

## GLAUCOMA

### 4. Tratamiento médico del glaucoma

#### 4.4

## Algoritmo de tratamiento médico

Francisco J Muñoz Negrete, Laura Díez Álvarez,  
Laia Jaumendreu Urquijo, Gema Rebolleda Fernández

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE OFTALMOLOGÍA

## PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO MÉDICO

La finalidad del tratamiento del glaucoma es preservar la visión con el menor impacto a la calidad de vida del paciente, teniendo en cuenta las posibilidades del sistema de salud. En la actualidad el único abordaje con eficacia probada para preservar la visión en el glaucoma es la reducción de la presión ocular (PIO). En la elección del tratamiento hemos de considerar la eficacia, los efectos adversos locales y sistémicos y las características particulares de cada paciente.

### PIO OBJETIVO

Tras el clásico estudio de Lydhecker se estableció el concepto de PIO estadísticamente elevada, como la suma de la PIO media y dos desviaciones estándar, que se correspondía con cifras iguales o superiores a 21 mmHg. Dado que hay pacientes glaucomatosos con cifras menores de 21 mmHg y pacientes con cifras mayores que nunca desarrollan glaucoma, se tiende a hablar más del concepto de «PIO objetivo» individualizada para cada paciente y ojo, concepto dinámico que puede tener que modificarse a lo largo del tiempo según la evolución en cada caso. Existen múltiples definiciones de PIO Objetivo. La Sociedad Europea de Glaucoma (EGS) (1) la define como: «el valor máximo de un rango de PIO estimado compatible con una tasa de progresión suficientemente lenta para mantener una función visual-calidad de vida adecuada durante el tiempo de vida esperado para el paciente». La Academia Americana de Oftalmología (AAO) (2) la define como el rango de PIO adecuado para detener la progresión de la enfermedad. Unificando estas definiciones de estas dos sociedades y de la Asociación Mundial de Glaucoma (WGA) (3) podríamos decir que PIO objetivo es aquella que previene la progresión del glaucoma sin comprometer la calidad de vida del paciente.

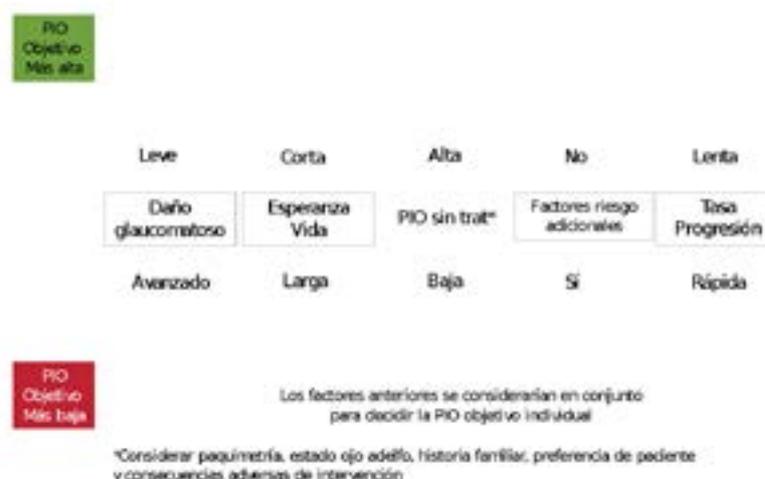
A pesar de que es una herramienta útil para el manejo de pacientes con glaucoma y estar respaldada y recomendada por las principales sociedades científicas, no existe consenso sobre cuál es la mejor manera de determinarla de una manera objetiva.

Se recomienda establecerla al inicio de tratamiento y reevaluarla en cada visita en función de la evolución de la enfermedad y el cambio de condiciones oculares o sistémicas del paciente.

#### 4.4. Algoritmo de tratamiento médico

Francisco J Muñoz Negrete, Laura Díez Álvarez, Laia Jaumendreu Urquijo, Gema Rebolleda Fernández

Factores para establecer PIO objetivo (fig. 1):



**Figura 1:** Factores a considerar para establecer la PIO objetivo (traducido de las 5ª guías de la Sociedad Europea de Glaucoma, 2020).

