (CDP-colina exógena) es una sustancia no tóxica y bien tolerada que actúa como intermediaria en la síntesis de fosfatidilcolina, un fosfolípido principal en la membrana neuronal, a través de la activación de la biosíntesis de fosfolípidos estructurales de membrana. Aumenta el metabolismo de las estructuras cerebrales e inhibe la degradación de los fosfolípidos. La mejora de la síntesis de fosfatidilcolina puede contrarrestar la apoptosis neuronal y proporcionar neuroprotección. Se ha reportado que la citicolina tiene un efecto neuroprotector sobre la neurotoxicidad inducida por el ácido kaínico en la retina.

Por lo tanto, la citicolina puede tener potenciales funciones neuroprotectoras y neuromodulatorias, como se demuestra en condiciones de hipoxia cerebral e isquemia. Cuando se administra, la citicolina se transforma rápidamente en citidina y colina, que se cree que proporcionan neuroprotección al mejorar la síntesis de fosfatidilcolina, un efecto similar puede ocurrir en las células ganglionares de la retina glaucomatosa.

Los primeros estudios informaron que el tratamiento con citicolina podría inducir una mejoría en los defectos glaucomatosos del campo visual. Los estudios posteriores cuestionaron si esta mejora estaba relacionada con una mejora real de la función de las células ganglionares y la conducción neural a lo largo de las vías visuales, o si se debía a los efectos asociados de la citicolina en el nivel de conciencia y atención. Para explorar estas hipótesis, otros estudios evaluaron los efectos del tratamiento con citicolina oral (1600 mg /día) o intramuscular (1000 mg /día), administrado durante 60 días, sobre la función de la retina y la conducción neuronal en las vías visuales en pacientes con glaucoma con defectos visuales moderados; estos estudios utilizaron un enfoque electrofisiológico, electroretinografía, para evaluar la función de las células ganglionares y los potenciales visuales evocados para evaluar la conducción neural a lo largo de las vías visuales; el tratamiento oral o intramuscular con citicolina

indujo una mejoría de las respuestas de ambos estudios, con un aumento de amplitudes y un acortamiento tiempo de los picos.

Los efectos de la citicolina fueron dependientes del tratamiento. En particular, 300 días después del final del tratamiento, no se detectaron diferencias con respecto a las condiciones previas al tratamiento. Cuando se realizó un segundo período de administración de citicolina se observó que incluso después de un largo período de lavado (120 días), la mejora en la función visual era evidente, sugiriendo que tratamientos repetidos pueden inhibir el desarrollo de la discapacidad visual.

Teniendo en cuenta que después del primer período de lavado no hubo diferencias con respecto a las condiciones previas al tratamiento, un ciclo de tratamiento con citicolina no es suficiente para inducir cambios en la historia natural del glaucoma. Por otro lado, el segundo período de tratamiento con citicolina oral indujo una mejoría que persistió después de 120 días de lavado Los resultados obtenidos en un estudio fueron explorando una cohorte restringida de pacientes seleccionados (solo 12 pacientes con GPAA) en la que un período de 60 días de tratamiento, seguido de 120 días de lavado, durante un período total de ocho años. Este estudio demostró que después de ocho años, los pacientes glaucomatosos sometidos a tratamiento con citicolina mostraron una condición electrofisiológica y de campo visual estable o mejorada en comparación con el pretratamiento (ocho años antes), mientras que en pacientes con glaucoma similar sin tratamiento con citicolina, se evidencia el empeoramiento electrofisiológico y el deterioro del campo visual con respecto a las condiciones previas al tratamiento (ocho años antes).

De hecho, los datos observados en pacientes con glaucoma tratados con bloqueadores beta más varios períodos de tratamiento con citicolina intramuscular con respecto a los resultados en pacientes con glaucoma tratados con betabloqueantes solos puede sugerir el uso potencial de citicolina para obtener la estabilización o la mejora de la función visual en el glaucoma.

De acuerdo con estudios similares, un aspecto importante es la falta de efectos adversos secundarios farmacológicos en todos los sujetos participantes, incluso después de la administración a largo plazo del medicamento. Esto indica el uso potencial de la citicolina en el tratamiento médico del glaucoma, como complemento de la terapia hipotensora, con un posible efecto neuroprotector.

CARNOSINA

La Carnosina (beta-alanil-L-histidina) se han sugerido como terapia complementaria en varios trastornos oculares. El fundamento para el uso potencial en el glaucoma se basa una vez más en las analogías entre el glaucoma y la enfermedad de Alzheimer. De hecho, los productos finales de glosilación avanzada pueden contribuir a la patología de Alzheimer y la carnosina, un antioxidante natural y agente secuestrante de iones de metales de transición, puede inhibir la formación de esos productos.

Debido a la falta de información en la literatura sobre el uso de la carnosina en el glaucoma, los estudios experimentales en modelos animales glaucomatosos tratados con carnosina y ensayos clínicos controlados subsecuentes con pacientes glaucomatosos, podrían generar un posible papel terapéutico.

CARNITINA

La carnitina, un derivado de aminoácido que se encuentra en los tejidos de alta energía (músculos esqueléticos, miocardio, hígado), es esencial para el metabolismo intermediario de los ácidos grasos. Desempeña un papel importante en tejidos oculares como el cuerpo ciliar, donde las células musculares están presentes y pueden ser una reserva importante de energía.

La camitina previene la neurotoxicidad del glutamato en cultivos primarios de neuronas cerebelosas y, al aumentar el nivel de ATP, puede mejorar la función mitocondrial.

Se ha observado disfunción mitocondrial en pacientes con glaucoma. Por lo tanto, se podría formular la hipótesis de que la mejoría de la función de las células ganglionares y la conducción neural a lo largo del nervio óptico podrían ocurrir después del tratamiento con carnitina en pacientes con glaucoma. En la actualidad, falta información sobre ensayos clínicos controlados realizados en pacientes glaucomatosos tratados con carnitina.

COENZIMA Q10

La coenzima Q10 (CoQ10), también conocida como ubiquinona, es un cofactor antioxidante mitocondrial unido a la membrana que participa en la cadena de transporte de electrones. La CoQ10 ha demostrado mejorar la función mitocondrial y actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

La CoQ10 ha recibido interés en el glaucoma porque es un eliminador de radicales libres e inhibe la apoptosis mediante el bloqueo de Bax. La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo ha sido implicado en el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa. En un modelo de rata de lesión isquémica retinal inducida por presión/reperfusión retinal, se vio que la administración de CoQ10 inhibe el glutamato y previene la apoptosis de células ganglionares renales (RGC).

