

GLAUCOMA

3. Tipos clínicos de glaucoma

3.14

Glaucoma iatrogénico

Pedro Corsino Fernández-Vila



La administración, sistémica o directamente en los ojos, de múltiples medicamentos, puede causar un glaucoma iatrogénico. La mayoría de los casos son secundarios al uso de glucocorticoides (GC).

GLAUCOMA INDUCIDO POR CORTICOIDES (GIC)

La administración de GC puede originar un aumento de la presión intraocular (PIO). Si la elevación de la PIO es de suficiente magnitud y no se instaura el correspondiente tratamiento, se puede desarrollar un glaucoma, denominado glaucoma inducido por corticoides (GIC).

Las acciones clínicas y celulares de los GC están mediadas por el receptor de glucocorticoides $GR\alpha$. $GR\alpha$ induce o reprime la transcripción de genes diana que pueden suponer hasta el 10-20% del genoma humano. El receptor $GR\beta$ es una variante del mismo receptor, que no se une a ligandos GC y no activa genes de respuesta a GC. Los GC inducen otros muchos genes, entre ellos varios relacionados con la matriz extracelular. No hay evidencia clara de que el gen y proteína de miocilina (MYOC) participen en la patogenia de la HTO o del GIC.

Los GC actúan aumentando la resistencia al flujo de salida del humor acuoso (HA), de una manera similar al proceso que se produce en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). En un estudio morfológico realizado en el segmento anterior de ojos humanos de donante, los ojos hipertensos tratados con dexametasona presentaban haces trabeculares engrosados, espacios intertrabeculares disminuidos, tejido yuxtacanalicular engrosado, células de la MT activadas, y mayores cantidades de material extracelular amorfogranular, especialmente en el tejido yuxtacanalicular y por debajo del endotelio del canal de Schlemm.

La evidencia sugiere que los GC alteran el «turnover», la renovación, de proteínas en la TM de modo que el aumento de la resistencia al flujo de salida está mediada tanto por un aumento del depósito de proteínas de la matriz extracelular (MEC) como por la disfunción de la MT secundaria a la migración de las células de la MT, fagocitosis, retracción y contractilidad. La señalización $TGF\beta 2$ juega un papel central en estos procesos. Los cambios inducidos por los GC se observan también a nivel de la pared interna del canal de Schlemm, específicamente en la región subendotelial donde se deposita un material fibrilar fino.

Un 61-63% de la población normal no responden a los GC, con aumentos de la PIO inferiores a 5 mm Hg, un 33% presenta una respuesta moderada con un aumento de la PIO de entre 6 a 15 mm Hg, y un 4 a 6% tiene una sensibilidad alta con un aumento de la PIO superior a 15 mm Hg. En clínica, se considera que un individuo es «respondedor» cuando el aumento de la PIO sobre el valor inicial es superior a 10 mm Hg y tiene significación clínica. La PIO aumenta durante un período de 3 a 6 semanas desde el inicio de la administración de las gotas y vuelve generalmente a valores normales dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento, si no hay cambios irreversibles en la malla trabecular (TM).

No se conoce por qué hay diferencias individuales en el riesgo de aumento de la PIO inducido por corticoides y, en último término de GIC. Tampoco está claro por qué hay una mayor prevalencia de respuesta positiva a los corticoides en los pacientes con glaucoma.

Una posible razón es la diferente expresión de las 2 isoformas del receptor GR, GR α y GR β . La isoforma GR β antagoniza, por diferentes mecanismos, la activación de genes sensibles inducida por GR α . Los niveles de GR β son más bajos en las células de la MT de los ojos con glaucoma. Una menor expresión de GR β hace a las células de la MT más susceptibles tanto al cortisol endógeno como a los GC exógenos y puede contribuir a la alteración de su función fagocítica, que a su vez conduce al aumento de la resistencia al flujo de salida.

El riesgo de aumento de la PIO por GC es mayor en personas con antecedentes familiares de glaucoma, una edad inferior a 6 años o avanzada, las enfermedades del tejido conectivo, la diabetes mellitus tipo I y la miopía.

No se conoce la prevalencia del GC entre todas las formas de glaucoma secundario. En niños, el aumento de la PIO y consiguiente posible daño glaucomatoso puede tener un inicio más precoz, presentar un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico y progresar más rápidamente. La razón es multifactorial, aunque se considera que el principal factor es la inmadurez estructural y funcional de la MT.

La administración exógena de GC por vía tópica, intraocular, periocular, oral, intravenosa, por inhalación, nasal y transcutáneo puede causar HTO o glaucoma (tabla 1). El aumento de la PIO es en parte dependiente de la formulación. Los acetatos, como el acetato de dexametasona 0,1%, son lipofílicos y tienden a penetrar mejor en la córnea que otros derivados como los fosfatos que son hidrófilicos.