- *Estadio de Glaucoma:* A mayor daño PIO objetivo más baja.
- *Esperanza de vida:* Una esperanza de vida corta puede permitir establecer una PIO objetivo más elevada, pero hay que tener en cuenta que la tasa de progresión aumenta con la edad, por lo que se debe llegar a un equilibrio. A la inversa, pacientes más jóvenes tienen tasas de progresión más lentas, pero esperanza de vida más larga.
- *PIO basal sin tratamiento:* Cuanto más baja es la PIO sin tratamiento a la que se produjo el daño, será preciso una PIO objetivo más baja.
- *Factores de riesgo adicionales,* como *pseudoexfoliación* pueden requerir PIO objetivo más baja.
- *Tasa de progresión:* Si es rápida obligará a reducir la PIO objetivo.
- *Paquimetría:* Dado que las corneas delgadas son un factor de riesgo independiente de progresión, deberíamos establecer una PIO objetivo más baja.
- *Otros factores:* Un ojo único nos inclinaría hacia una PIO objetivo más baja.

Se han propuesto muchas formas de cálculo PIO objetivo, pero ninguna suficientemente validada o «correcta», tal y como se refleja en el documento de consenso de la WGA (3.) Las recomendaciones en este sentido están basadas en los datos obtenidos a partir de los grandes estudios multicéntricos que, aunque no estaban diseñados específicamente para este fin, han aportado evidencias al respecto. La reducción en porcentajes respecto a una PIO basal y valores absolutos umbrales son las formas más utilizadas en la práctica clínica puesto que son las más sencillas e intuitivas de aplicar. Dados los posibles errores y fluctuaciones normales entre exploraciones resulta más lógico hablar de rango de PIO objetivo y no de un valor absoluto fijo.

Existen también fórmulas de cálculo que determinan la PIO objetivo teniendo en cuenta varias características clínicas del paciente, pero resultan más arduas a la hora de su aplicación práctica.

La AAO (2) de una manera general recomienda una reducción de 25% respecto a la PIO basal, especificando que esta reducción debe ser algo mayor en determinadas situaciones (daño severo del nervio óptico al inicio, tasa de progresión rápida u otros factores de riesgo). La EGS (1) poniendo siempre énfasis en la individualización de ésta según los factores comentados anteriormente y una continua reevaluación, recomienda una PIO objetivo diferente según el estadio de la enfermedad: en el glaucoma leve entre 18-20 mmHg con una reducción de al menos 20% respecto a la basal, en el glaucoma moderado, entre 15-17 mmHg con una reducción de al menos 30% respecto a la basal y presiones más bajas en glaucoma más avanzados poniendo como ejemplo entre 10-12 mmHg sin especificar un porcentaje de reducción concreto. También basada en los grandes estudios multicéntricos la guía Canadiense (4) propone para los casos de Glaucoma avanzado una PIO objetivo menor de 15 mmHg con una reducción de al menos 30%. Del AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) (5) se extrae la recomendación de que en glaucomas avanzados la reducción debería ser alrededor del 50%, intentando conseguir cifras menores de 14 mm Hg y evitando picos hipertensivos mayores o iguales que 18 mm Hg.

En pacientes con glaucoma normotensivo el «Collaborative Normal-Tension Glaucoma Group» demostró que una reducción de al menos 30% de PIO reducía el riesgo de progresión por tres en estos pacientes, por lo que sería un punto de partida razonable en este grupo de pacientes (6).

En cuanto a los pacientes con hipertensión ocular (HTO), el OHTS (Ocular Hipertensión Treatment Study) (7) demostró que casi un 10% de pacientes no tratados desarrollan glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en 5 años. La tasa de conversión fue mayor en pacientes con determinados factores de riesgo (mayor edad, PIO más alta, excavación papilar mayor y espesor corneal central menor) por lo que su presencia haría más aconsejable el tratamiento. Así mismo, se observó que una reducción del 20% a pesar de tener un efecto protector fue insuficiente para prevenir la progresión en todos los pacientes, por lo que una reducción mayor podría ser recomendable.

Utilizando los criterios para establecer la PIO objetivo tanto de la EGS como de la Canadiense, Melchior B y col. (8) en 603 ojos de 144 pacientes africanos y 263 Europeos con glaucoma manifiesto del *African Descendent and Glaucoma Evaluation Study* encuentran que la adherencia a los criterios utilizados por estas guías ayudó a frenar las tasas globales de progresión en varios estadios de la enfermedad.