Como resultado de estos y otros estudios, la CoQ10 ha recibido una atención reciente para un papel potencial para la neuroprotección en el glaucoma. Sin embargo, no hay ensayos clínicos randomizados que muestren que la CoQ10 sea efectiva para la neuroprotección del glaucoma en humanos, ni existen estudios experimentales en animales que demuestren efecto neuroprotector de CoQ10 en hipertensión ocular/glaucoma.

La coenzima Q10 asociada a la administración de vitamina E en la OAG muestra un efecto beneficioso sobre la función retinal interna (mejora del ERG) en pacientes con GAA, con la consiguiente mejora de las respuestas corticales visuales (mejora de VEP). Por lo tanto, se puede suponer un posible efecto de la coenzima Q10 sobre la función de las capas retinianas más internas (células ganglionares y sus fibras) de los pacientes con GAA. No se puede excluir por completo un posible efecto de la interacción entre la coenzima Q10 y la vitamina E. Para aclarar este posible factor de confusión, en el futuro debería requerirse un ensayo clínico que administre la coenzima Q10 por vía oral, con o sin vitamina E.

ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico es una vitamina esencial que está implicada (en su forma activa tetrahidrofolato) en la biosíntesis de nucleótidos y en la remetilación de la homocististeína. El folato se encuentra en las verduras de hoja verde y en muchos panes y cereales fortificados con ácido fólico. La deficiencia de ácido fólico (así como ciertos medicamentos y deficiencias enzimáticas) pueden dar como resultado niveles elevados de homocisteina. La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo fuerte para la enfermedad aterosclerótica y tromboembólica.

La homocisteína es tóxica para las células ganglionares de la retina mediante estimulación de N-metil-D-aspartato (NMDA). Un estudio in vitro de los efectos de las concentraciones tóxicas de homocisteina en los tejidos de la retina de la rata encontró es perjudicial para las células ganglionares, así como también para las capas nucleares externas e internas. Estos hallazgos plantean la cuestión de si la hiperhomocisteinemia podría estar involucrado en la fisiopatología de la neuropatía óptica glaucomatosa.

Si bien los hallazgos sobre los niveles de homocisteina en el GPAA son algo contradictorios, no se ha encontrado sistemáticamente que sean más altos que los controles. Niveles de homocisteina se encontraron aumentados en Glaucoma pseudoexfoliativo, mientras que los niveles de ácido fólico, vitamina B12 y B6 son bajos en esta condición.

En resumen, aunque hay conexiones intrigantes entre el glaucoma y el déficit de folato/ homocisteina elevada, actualmente no hay evidencia de estudios experimentales en animales o ensayos clínicos en humanos que respalden el suministro de folato para el glaucoma. Sí se recomienda tratar a esos pacientes, particularmente aquellos con síndrome de exfoliación, en quienes los niveles de homocisteinemia sean elevados.

GLUTATIÓN

Es un tripéptido antioxidante de glutamato y el mayor antioxidante intracelular que neutraliza los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno. Aunque inicialmente se pensó que el agotamiento del glutatión era un subproducto del estrés oxidativo durante la apoptosis, la evidencia actual sugiere que el glutatión puede estar involucrado en la regulación de la apoptosis.

En monos con glaucoma experimental, las células Muller han aumentado el glutamato extracelular, probablemente debido a un mayor transporte y metabolismo del glutamato. En ratones DBA / 2J

que desarrollan glaucoma, se produjo el agotamiento del glutatión, pero este agotamiento se bloqueó mediante la administración del antioxidante alfa-luminol, lo que sugiere que el estrés oxidativo, incluida la depleción de glutatión, puede desempeñar un papel en el daño neuronal glaucomatoso. En ratones con deficiencias de los transportadores de glutamato, la degeneración espontánea de la capa de fibras nerviosas y del nervio óptico ocurrieron en ausencia de PIO elevada, y la administración de un bloqueador del receptor de glutamato evitó la pérdida de capa de células ganglionares.

Se ha hipotetizado que la deficiencia de glutatión y el estrés oxidativo juegan un papel tanto en la fisiopatología del glaucoma del segmento anterior (función de malla trabecular) como en la apoptosis del nervio óptico. Se ha demostrado que los pacientes con GPAA tienen niveles bajos de glutatión sérico circulante. Varias deficiencias adicionales de glutatión S transferasa fueron más prevalentes en pacientes árabes con glaucoma, sugiriendo que el papel del glutatión transferasa en el glaucoma merece más atención.

En resumen, existe evidencia del modelo animal de que el glutatión puede jugar un rol en el glaucoma. Esta vía representa un objetivo potencial que desempeñará un papel que requiere mayor estudio antes de poder explorar un enfoque terapéutico en humanos.

SALVIA MILTIVRRHIZA

La Salvia miltivrrhiza (salvia roja, salvia china, dan shen) es una planta perenne de aproximadamente 30-60 cm de altura, nativa de China y Japón. En la medicina tradicional china, se cree que la salvia roja mejora la circulación y se usa para tratar la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, especialmente el infarto agudo de miocardio y los accidentes cerebrovasculares. En pacientes con glaucoma, un informe afirmó estabilizar el campo visual en el glaucoma de moderado a avanzado. Se presumía que el mecanismo era independiente de la PIO.

Posibles mecanismos de acción beneficiosos. Ha habido poco estudio directo con salvia roja y glaucoma.

En un modelo experimental de PIO elevada en conejos, la salvia roja intravenosa resultó en una preservación casi completa de capa ganglionar en comparación con los controles. El mismo grupo también encontró menos reducción del flujo axoplásmico en este modelo de conejo en el grupo tratado con salvia roja (intravenoso); este efecto beneficioso fue potenciado por el uso simultáneo de timolol tópico.

Aunque ha habido poco estudio directo del glaucoma, se ha realizado un extenso estudio de la salvia roja en otras áreas, con más de 1000 estudios. Muchos de estos estudios se han centrado en el antioxidante y propiedades antiinflamatorias atribuidas a la salvia roja o Tanshionone IIA (Tan JIA), su principal ingrediente activo, en la investigación cardiovascular, tumoral y de daño hepático agudo. En estos estudios, varias proteínas y vías que se asociaron con el glaucoma se han visto afectadas, aunque en diferentes tipos de células.

Se ha reportado que en el ojo es beneficioso para la preservación de campo visual en un solo informe a través de un mecanismo independiente de PIO. Usando un modelo de hipertensión ocular de conejos, Zhu y Cai atribuyen los efectos antiinflamatorios y vasodilatadores a la salvia roja. Usando técnicas moleculares modernas en tejidos no oculares y modelos animales, la salvia roja afecta varias vías que pueden estar involucradas en la patogénesis del glaucoma. A pesar del fracaso de la memantina para demostrar una clara ventaja terapéutica, la excitotoxicidad mediada por el receptor NMDA todavía tiene evidencia experimental significativa que lo implica como un contribuyente a la muerte secundaria de células ganglionares.