La HTO o el glaucoma inducido por GC son mucho más frecuentes tras la administración tópica que sistémica. La vía tópica es responsable de tres cuartas partes de todos los casos de glaucoma. Los GC más antiguos como la dexametasona, prednisolona, betametasona, clobetasona y fluorometolona causan un mayor aumento de la PIO en comparación con los nuevos GC como loteprednol, difluprednato o rimexolona (tabla 1). El aumento de la PIO puede oscilar entre 6 y 22 mm Hg, siendo diez veces más frecuente en pacientes que toman dexametasona que en pacientes tratados con fluorometolona. Por otra parte, el loteprednol, un nuevo GC con mejor perfil de seguridad, solo induce un aumento de la PIO clínicamente significativo en un 1,7-2,1% de pacientes.

La vía intraocular implica generalmente la administración intravítrea (ITV) de GC y se puede realizar por inyección directa o por medio de implantes de dispositivos de liberación sostenida, biodegradables o no biodegradables. Actualmente, los tres GC utilizados para la terapia con esteroides intraoculares son I, triamcinolona (TA), la fluocinolona (FA) y la dexametasona (DEX). Entre ellos, el riesgo de HTO o glaucoma parece ser mayor para la FA, menor para TA y el más bajo para la DEX.

Los GC más utilizados en inyecciones IVT son DEX (0,4 o 0,8 mg) y TA (4 mg). Aunque la dosis del fármaco es diferente y los resultados no son comparables, la inyección de 4 mg-TA originó HTO en un 32,1% de los pacientes, versus un 16,7% después de

la inyección de 0,8 mg de DEX. Generalmente, tras la inyección de TA la PIO alcanza valores máximos en 2-16 semanas, permanece elevada durante 1-9 meses y vuelve a los valores previos al tratamiento en un rango de 4 a 9 meses. Recientemente, algunos estudios confirman que el uso de una dosis menor de TA (2 mg) es tan eficaz como la dosis de 4 mg, pero induce HTO en un porcentaje de casos significativamente menor (13,2%). DEX causa un aumento más precoz de la PIO (1 día), pero tiende a regresar más rápido (un mes).

Los dos implantes de liberación sostenida disponibles comercialmente son la FA y DEX; FA no es biodegradable y debe ser extraído quirúrgicamente, mientras que DEX es biodegradable. Varios estudios han demostrado que la FA aumenta significativamente el riesgo de HTO o glaucoma, pero la frecuencia reportada es muy diferente; entre un 11% (0.2 µg/d) en un contexto de práctica clínica, un 37% (0.2 µg/d) en ensayos clínicos, hasta un 79% (2,1 mg) en pacientes con uveítis. Después del implante de FA, el aumento de la PIO se produce generalmente en 2-4 semanas, alcanza un máximo a las 24-28 semanas y vuelve a los valores basales entre 9-12 meses. La mayor parte de los pacientes a los que se realiza un implante de FA requiere tratamiento hipotensor ocular (74,8%) y una tercera parte (36,6%), cirugía filtrante. El uso de implantes de liberación sostenida DEX (0.7) son, en general, mejor tolerados que los de FA porque el aumento de la PIO suele ser transitorio y bien controlado con fármacos.

Los GC inyectados en el espacio periocular, pueden entrar en el ojo a través de la película lagrimal, la córnea o a través de la esclera. La inyección subtenoniana, una de las más utilizadas, se asocia con un mayor riesgo de aumento de la PIO o GIC.

El riesgo de HTO o GIC en pacientes que reciben tratamiento con GC sistémicos a largo plazo está bien establecido. En general, este riesgo es menor en comparación las vías de administración tópica, intraocular y periocular. Sin embargo, la PIO puede aumentar meses o años después del inicio del tratamiento. En el Reino Unido, aproximadamente el 1% de la población adulta está en tratamiento con GC orales. En un estudio reciente realizado en población canadiense, se encontró que el 19% de los pacientes con glaucoma tomó esteroides orales y que los pacientes glaucomatosos tratados con esteroides sistémicos tenían más probabilidades de tener un daño avanzado del campo visual. En pacientes sometidos a trasplante renal, el uso a largo plazo de GC orales (prednisolona) induce HTO en el 4,9% al 10% de los casos. El riesgo de HTO está relacionado con la dosis, con un aumento de 1,4 mm Hg en la PIO media por cada 10 mg de aumento en la dosis diaria media de prednisona. Hay una relación significativa entre la duración del tratamiento y el riesgo de HTO o GIC.

En un estudio realizado en pacientes con esclerosis múltiple, la inyección intravenosa de pulsos de 1 g de metilprednisolona durante 5 días causó un leve aumento de la PIO. El efecto hipertensivo persistió durante el primer mes, con una disminución gradual en el segundo y tercer mes.

Muchos pacientes con dermatitis atópica necesitan tratamiento tópico frecuente con GC en forma de ungüentos o cremas. Si las lesiones se localizan en la región periorbitaria y los párpados, el riesgo de HTO o GIC aumenta significativamente.