La PIO objetivo debe ser reevaluada periódicamente, especialmente en los casos en los que aparece progresión o nuevas comorbilidades. Si a pesar de haberse alcanzado el objetivo estimado de PIO la tasa de progresión continúa suponiendo un riesgo de pérdida de calidad de vida en el tiempo de vida esperado se recomienda ser aún más exigente. Se ha demostrado que una disminución de un 20% más es efectiva (1, 9). Mientras que en el diagnóstico la PIO objetivo se basa principalmente en los factores de riesgo

de progresión, una vez existe seguimiento suficiente como para establecer la tasa de progresión, ésta se convierte en el principal factor para el cálculo. Tanto la EGS como la AAO consideran también revisar al alza la PIO objetivo si la tasa de progresión es lo suficientemente lenta como para no afectar a la calidad de vida del paciente, aunque no se haya alcanzado la PIO estimada al inicio o se considere que el paciente está con terapia excesiva o con efectos indeseados.

El tratamiento debe ser individualizado según las necesidades de cada paciente. Por tanto, calcular y anotar en la historia una PIO objetivo estimada es recomendable pero no debe de ser el único factor para tener en cuenta, es decir no debemos olvidar poner en relación el beneficio/riesgo potencial para el paciente y esto debe ser valorado durante la relación médico-paciente. En la decisión de reducir la PIO y la manera de hacerlo es imprescindible tener en cuenta factores como esperanza de vida, comorbilidades, requerimientos visuales, efectos adversos previos, miedos y prejuicios. Por ejemplo, en pacientes muy mayores con un glaucoma moderado, PIO medias moderadas y problemas de salud importantes la observación sería una opción válida.

## TERAPIA INICIAL

En la mayoría de los glaucomas el tratamiento médico es el que se considera de inicio, siendo excepcional la necesidad de realizar tratamiento quirúrgico inicial, principalmente en casos en los que los altos niveles de PIO suponen un riesgo inminente para la visión, en pacientes con un defecto campimétrico severo y en diversos tipos de glaucoma en la infancia. Mayoritariamente se trata mediante tratamiento médico tópico, pudiendo requerirse tratamiento hipotensor por vía oral y/o intravenoso en determinadas ocasiones, como es el caso de los glaucomas agudos por cierre angular con niveles de PIO muy elevados al diagnóstico.

El tratamiento médico hipotensor debe individualizarse con la finalidad de alcanzar la PIO objetivo calculada para cada paciente con la menor medicación y número de instilaciones posibles, minimizando los efectos secundarios oculares y sistémicos que pueden asociarse al uso de estos fármacos.

Existen una serie de consideraciones que debemos tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento más idóneo para cada caso. Por un lado, debemos valorar la situación específica de cada paciente, siendo especialmente relevante considerar el tipo de glaucoma y el cuadro clínico concreto que presente, las condiciones oculares y sistémicas concomitantes, la adherencia al tratamiento y la calidad de vida. Por otro lado, debemos conocer y valorar las propiedades de cada fármaco: mecanismo de acción, eficacia, presencia o ausencia de conservantes y coste. Así mismo, el estado general y las preferencias personales del paciente deben ser tenidas en consideración (1).

La figura 2 muestra el algoritmo de terapia tópica de glaucoma publicado por la EGS en *Terminology and Guidelines for Glaucoma* (1).

4.4. Algoritmo de tratamiento médico

Francisco J Muñoz Negrete, Laura Díez Álvarez, Laia Jaumendreu Urquijo, Gema Rebolleda Fernández

Se debe comenzar con la menor cantidad de medicación que nos permita alcanzar la PIO objetivo establecido. De forma general, se recomienda empezar con monoterapia, lo que nos permitirá conocer el efecto individual de cada tratamiento que se vaya añadiendo. Los fármacos que, hasta el momento, han demostrado una mayor reducción tensional son los análogos de las prostaglandinas (APG), seguidos de los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, los inhibidores de la Rho-kinasa, los agonistas alfa-adrenérgicos, los beta-bloqueantes selectivos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) tópicos (1, 10, 11). Los análogos de las prostaglandinas son la medicación más frecuentemente prescrita como primera opción ya que son los más eficaces, requieren una única instilación diaria y poseen un perfil de seguridad y tolerancia generalmente bueno (2, 12).

En los casos que presenten un defecto severo al diagnóstico y/o una PIO basal muy elevada, estaría justificado iniciar el tratamiento médico con una combinación de fármacos en lugar de con monoterapia (1).