El estrés oxidativo ha sido implicado en la patogénesis del glaucoma de ángulo abierto, particularmente el glaucoma exfoliativo. Además, los niveles de TGFB1 aumentan en humor acuoso y depósitos de material de exfoliación en pacientes con glaucoma exfoliativo. TGFB1 probablemente contribuye a la formación de depósitos vistos en la red trabecular. Se ha demostrado que la sabia roja antagoniza con TGFB1.

La vasodilatación capilar y la disminución de la viscosidad sanguínea pueden conferir un mayor flujo sanguíneo al nervio óptico. Sin embargo, se debe tener precaución ya que la salvia roja puede inducir complicaciones hemorrágicas en pacientes con terapia anticoagulante.

TRIFOLIUM PRETENSE (TRÉBOL ROJO)

Es una especie de trébol, nativo de Europa, Asia occidental y África, pero presente en muchas otras regiones. Es perenne y crece aproximadamente 20-80 cm de altura. Hay 7 variedades de T. Pretense. Es tanto la flor del estado de Vermont como la flor nacional de Dinamarca.

Tradicionalmente, el trébol rojo se ha utilizado en forma ocular, para ojos doloridos y conjuntivitis. Los compuestos químicamente activos en el trébol rojo son principalmente isoflavonas, pero también hay una cantidad débil de cumarina y glucósidos cianogénicos. Uno de los componentes del trébol rojo, la puerarina, se informó que tiene un efecto reductor de la PIO. Potenciales mecanismos de acción beneficiosos.

Existen numerosos compuestos individuales diferentes que se consideran isoflavonas. En particular, la puerarina, que tiene actividad betabloqueante, se informó que redujo la PIO con una preparación tópica al 1%. Debido a su posible efecto en la PIO, en varios grupos, se han estudiado la administración sistémica, la administración con lentes de contacto y la permeabilidad tópica de la puerarina. La Puerarina también tiene efectos vasculares. Es anti-vasoconstrictivo a través de la producción de óxido nítrico endotelial. Los análogos de la Puerarina aumentan el flujo sanguíneo coroideo.

En resumen, el trébol rojo contiene varias isoflavonas bioactivas diferentes. La Puerarina tiene la mayor bioactividad relacionada con la enfermedad ocular. Su principal mecanismo de acción es la disminución de la PIO, probablemente a través de un efecto betabloqueante. También hay evidencia de que la puerarina mejora el flujo sanguíneo ocular.

BILIS DE OSO

La bilis del oso se produce en el hígado, se almacena en la vesícula biliar y se extrae de los osos negros asiáticos, también conocidos como "osos lunares" debido a un pelaje de color blanco característico en forma de media luna en sus pechos. La cosecha de bilis de oso es extremadamente controvertida.

Los ingredientes activos de la bilis son el ácido ursodesoxicólico (UDCA) y el ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), que se pueden mezclar y purificar. La bilis del oso ha sido prescrita en la medicina tradicional china durante miles de años para mejorar la visión y otros supuestos beneficios. Como la patogénesis del glaucoma probablemente involucra la muerte celular apoptótica, TUDCA merece más estudio en modelos y tipos de glaucoma relevantes.

GINSENG

Serie Panax ginsengs: Panaxginseng y Panax quinquefolius. Los ginsenósidos se consideran los componentes activos del ginseng. Las raíces del ginseng americano (P. quinquefolius) y el ginseng asiático (P. ginseng) se toman por vía oral. Según la literatura de medicina china, el ginseng aumenta poderosamente el Qi genuino, fortifica el bazo y el pulmón, calma la mente y mejora la función mental.

El concepto médico de Qi se relaciona con que es la sustancia básica que compone el cuerpo humano. La raíz del ginseng norteamericano ejerce efectos inmunoestimulantes sobre el SNC. La fracción de saponina del ginseng, ginsenósidos, protege las neuronas hipocámpicas isquémicas y las neuronas corticales de la neurotoxicidad inducida por glutamato. Además, las saponinas de Panax quinquefolius L retrasan la muerte neuronal durante las isquemias y la excitotoxicidad inducida por glutamato.

Usando una mezcla de extracto de ginseng americano, extracto de Ginkgo biloba y extracto de hierba de San Juan (Hypericum perforatum), en combinación o solo, hemos investigado la supervivencia y regeneración de células ganglionares axotomizada en un modelo de transacción del nervio óptico en hamsters adultos. Los efectos de los extractos de hierbas sobre la regeneración axonal se estudiaron uniendo un injerto de nervio periférico al muñón ocular transeccionado para inducir la regeneración. Los animales operados recibieron administración oral diaria de vehículo o extractos de hierbas, solos o en combinación, durante siete y 21 días, respectivamente, en los experimentos de supervivencia y regeneración. El tratamiento con ginseng, Ginkgo biloba y hiervas de St. John solos no ofrecieron neuroprotección a las células ganglionares lesionadas. Sin embargo, el tratamiento con la mezcla con los tres extractos aumentó significativamente la supervivencia de las células ganglionares siete días después de la axotomía. El tratamiento con la mis-

ma mezcla también indujo un aumento significativo (87%) en el número de regeneración de células ganglionares 21 días después de la transacción del nervio óptico.

También sugiere que el valor terapéutico de los remedios de hiervas se puede maximizar mediante el uso de mezclas apropiadas. En un modelo de glaucoma inducido por láser de argón en ratas, hay una pérdida de 16% de células ganglionares en el ojo experimental con PIO alta de 8, 14 días después de la lesión inducida por láser. Usando la misma mezcla de los tres extractos, han demostrado que casi todas las células ganglionares sobrevivieron después de la lesión (observación no publicada).

El mecanismo de cómo funcionan los extractos de hierbas no está claro, sin embargo, puede estar relacionado con la mejora del sistema inmune. La respuesta inmune desencadenada por la lesión traumática juega un papel crucial en la degeneración neuronal en el SNC. Las células T autoinmunes contra la proteína básica de mielina en el SNC promueven significativamente la recuperación y reducen la diseminación del área dañada en los modelos de nervio óptico y aplastamiento de la médula espinal.

Hay una hipótesis que los extractos de hierbas ejercen su función neuroprotectora en las células dañadas mejorando la respuesta inmune después del glaucoma experimental y la lesión del nervio óptico.

WOLFBERRY

La muerte de las células ganglionares subyace a la pérdida visual en el glaucoma. Aunque la PIO es el factor de riesgo más conocido para el daño glaucomatoso, los mecanismos patológicos pueden estar mediados a través de una combinación de efectos compresivos dependientes de la PIO de la lámina cribiforme en la lámina cribosa en los axones de las células ganglionares, isquemia tisular inducida por presión y respuestas neuroinmunes locales.