La administración prolongada y regular de altas dosis de GC por inhalación durante al menos 3 meses se asocia con un mayor riesgo de glaucoma. La mayor prevalencia de GIC (42,85%) se observó en pacientes que recibieron dosis altas de propionato de fluticasona durante más de 1 año.

El exceso de producción endógena de GC rara vez causa HTO. Se ha reportado una PIO alta en pacientes con síndrome de Cushing secundario a carcinoma suprarrenal, adenoma suprarrenal o hiperplasia suprarrenal, con normalización de la PIO después de la extirpación quirúrgica de la lesión suprarrenal.

El GIC no tiene características clínicas que lo distinguan del GPAA, a excepción de un nivel de PIO que puede ser significativamente más alto, lo que puede provocar un mayor y más rápido deterioro del CV.

El tratamiento farmacológico o quirúrgico del GIC es prácticamente idéntico al del GPAA.

GLAUCOMA IATROGÉNICO SECUNDARIO A OTROS FÁRMACOS

La mayoría de los medicamentos contraindicados por riesgo de glaucoma causan un glaucoma por cierre angular (GCA) en individuos que tienen un ángulo iridocorneal estrecho, que en su gran mayoría desconocen y que es evitable. La realización de una iridotomía periférica profiláctica, en individuos de alto riesgo, puede proteger frente al glaucoma inducido por fármacos.

Los mecanismos patogénicos pueden ser diferentes y complementarios **1)** la dilatación pupilar originada por estos medicamentos puede desencadenar, en pacientes predispuestos y con rasgos biométricos característicos (longitud axial corta y cámara anterior estrecha), un glaucoma por cierre angular agudo (GCAA), por un mecanismo de bloqueo pupilar, **2)** la expansión del volumen coroideo contribuye al cierre angular, por un leve desplazamiento hacia delante del cristalino y posterior estrechamiento y aumento de la resistencia en la cámara posterior (espacio iridocristaliniano) y **3)** el engrosamiento y movimiento hacia adelante del cristalino, la rotación del cuerpo ciliar y el desprendimiento coroideo pueden causar GCA sin bloqueo pupilar en pacientes con ángulo iridocorneal estrecho o abierto. Este proceso parece ser una reacción idiosincrásica a algunos medicamentos sistémicos.

A pesar de que el GCA agudo (GCAA) inducido por fármacos es relativamente poco común, es una reacción adversa grave que, si no es diagnosticado de forma precoz, puede causar una morbilidad severa e incluso una pérdida visual permanente. De entre ellos, hacemos especial mención al glaucoma secundario a la administración de fármacos midriáticos y a las sulfonamidas, en particular el topiramato, por su mayor incidencia y particular mecanismo de acción.

Los fármacos anticolinérgicos/ciclopléjicos tópicos usados rutinariamente con objeto de dilatar la pupila y facilitar la exploración del fondo de ojo deben ser utilizados con precaución en pacientes susceptibles. Se ha demostrado que, tras la dilatación pupilar, el

volumen del iris aumenta en ojos con ángulo estrecho incluso en aquellos con iridotomía permeable, lo que aumenta la posibilidad de GCA.

Las sulfonamidas inducen GCA sin bloqueo pupilar. El mecanismo parece ser debido al engrosamiento del cristalino, edema de retina, desprendimiento de coroides y aplastamiento de la cámara anterior asociada con PIO elevada. El aumento del grosor anteroposterior del cristalino puede deberse a la relajación zonular secundaria al edema del cuerpo ciliar y ha sido confirmado por ecografía A. Además, puede producirse una rotación anterior del cuerpo ciliar, y una expansión coroidea secundaria a la acumulación de líquido seroso en el espacio extravascular coroideo.

El topiramato es un medicamento antiepiléptico, que también se utiliza en el tratamiento de la migraña, la depresión y el dolor neuropático, utilizándose también fuera de indicación como medicamento para bajar de peso. El GCA se produce en las 2 primeras semanas después de iniciar el tratamiento con topiramato y casi todos los casos son bilaterales. El uso a corto plazo de topiramato no induce un estrechamiento asintomático del ángulo, por lo que parece que el GCA inducido por topiramato es un fenómeno de todo o nada. El síntoma de presentación más prevalente es la visión borrosa debido a la miopía, llegando a producirse hasta 6 a 8.5 dioptrías en cuestión de horas después de su administración; sin embargo, una vez que se suspende el medicamento puede tardarse varias semanas hasta su resolución definitiva. Su tratamiento requiere la suspensión del medicamento. La administración de corticoides tópicos, ciclopléjicos e inhibidores de la secreción del humor acuoso suele ser eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Nuyen B, Weinreb RN, Robbins SL Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *J AAPOS*. 2017 feb; 21(1):1-6.
- Yang MC, Lin KY et al.: Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review. *Curr Glaucoma Pract*. 2019 Sep-Dec; 13(3):104-109.
- Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al.: Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. 2020 jul-Aug; 65(4):458-472.