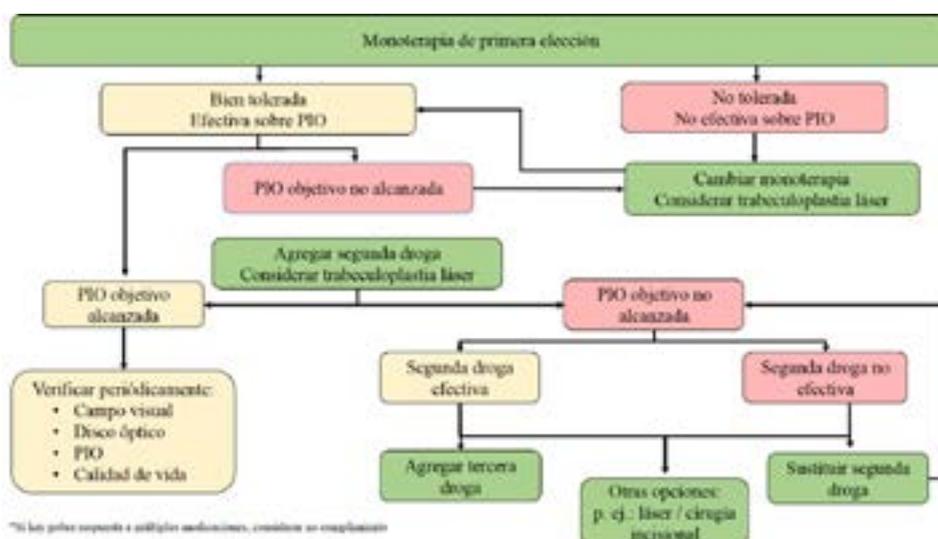


Figura 2: Algoritmo de terapia tópica en glaucoma propuesto por la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS) en *Terminology and Guidelines for Glaucoma* (1).

Se estima que la medicación introducida es «efectiva» cuando consigue una disminución tensional similar a la publicada en una población semejante (1). Según el documento de consenso de la WGA, la disminución inicial de la PIO con monoterapia debería ser de al menos un 20% respecto a la PIO basal. Reducciones menores al 10% deben ser consideradas como una falta de respuesta (12). A la hora de evaluar la eficacia de un fármaco, es importante tener en cuenta los valores de PIO pre-tratamiento, ya que la reducción de la presión será más acusada cuanto mayor sea la PIO basal. La prueba del tratamiento en un único ojo podría ser útil para diferenciar la eficacia hipotensora real de un fármaco de la fluctuación espontánea de la PIO (1).

Si la terapia inicial consigue alcanzar la PIO objetivo establecida inicialmente y la tolerancia es buena, puede continuarse con dicho tratamiento realizando controles periódicos de la enfermedad.

## SECUENCIA

Cuando la terapia inicial no es efectiva o no es bien tolerada se debe cambiar por otra monoterapia. La trabeculoplastia láser podría ser otra opción a tener en cuenta.

Si el fármaco introducido ha sido efectivo y la tolerancia es buena, pero la reducción de PIO no ha sido suficiente para alcanzar la PIO objetivo, recurriremos a la adición de un segundo fármaco, buscando incorporar mecanismos de acción complementarios. Así mismo, puede valorarse la realización de una trabeculoplastia láser.

En terapia combinada, se recomienda el uso de combinaciones fijas (dos principios activos en el mismo envase) siempre que estén disponibles (1, 2, 12). Tiene como ventajas la reducción del número de instilaciones, simplificando la posología y facilitando el cumplimiento terapéutico. Además, se reduce o elimina el uso de conservantes, disminuyendo los efectos secundarios locales. La mayoría de las combinaciones fijas incluyen el timolol, siendo las combinaciones de APG/Timolol las que han demostrado una mayor disminución de la PIO (13). En los pacientes en los que existe una contraindicación al uso de betabloqueantes, la terapia inicial de elección sigue siendo los APG, pero, en caso de que el control tensional sea insuficiente, los posibles fármacos a añadir serán los IAC y/o los alfa-adrenérgicos. Existe una combinación fija de brimonidina/brinzolamida especialmente útil en estos casos.

Estas mismas recomendaciones serían extensibles a aquellos pacientes con progresión de la enfermedad a pesar de tener una PIO en rango bajo, en los que sospechemos un compromiso vascular asociado, siendo preferible evitar los  $\beta$ -bloqueantes.