Para proteger las células ganglionares, la medicina farmacéutica puede jugar un papel importante, ya sea directamente o no. Por ejemplo, la participación de la microglía en el glaucoma se ha descrito tanto en modelos humanos como animales. En los ojos humanos glaucomatosos, la microglía en la cabeza del nervio óptico y la región parapapilar se activan y redistribuyen.

La activación de la microglía puede proveer factores de protección neurológica. Sin embargo, la sobreactivación de estos macrófagos del SNC puede ser perjudicial, ya que producen radicales libres y citoquinas proinflamatorias. Tener múltiples efectos, tanto en las células ganglionares como en las células gliales vecinas, el wolfberry es un candidato ideal en esta búsqueda terapéutica y preventiva.

Wolfberry (Lycium barbarum L LBP., perteneciente a la familia Solanaceae, también llamada Fructus lyci) ha sido considerada como una medicina china de la clase alta, lo que indica que su fruta puede ser un ingrediente de la cocina china o de la medicina china formulada. Según la tradición, el wolfberry puede nutrir el hígado y el riñón, ayudando a reequilibrar el yin y el yang en el cuerpo. Los efectos biológicos del Wolfberry han recibido una atención cada vez mayor.

Su valor entre los chinos y en la medicina con hiervas es alto y significativo siempre que se pueda proporcionar evidencia científica con tecnología moderna. El atractivo color rojo de la baya del wolfberry ha llevado a creer que debe desempeñar un papel en la vista y proteger nuestros ojos. De acuerdo con la teoría de la medicina china, nutrir el hígado a la vez nutre los ojos.

El análisis químico de wolfberry muestra que contiene altos niveles de caroteno y zeaxantinas, que pueden proporcionar nutrientes y antioxidantes directamente a los ojos. Sin embargo, nuestra dieta de rutina no depende de que el Wolfberry le brinde el caroteno. Por otro lado, los efectos protectores del Wolfberry a los ojos no se limitan al alto contenido de caroteno y zeaxantina. Hay otros mecanismos de protección, directos e indirectos.

De hecho, cada vez más líneas de estudios experimentales han revelado que el wolfberry tiene una amplia gama de funciones que pueden deberse a su alto contenido de polisacáridos en lugar de zeaxantina y caroteno. Los polisacáridos en wolfberry pueden exhibir efectos antienvejecimiento, antioxidantes, antitumorales, citoprotectores, neuromoduladores e inmunomoduladores.

Para provocar efectos antienvejecimiento, los polisacáridos de Wolfberry modulan otros órganos o sistemas. Llamamos a este tipo de modulación "efectos indirectos". Alternativamente, los polisacáridos pueden actuar directamente sobre las células que antagonizan las toxinas.

Evidencia del efecto neuroprotector del wolfberry: Se demostraron efectos neuroprotectores del wolfberry en modelo de hipertensión ocular inducida por una fotocoagulación láser del. La supervivencia de células ganglionares fue casi del 100% que vuelve a la normalidad En efecto, wolfberry es conocida desde hace mucho tiempo por mejorar la vista. Wolfberry también protege las células ganglionares de la apoptosis retinal inducida por el glutamato y óxido nítrico.

Se necesita más investigación para examinar el papel de Wolfberry en la manipulación de respuestas neuroinmunes de microglia y astrocitos para proteger RGC frente al glaucoma. En un estudio experimental de modelo animal en ratones sometidos a un aumento de presión aguda administrándoles 1 mg/k de LBP diariamente 7 días antes de la lesión, hasta el sacrificio, y en la retina tratada con LBP, hubo menos pérdida de CGR con adelgazamiento del grosor de la capa interna de la retina, filtración de IgG, más estructura continua de uniones estrechas asociadas con mayor nivel de proteína ocludina y la recuperación de la densidad de vasos sanguíneos en comparación con retina tratada con vehículo. Además, los LBP proporcionan neuroprotección regulando negativamente los productos finales de glicación avanzada y sus receptores, endotelina-1 y amiloide-β (Aβ) en la retina, así como sus vías de señalización relacionadas, que estaban relacionadas con inhibiendo los daños vasculares y neuronales.

Además, Wolfberry puede reducir los factores de riesgo que conducen a enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, atenúo la neurotoxicidad de la hiperhomocisteinemia, un factor de riesgo que conduce a problemas vasculares y posiblemente glaucoma.

Y se ha demostrado que el wolfberry puede prevenir el glaucoma; sirve como medicina herbal para tratar factores patológicos atenuantes, ejerciendo una neuroprotección directa sobre las RGC y modulan las respuestas gliales. Wolfberry tiene un gran potencial para desarrollar un fármaco modificador de la enfermedad en el tratamiento del glaucoma.

ACUPUNTURA

La acupuntura, una rama de la medicina tradicional china, se ha utilizado durante más de 2000 años en el tratamiento de diversas enfermedades. En las últimas dos décadas, ha crecido en popularidad en los países occidentales. En la medicina tradicional china, el cuerpo es un equilibrio delicado de dos fuerzas opuestas e inseparables: el yin y el yang. Yin representa el principio frío, lento o pasivo, mientras que yang representa el principio activo, excitante o caliente. Un desequilibrio de las dos fuerzas se asocia con bloqueo en el flujo de Qi o Chi (fuerza vital o energía) y conduce a varias enfermedades. Qi o Chi fluye a lo largo de las vías conocidas como meridianos con puntos de acupuntura en el cuerpo humano que se conectan con ellos. La filosofía subyacente de la acupuntura es que los trastornos relacionados con el flujo de Qi oChi se pueden prevenir o tratar estimulando los puntos de acupuntura en la superficie del cuerpo.

Los puntos se estimulan típicamente insertando agujas; sin embargo, las técnicas relacionadas como la estimulación manual (acupresión), eléctrica o láser de los puntos de acupuntura también se incluyen a menudo bajo este término.

Mecanismos de acción: El mecanismo exacto o el proceso fisiológico de los efectos de la acupuntura está lejos de estar claramente delineado. Los esfuerzos de investigación se han centrado, por ejemplo, en cómo funciona dentro del marco de la medicina occidental.

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción. El mecanismo más comúnmente citado es que estimula la liberación de neuroquímicos (generalmente opioides endógenos o serotonina). "La teoría de la puerta" o los efectos segmentarios es otro mecanismo propuesto específicamente para la analgesia. En la teoría de puerta, se piensa que la entrada sensorial de la acupuntura bloquea o interfiere con las señales de dolor nociceptivo a nivel espinal. Varios estudios también informan la posi-

bilidad de alteraciones de las funciones fisiológicas que están regulados por el sistema nervioso autónomo, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, los síntomas vasomotores posmenopáusicos y la respiración.

Al incorporar los resultados de estudios en diferentes sistemas, un modelo denominado eje de sentido amplio, el eje hipotálamo hipofisario-suprarrenal (BS-HPA) ha sido propuesto. El modelo hipotetiza que el sistema nervioso central es esencial para procesar el efecto de la acupuntura mediante el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroinmune y la regulación hormonal.

Parece probable que los diferentes mecanismos propuestos sean parte de una interacción elaborada de diferentes sistemas corporales. La acupuntura puede simplemente estimular procesos de autorregulación y esto explicaría los beneficios en muchas condiciones patológicas.

Efectos potenciales sobre los efectos oculares del glaucoma: Los efectos oculares potenciales sobre los del glaucoma asociados con la acupuntura se han estudiado en modelos animales y muestras pequeñas de sujetos. Algunos estudios informan efectos potencialmente beneficiosos en la reducción de la PIO, mejora de la agudeza visual central, la alteración del campo visual, aumento del flujo sanguíneo ocular, de la preservación de las características de forma de onda normal del electrorretinograma multifocal (mfERG), alteración de los *test* de la función visual como el potencial visual (PVE), y aumento del factor de crecimiento normal de la retina. Presión intraocular y visión central: La mayoría de los estudios clínicos del efecto de la acupuntura sobre la PIO y la visión son series de casos y los resultados son contradictorios.

Dabov *et al*. informaron que el tratamiento produjo una reducción de la PIO en tres de ocho pacientes con glaucoma. En este estudio, 50 pacientes de una variedad de enfermedades se inscribieron, y todos informaron una mejora subjetiva de la visión. Uhrig *et al*. informaron una disminución significativa de la PIO entre los 15 minutos y 24 horas después del tratamiento de acupuntura en tres pacientes con glaucoma y 15 pacientes con hipertensión ocular. Liu *et al*. midieron la PIO antes y cinco minutos después de la acupuntura puntual única en 79 ojos de 40 sujetos normales. La PIO disminuyó en 49 ojos, aumentó en ocho y no hubo cambios en 22. La PIO media disminuyó significativamente en 1,61 mmHg. Wu *et al*. midieron PIO después de la acupuntura (24.9 ± 0.9 mmHg) en 120 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y lo encontraron significativamente menor que el valor basal 33.7 ±1.1 mmHg). Kurusu *et al*., en 22 ojos de pacientes con glaucoma, encontraron que la PIO se redujo significativamente y la agudeza visual mejoró significativamente 15 minutos después de la acupuntura. Sin embargo, el efecto se debilitó con el tiempo después de cada tratamiento, y los sujetos volvieron casi a los niveles basales en tres a cuatro días después del tratamiento.

En 21 pacientes con GPAA y I3 con HTO, Ewert y Schwanitz encontraron que la acupuntura redujo la PIO de manera significativa. Los pacientes también informaron una mejoría subjetiva de la calidad de vida y un mejor cumplimiento de la medicación.

Un estudio reciente en Tapei con 82 pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, las PIO de los ojos derechos del grupo experimental disminuyeron en 3,36 OD y 3,46 mm Hg en OI, y en el grupo de control disminuyeron en 0,55OD y 0,88 mm Hg OI cuando se midieron inmediatamente después de Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS). Las medidas tomadas 30 minutos después de la TENS mostraron que el grupo experimental tenía una disminución de la PIO del ojo derecho de 3.40 OD y 3,61mm Hg OI, mientras que la PIO del grupo control habían aumentado en 0.47 mm Hg OD y disminuido sólo 0.05 en OI. Además, a los 60 minutos después de la TENS, las PIO del ojo derecho del grupo experimental habían disminuido en 3,45 mm Hg OD y 3,61 OI, mientras que las PIO del ojo derecho del grupo de control habían subido en 0,57 mm Hg y no hubo cambios en la IOP del ojo izquierdo en comparación con las medidas tomadas antes de que se aplicara el electrodo TENS.

El uso de diferentes medicamentos en el grupo experimental no mostró correlación (P> 0.05) con las PIOs determinados después de que se aplicaron los electrodos TENS. Este estudio demuestra que la TENS de los puntos de acupuntura con corriente continua reduce la PIO y mejora el glaucoma. Por

lo tanto, la TENS de los puntos de acupuntura con corriente continua puede ser una alternativa para el tratamiento de la PIO y puede reducir la aparición de ceguera en pacientes con glaucoma. En conclusión, este estudio demostró un efecto significativo de TENS para reducir la PIO de pacientes con glaucoma.

Un estudio completo fue realizado en Taiwán entre 33 pacientes. Este ensayo comparó la acupresión auricular una técnica de acupuntura no estándar versus un procedimiento simulado (que es un procedimiento falso diseñado para parecerse al real) para el glaucoma. El ensayo midió la presión intraocular y la agudeza visual durante un período de seguimiento de ocho semanas. La calidad de esta prueba no fue alta. Según los hallazgos de este ensayo el grupo de acupresión fue estadísticamente menor que en el grupo simulado a las cuatro semanas de seguimiento, la acupresión auricular reduce la presión intraocular en alrededor de 4 mm Hg para el ojo derecho y alrededor de 5 mm Hg para el ojo izquierdo a las cuatro semanas, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en ningún otro momento del seguimiento, incluido el tiempo de seguimiento más prolongado. (ocho semanas). Además, la diferencia en la agudeza visual entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa en ningún punto de tiempo de seguimiento.

La seguridad de la acupuntura no se examinó en este ensayo. Wong *et al*., observaron aumento de la agudeza visual pero no significativo cambio de la PIO en pacientes con glaucoma. Sold-Darseff y Leydhecker trataron 18 pacientes con glaucoma y no encontraron alteraciones significativas de la PIO.

La mayoría, si no todos, de los estudios, no incluyó grupo de control ni acupuntura comparada con aplicación de agujas falsas. Además, generalmente se incluyeron diferentes tipos de glaucoma y los pacientes frecuentemente recibían tratamiento médico con múltiples gotas tópicas o inhibidores sistémicos de la anhidrasa carbónica.

Las investigaciones realizadas en animales para investigar los efectos de la acupuntura en la PIO han sido más consistentes. En un modelo de glaucoma en conejo, se evaluaron los efectos de la electroacupuntura utilizando dos agujas de acupuntura colocadas cerca del nervio ciático.

Chu *et al*. reportaron una reducción de la PIO hasta nueve horas después de la estimulación. Se registró una reducción simultánea de la presión sanguínea, el flujo del acuoso y los niveles acuosos de catecolamina (norepinefrina y dopamina) durante el período temprano de electroacupuntura inducida por hipotensión, pero la reducción sostenida de la PIO parece estar asociada con un aumento de los niveles de endorfina en el humor acuoso.