El respeto de la superficie ocular es especialmente importante en los pacientes glaucomatosos, tanto por su implicación directa con el cumplimiento y la adherencia al tratamiento, como por su contribución al éxito o fracaso de la mayoría de las cirugías de glaucoma, siendo aconsejable el uso de medicación sin conservantes siempre que sea posible.

Si persiste la progresión de la enfermedad con el uso de dos fármacos, debe valorarse añadir un tercer principio activo, realizar un procedimiento láser o cirugía. Ante una respuesta insuficiente a múltiples medicaciones se debe descartar una falta de cumplimiento (1).

## TRATAMIENTO MÉDICO MÁXIMO

En la actualidad, se prefiere emplear el término de terapia médica máxima óptima, frente al de terapia médica máxima tolerada (14), para referirse al tratamiento médico máximo empleado antes de indicar tratamiento quirúrgico. Como ya hemos mencionado previamente, el tratamiento médico máximo óptimo también debe individualizarse en cada caso, según las características del paciente (edad, severidad de la enfermedad, tolerancia, alergias, contraindicaciones, enfermedades concomitantes, preferencias personales, ...) y de los fármacos (mecanismos de acción, presencia o no de conservantes, ...).

En general, se considera razonable el empleo de tres fármacos, uno de ellos en forma de combinación fija, que implicaría tres gotas al día (habitualmente dos por la mañana y una por la noche). Existen ciertas excepciones, que pueden requerir el uso de cuatro medicaciones, principalmente en casos en los que la cirugía de glaucoma esté contraindicada o deba demorarse. Aún así, debe tenerse en cuenta que la eficacia hipotensora adicional que supone agregar un cuarto principio activo al tratamiento es escasa (15, 16) y, en cambio, se sumarían efectos secundarios, puede afectar en mayor grado a la tolerabilidad, al cumplimiento terapéutico y a la calidad de vida del paciente. Tampoco debemos olvidar el impacto económico y asistencial asociado (17).

El cambio de tratamiento médico máximo a tratamiento quirúrgico se realiza principalmente debido a la incapacidad de alcanzar la PIO objetivo con la terapia médica máxima óptima, especialmente si se asocia a progresión de la enfermedad, o a problemas relacionados con la tolerancia y la calidad de vida y/o a las preferencias del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. Chapter 3: Treatment principles and options. Savona: European Glaucoma Society 2020:127-139.
2. Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern (®) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 123(1): P41–P111.
3. Weinreb, J.D. Brandt, D.F. Garway-Heath & F.A. Medeiros. WGA consensus series 4. Intraocular Pressure. Edited by: R.N. 2007. ISBN-10: 90 6299 213 ISBN-13: 978-90-6299-213 3.
4. Damji KF, Behki R, Wang L, Target IOP Workshop participants. Canadian perspectives in glaucoma management: setting target intraocular pressure range. *Can J Ophthalmol*. 2003; 38(3): 189–197.
5. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(4): 429–440.
6. Anderson DR, Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003; 14(2): 86–90.
7. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6): 701–713; discussion 829-830.
8. Melchior B, De Moraes CG, Paula JS, A Cioffi G, Girkin CA, Fazio MA, et al. Relationship between mean follow-up intraocular pressure, rates of visual field progression and current target intraocular pressure guidelines. *Br J Ophthalmol*. 2020: bjophthalmol-2020-317406.
9. Chauhan BC, Mikelberg FS, Artes PH, Balazsi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, et al. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(10): 1249–1255.
10. van der Valk R, Webers CAB, Lumley T, Hendrikse F, Prins MH, Schouten JSAG. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(12): 1279–1283.
11. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123(1): 129–140.
12. Weinreb RN, Araie M, Susanna R, Goldberg I, Migdal C, Liebmann J. World Glaucoma Association (WGA) Consensus 7. Amsterdam: Kugler publication. 2010.