Además, el antagonista del receptor opioide, la naloxona, inhibió la reducción de la PIO asociada con la electroacupuntura. La hipotensión ocular inducida por electroacupuntura se redujo marcadamente en los ojos con denervación simpática. La PIO en perros que recibieron tratamiento en tres puntos de acupuntura fue aproximadamente 10% más bajo que en perros control. Ralston *et al*. Observaron la reducción de la PIO después de la acupuntura en glaucoma inducido experimentalmente en perros.

CAMPO VISUAL

En un estudio para determinar los efectos de la acupuntura contralateral sobre la función cerebral usando el mapeo de punto ciego, 40 voluntarios sanos en quienes el punto ciego del lado derecho era más grande que el izquierdo se asignaron aleatoriamente a un punto de tratamiento de electroacupuntura aplicado a un punto en el derecho o el lado izquierdo del cuerpo. Elecroacumpuntura hacia el lado contralateral disminuyó el tamaño del punto ciego en la perimetría, mientras que el lado ipsilateral aumentó el tamaño de la mancha ciega. Los autores sugirieron que el electroacupuntura del lado contralateral tiene un mejor efecto sobre la función cerebral.

FLUJO SANGUÍNEO

En la medicina tradicional china, LR3 (Taichong, ubicado en el pie, 1.5-2 unidades por encima de la red entre el primer y el segundo dedo del pie [24]) es un punto de acupuntura en el meridiano del hígado, que tiene las funciones de "calmar el hígado", "Regular la sangre" y "abrirse a los ojos". Por lo tanto, la hipótesis es que la acupuntura LR3 afectaría la hemodinámica en las arterias periféricas y retrobulbar.

El flujo sanguíneo coriorretinal medido con el medidor de flujo Retinal Heidelberg mostró un aumento

significativo durante la acupuntura de punto único entre el pulgar y el índice en voluntarios jóvenes sanos. Los sujetos experimentados mostraron mayores cambios que los inexpertos. La estimulación de puntos de acupuntura específicos produjo efectos específicos sobre el flujo sanguíneo en las áreas adyacentes al cerebro y al ojo. La velocidad de flujo sanguíneo en la arteria supratroclear en pacientes con enfermedades oculares se vio aumentada por tratamiento de acupuntura a puntos de acupuntura específicos del ojo, mientras que no se evidenció un aumento significativo de la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media.

Por otro lado, la estimulación de los puntos de acupuntura que se cree que aumentan la circulación craneal, aumentando significativamente la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media, pero no afectando la arteria supratroclear.

Otro estudio, la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria oftálmica en voluntarios sanos aumentó durante la acupuntura. Aumentó el flujo sanguíneo de la arteria retiniana central asociado con el tratamiento con uno de los tres puntos de acupuntura a lo largo del meridiano GR estudiados con imágenes Doppler Color, y el tratamiento con acupuntura de un punto de acupuntura no meridiano no se asoció con cambio en el flujo de sangre en la retina. La estimulación en LR3 produciría una disminución significativa de la resistencia vascular de la arteria ciliares posterior corta. Además, la acupuntura en puntos de acupuntura previamente determinados en pacientes con glaucoma de ángulo abierto condujo a una reducción significativa en la resistencia vascular de la arteria central de la retina y la arteria ciliares posterior corta. Por lo que un estudio con ecodoppler sugieren que la acupuntura puede afectar el flujo sanguíneo de las arterias retrobulbares, y las imágenes de eco doppler podrían ser útiles para evaluar los cambios hemodinámicos mediante la acupuntura.

ERG MULTIFOCAL (mfERG)

En un modelo de glaucoma de rata, Chan *et al*. encontraron que el tratamiento de electroacupuntura de 2 Hz pero no de 100 Hz conservaba las características de la forma de onda de ERGmf. El mismo grupo había demostrado que el tratamiento con electroacupuntura de 2 Hz inhibe la expresión de óxido nítrico sintasa-2 (NOS-2), que puede tener un papel en el daño del glaucoma.

POTENCIAL VISUAL EVOCADO (PEV)

Sagara *et al*., analizaron 19 sujetos sanos (38 ojos) y encontraron que en aquellos con retrasos en las latencias P100 ≥ 101,7 mseg (promedio total del grupo), la estimulación con acupuntura contribuyó a una reversión del patrón del PEV acortando la latencia P100 més cerca del promedio.

FACTOR DE CRECIMIENTO RETINAL

Al aplicar tratamiento de electroacupuntura de baja frecuencia a ratas, el *Royal College of Surgeons* (RCS) (un modelo de rata retinitis pigmentosa heredada) durante una etapa crítica del desarrollo de la degeneración de células retinianas se asoció con un aumento del factor de crecimiento del nervio retiniano (NGF), del factor nervioso derivado del cerebro (BDNF) y la expresión del receptor de alta afinidad NGF (TrkA) en comparación con los controles. El tratamiento también se asoció con un aumento del grosor de la capa nuclear externa y vascularización potenciada.

CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA (RGC)

En conejos sometidos a perfusión a alta presión de la cámara anterior aumentando la PIO a 30 mmHg y 50 mmHg, los que recibieron tratamientos tuvieron RGC más intactas en comparación con aquellos sin tratamiento.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El término acupuntura abarca una variedad de técnicas de estimulación, que incluyen diferentes tipos de agujas de acupuntura utilizadas, estimulación eléctrica o láser con o sin acupuntura con aguja, aplicación de moxibustión con acupuntura y acu-

presión sin punción. Además, de diferentes puntos de acupuntura o grupos de puntos, diferente intensidad, duración y la frecuencia o tasa de repetición de la estimulación.

Los puntos de acupuntura elegidos para estudiar el efecto sobre el glaucoma se basaron generalmente en la experiencia clínica y la teoría tradicional de la medicina china. La medicina tradicional china ve las enfermedades como un desequilibrio de dos fuerzas opuestas, Yin y yang. Por lo tanto, la selección de los puntos se basó en la tradicional manera de usar puntos para los síntomas y se aplicó a esta enfermedad.

Clínicamente, el número de puntos principales o puntos suplementarios que se utilizarán para tratar una enfermedad o síntoma en particular no es fijo y puede variar durante el curso del tratamiento de acupuntura en función de la respuesta del paciente. Por ejemplo, es costumbre usar los puntos principales tradicionales específicos del ojo inicialmente y a juzgar por la respuesta, recurrir a puntos suplementarios cuando sea necesario. Esta heterogeneidad clínica hace que las comparaciones o análisis sobre estudios sobre acupuntura sean difíciles. Por ejemplo, el número de puntos de acupuntura estudiados puede variar de uno a más de 20 entre diferentes estudios.

La mayoría de los estudios de los efectos de la acupuntura en el glaucoma son series de casos que no incluyen grupo de comparación o grupo de control. Un grupo comparativo con otro tratamiento puede proporcionar una diferenciación válida a la exposición al tratamiento de acupuntura, pero los posibles efectos placebo asociados con el tratamiento de acupuntura no se pueden controlar.

Algunos estudios de acupuntura sobre otras enfermedades incluyen un grupo de control que usa una simulación de acupuntura. Sin embargo, la acupuntura simulada no se puede considerar como un placebo no inerte y puede provocar una respuesta fisiológica. Se puede argumentar que los efectos de la acupuntura pueden no depender de puntos específicos, ubicación o técnicas.

IMPLICANCIAS

La acupuntura, que se originó en China hace más de 2000 años, es uno de los procedimientos médicos más antiguos del mundo. En las últimas dos décadas, la acupuntura ha crecido en popularidad en los Estados Unidos y en otros países occidentales. Según la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud de 2002, 8.2 millones de adultos estadounidenses habían usado acupuntura, y 2.1 millones lo habían usado durante el año anterior.

De acuerdo con esta tendencia, algunos pacientes con glaucoma pueden buscar la acupuntura como un suplemento o una alternativa a su tratamiento tradicional del glaucoma. Un estudio transversal entre la población de Estados Unidos. En 1998 indicó que la prevalencia del uso de la acupuntura entre las personas que informaron el uso de medicamentos complementarios para el glaucoma fue del 1,8% (1/54).

En este momento, es imposible sacar conclusiones confiables de los datos disponibles para apoyar el uso de la acupuntura para el tratamiento del glaucoma. Debido a consideraciones éticas, es poco probable que los ensayos clínicos aleatorizados comparan la acupuntura sola con el tratamiento estándar de glaucoma o el placebo. Sin embargo, ensayos en los que la acupuntura en combinación con otro tratamiento de glaucoma es comparada con otro tratamiento de glaucoma solo podría ser de interés.

Debido a que la mayoría de los pacientes con glaucoma actualmente atendidos por oftalmólogos no usan terapia no tradicional, las decisiones de la práctica clínica deberán basarse en los juicios de los médicos y las preferencias del paciente, dada esta falta de datos en la literatura. Sería valioso que los investigadores experimentados y los médicos se pongan de acuerdo en ciertos estándares básicos

de administración de acupuntura en estudios clínicos.

Adecuados datos clínicos, agudeza visual, sensibilidad de contraste, cambios de campo visual, análisis de la capa de fibra nerviosa retiniana y del nervio óptico, flujo sanguíneo ocular, electroretinografía patrón (PERG), ERMmf, PVE, PVE mutifocal (mfVEP), calidad de vida relacionada con la visión y resultados económicos podría ayudar en la evaluación de la y la seguridad de la acupuntura de manera apropiada.

EJERCICIO

El glaucoma es una enfermedad del nervio óptico, con pérdida progresiva e irreversible de fibras ópticas. Los factores de riesgo para el glaucoma incluyen presión intraocular (PIO), edad, raza, antecedentes familiares, error refractivo y factores vasculares.

El ejercicio tiene efectos tanto a corto como a largo plazo sobre la PIO y sobre los factores vasculares, como el flujo sanguíneo ocular (FSO). El ejercicio puede, por lo tanto, influir en la patogenia y / o progresión del glaucoma.

Efectos potencialmente beneficiosos del ejercicio en pacientes con glaucoma:

- Efecto de descenso de Presión intraocular:
- El ejercicio isométrico se define como el trabajo realizado por un músculo sin cambios en la longitud de ese músculo. En general, el ejercicio isométrico agudo produce una reducción de la PIO aguda pero transitoria que se correlaciona con hiperventilación e hipocapnia.
- El ejercicio dinámico (isokinético) se define como el trabajo realizado por un músculo con un cambio en la longitud de ese músculo. Caminar y nadar son ejemplos de ejercicio dinámico. El ejercicio dinámico agudo produce una disminución de la PIO aguda pero transitoria en el período posterior al ejercicio.
- La magnitud de la reducción de la PIO puede ser de hasta 12.86 mmHg en pacientes con glaucoma.
- La disminución de la PIO inducida por el ejercicio dinámico parece correlacionarse con la intensidad del esfuerzo y es más pronunciada en los pacientes con glaucoma que en los normales. No tiene una relación significativa con la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la hipocapnia.
- El efecto de disminución de PIO parece ser aditivo para el efecto de los medicamentos para el glaucoma.
- No hay una diferencia significativa en la disminución de la PIO entre los ejercicios aeróbicos y anaeróbicos.
- El ejercicio dinámico produce una mayor reducción de la PIO que el ejercicio isométrico, pero de menor duración.

Los mecanismos subyacentes a la reducción de la PIO inducida por el ejercicio no están bien delineados. Se han propuesto tres mecanismos: deshidratación osmótica del globo ocular, producción acuosa reducida debido a una ultrafiltración reducida y un reflejo hipotalámico.

Las reducciones de la PIO inducidas por el ejercicio fueron todas de corta duración y su relevancia en el tratamiento a largo plazo del glaucoma crónico es incierta. El ejercicio regular a largo plazo se asocia con una mejoría general en el estado físico. La aptitud física parece estar asociada con una PIO basal más baja, pero disminuye la respuesta aguda de disminución de la PIO al ejercicio.

Al finalizar el régimen de ejercicio, los valores vuelven a los niveles previos al entrenamiento en 3 semanas. Tal reducción sostenida de la PIO asociada con el ejercicio regular y una mejor aptitud física puede ser más relevante para detener la progresión del glaucoma, pero se necesitan estudios controlados para confirmar dichos beneficios terapéuticos potenciales.

Efecto del ejercicio en el flujo sanguíneo ocular

El flujo sanguíneo ocular reducido (FSO) es un factor de riesgo potencial para el glaucoma. En sujetos sanos, el FSO no se modifica durante el ejercicio debido al autoreguimiento vascular. Esta autorregulación falla a presiones de perfusión ocular superiores al 67% por encima del valor basal. La relevancia de estos hallazgos para la patogenia y la progresión del glaucoma es incierta.

- El efecto del ejercicio en el FSO en pacientes con glaucoma no ha sido estudiado.
- Posibles efectos nocivos del ejercicio en pacientes con glaucoma
- Ciertos ejercicios isométricos, como el levantamiento de pesas y el ejercicio en el máximo esfuerzo, puede paradójicamente aumentar la PIO, y el aumento puede ser aún más significativo cuando los sujetos contienen la respiración.
- La presión intracraneal elevada puede contribuir a el aumento la PIO.
- El ejercicio también puede provocar un aumento de PIO en pacientes con glaucoma pigmentario. En estos pacientes, el efecto potencialmente nocivo del ejercicio en PIO debe sopesarse cuidadosamente contra los efectos beneficiosos del ejercicio en la salud general.
- Los adultos jóvenes con glaucoma avanzado a veces pueden experimentar una pérdida de visión temporal durante el ejercicio vigoroso. Esto fue atribuido a un fenómeno de "robo vascular". La relevancia de este fenómeno para la progresión del glaucoma es incierta.