13. Cheng J-W, Cheng S-W, Gao L-D, Lu G-C, Wei R-L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45079.
14. Fechtner RD, Singh K. Maximal glaucoma therapy. *J Glaucoma*. 2001; 10(5 Suppl 1): S73-75.
15. Neelakantan A, Vaishnav HD, Iyer SA, Sherwood MB. Is addition of a third or fourth antiglaucoma medication effective? *J Glaucoma*. 2004; 13(2): 130–136.
16. Juncal VR, Abdo Jorge F, Paranhos A, Santos Prata T. Carbonic anhydrase inhibitors as fourth drug in primary glaucomas: Is it worth it? *Can J Ophthalmol*. 2015; 50(4): 297–301.
17. Patel AR, Schwartz GF, Campbell JH, Chen C-C, McGuinness CB, Multani JK, et al. Economic and Clinical Burden Associated with Intensification of Glaucoma Topical Therapy: A US Claims-Based Analysis. *J Glaucoma*. 2020.
18. WGA consensus series 4. Intraocular Pressure. Edited by: R.N. Weinreb, J.D. Brandt, D.F. Garway-Heath & F.A. Medeiros. 2007. ISBN-10: 90 6299 213 ISBN-13: 978-90-6299-213 3.
19. Robert N. Weinreb, Makoto Araie, remo Susanna, Ivan Goldberg, Clive Migdal and Jeffrey Liebmann. World Glaucoma Association (WGA) Consensus 7. Amsterdam: Kugler publication. 2010.

## PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

### 1. La PIO objetivo:

- a) Es una herramienta útil para el manejo de pacientes con glaucoma y está respaldada y recomendada por las principales sociedades científicas.
- b) Es un valor único fijado para cada paciente.
- c) No existe consenso sobre cuál es la mejor manera de determinarla de una manera objetiva.
- d) La manera más habitual de determinarla es utilizando fórmulas de cálculo que tienen en cuenta varias características clínicas del paciente.
- e) Debe ser reevaluada periódicamente.

**2. En relación con los factores a considerar para establecer la PIO objetivo:**

- a) A mayor daño glaucomatoso inicial se recomienda PIO objetivo más baja.
- b) Una esperanza de vida larga puede permitir establecer una PIO objetivo más elevada.
- c) Cuanto más baja es la PIO basal a la que se produjo el daño se permite una PIO objetivo más elevada.
- d) Factores de riesgo adicionales, como pseudoexfoliación pueden requerir PIO objetivo más baja.
- e) Dado que las corneas delgadas son un factor de riesgo independiente de progresión, deberíamos establecer una PIO objetivo más baja.

**3. Con relación a la PIO objetivo recomendada:**

- a) La EGS recomienda una PIO objetivo diferente según el estadio de la enfermedad.
- b) El OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) demostró que casi un 10% de pacientes no tratados desarrollan glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en 5 años.
- c) El OHTS encontró que una reducción del 20% fue suficiente para prevenir la progresión en todos los pacientes.
- d) Del AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) se extrae la recomendación de que en glaucomas avanzados la reducción debería ser alrededor del 50%, intentando conseguir cifras menores de 14 mm Hg y evitando picos hipertensivos mayores o iguales que 18 mm Hg.
- e) El «Collaborative Normal-Tension Glaucoma Group» demostró que una reducción de al menos 10% de PIO reducía el riesgo de progresión por tres en pacientes con GNT.

**4. En cuanto al tratamiento médico tópico en glaucoma:**

- a) Debe individualizarse con la finalidad de alcanzar la PIO objetivo calculada para cada paciente con la menor medicación y número de instilaciones posibles
- b) Deben considerarse la calidad de vida, el estado general del paciente y las preferencias del paciente
- c) El tratamiento inicial siempre debe ser una monoterapia.
  
- d) Cuando la terapia inicial no es efectiva o no es bien tolerada se debe cambiar por otra monoterapia
- e) Si el tratamiento es bien tolerado por el paciente, debemos realizar una terapia médica máxima con 4 fármacos antes de indicar tratamiento quirúrgico.

**5. A la hora de valorar la efectividad de los fármacos hipotensores empleados en el tratamiento del glaucoma deberemos tener en cuenta que:**

- a) Se estima que la medicación introducida es «efectiva» cuando consigue una disminución tensional de, al menos, un 20%.
  
- b) Reducciones menores al 10% deben ser consideradas como una falta de respuesta
  
- c) La reducción de la presión será menor en los casos que presenten una PIO basal mayor.
  
- d) Los fármacos que han demostrado una mayor reducción tensional son los análogos de las prostaglandinas (APG), seguidos de los agonistas alfa-adrenérgicos, los  $\beta$ -bloqueantes selectivos, los inhibidores de la Rho-quinasa, los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) tópicos.
  
- e) Una pobre respuesta a múltiples medicaciones debe hacernos sospechar de una falta de cumplimiento.