CONCLUSIONES

En general, el ejercicio agudo resulta en una reducción aguda pero transitoria de PIO en el período posterior al ejercicio. La aptitud física secundaria a un régimen de ejercicio regular a largo plazo se asocia con una PIO más baja a largo plazo. Ciertos tipos de ejercicios, por ej. levantamiento de pesas, puede aumentar la PIO. Ciertos subtipos de glaucoma, el glaucoma pigmentario, pueden tener un aumento de la PIO después del ejercicio.

Sin embargo, sigue siendo incierto si tales cambios de la PIO inducidos por el ejercicio se correlacionan con la patogénesis y/o progresión del glaucoma. Teniendo también en cuenta los efectos benéficos del ejercicio en la salud y bienestar en general, se cree que los pacientes glaucomatosos deben ser alentados a realizar ejercicios aeróbicos regularmente.

Bibliografía

Weinreb RB and Liebmann J. Medical Treatment of Glaucoma. The 7th Consensus Report of the World Glaucoma Association. 2010. Kugler Publications, Amsterdam, The Netherlands.

Jiang Cheng et al: An evidence-based update on the pharmacological activities and possible molecular targets of *Lycium barbarum* polysaccharides Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 33–78.

Chitu Iulia et al: Citicoline – a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease Rom J Ophthalmol. 2017 Jul-Sep; 61(3): 152–158.

Law SK, Li T. Acupuncture for glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD006030.

Yeh Tsui-Yun, Lin Jen-Chien, Liu Chi-Feng Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation through acu- points of Pucan (BL 61) and Shenmai (BL 62) on intraocular pressure in patients with glaucoma: a randomized controlled trial J Tradit Chin Med 2016 February 15; 36(1): 51-56.

Rajul S Parikh and Shefali R Parikh Alternative therapy in glaucoma management: Is there any role? Indian J Ophthalmol. 2011 Jan; 59(Suppl1): S158–S160.

Shin Takayama et al: Evaluation of the Effects of Acupuncture on Blood Flow in Humans with Ultrasound Color Doppler Imaging. Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2012, Article, 8 pages.

Seong Hee Shim et al: Ginkgo biloba Extract and Bilberry Anthocyanins Improve Visual Function in Patients with Normal Tension Glaucoma J Med Food 15 (9) 2012, 818–823.

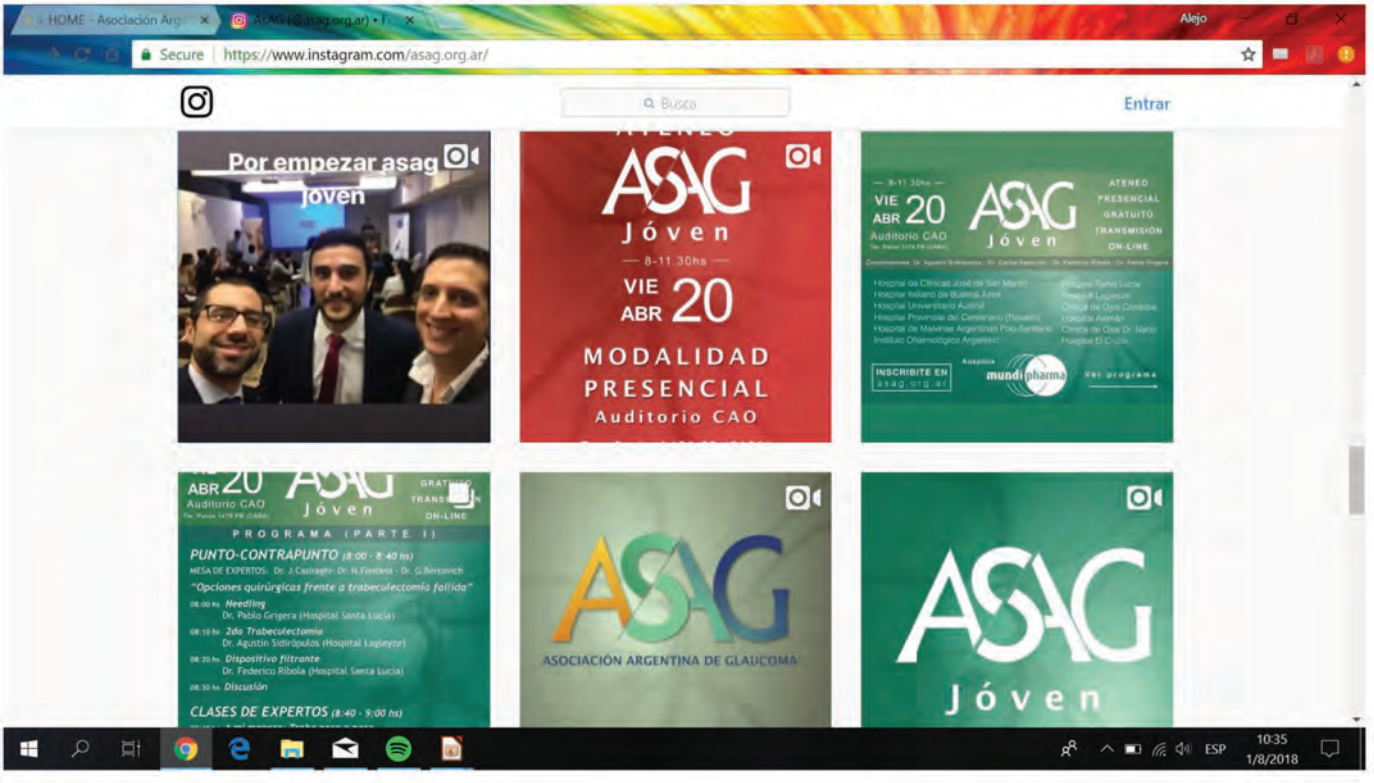
Bhartiya S, Ichhpujani P. Complementary and Alternate Management of Glaucoma: The Verdict so Far. J Curr Glaucoma Pract 2014;8(2):54-57.

Dario Rusciano et al: Neuroprotection in Glaucoma: Old and New Promising Treatments Advances in Pharmacological Sciences Volume 2017, Article 19 pages https://doi.org/10.1155/2017/4320408.

Vincenzo Parisi, MD, et al. Effects of Coenzyme Q10 in Conjunction With Vitamin E on Retinal-evoked and Cortical-evoked Responses in Patients With Open-angle Glaucoma J Glaucoma 2014;23:391–404.

se comunica

www.asag.org.ar



mundipharma