

## Nuevos Horizontes en Glaucoma

<sup>1</sup>Syril Dorairaj MD

<sup>2</sup>Marcos Pereira Vianello MD

<sup>1</sup>Mayo Clinic, Department of Ophthalmology  
Jacksonville, Florida. USA

<sup>2</sup>Medical Sciences Eye Institute  
(Instituto de Olhos Ciências Médicas)  
Belo Horizonte, Brazil

El glaucoma es la causa principal de ceguera irreversible. Las estimaciones actuales apuntan a 65 millones de personas mayores de 40 años afectados por el glaucoma; las proyecciones para los años 2020 y 2040 son 76 y 111 millones de personas afectadas.<sup>1</sup> Se presentará un aumento del 74% en la prevalencia en los próximos 27 años; de estos casos, aproximadamente el 13% pueden quedar ciegos bilateralmente. En los EE.UU., más de la mitad de los enfermos de glaucoma no están diagnosticados;<sup>2</sup> en América Latina, los estudios muestran tasas del 70% al 90% de pacientes sin diagnosticar, tal como se encuentra en el sur de Brasil.<sup>3</sup>

En los últimos años se han tenido muchos avances importantes en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del glaucoma. La tomografía de coherencia óptica (OCT), los fármacos combinados, los implantes de drenaje y los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad son buen ejemplo de ello. Creemos que tenemos excelentes perspectivas hacia el futuro; en este editorial vamos a destacar algunas de ellas.

## La función visual:

Más que hacer perimetría tradicional, los investigadores están buscando la calidad de la visión y sus consecuencias en la vida de los pacientes. Los pacientes con glaucoma tienen un riesgo tres veces mayor de caídas en el primer año y tienen seis veces más probabilidades de tener un accidente de tráfico en los últimos cinco años, comparado con los sujetos normales, según lo revelado por un estudio canadiense.<sup>4</sup> Esto debe ser tenido en cuenta por los médicos para orientar a los pacientes. Otro estudio de la Universidad de California en San Diego (UCSD) muestra resultados similares y propone que los pacientes con glaucoma tienen dificultades para tareas que requieran dividir su atención.<sup>5</sup>

## Imágenes:

La tecnología del OCT está en plena evolución en términos de adquisición y evaluación de la información que procesan.<sup>6</sup> Los equipos actuales alcanzan 25.000 a 75.000 tomas por segundo, pero hay modelos experimentales que alcanzan hasta 20 millones de tomas por segundo.<sup>7</sup> En la práctica actual hay tres nuevas tecnologías: La primera de ellas es la tomografía de coherencia óptica de barrido (*swept-source optical coherence tomography* (SS-OCT)) que utiliza un proceso de exploración más rápido con una banda de espectro más amplia; esto permite que se tengan 400.000 tomas por segundo y se puedan observar estructuras más profundas tales como coroides y la lámina cribosa.<sup>8,9</sup> Los defectos de la lámina cribosa como poros estrechos y haces de fibras gruesas están asociados con el glaucoma más grave.<sup>10</sup> La evaluación de las estructuras del segmento anterior también es más precisa y los estudios

muestran una capacidad muy buena para identificar sinequias anteriores y ángulos cerrados, incluso superando la gonioscopia.<sup>11,12</sup> Ya existen dos equipos SS-OCT en el mercado uno, para segmento anterior llamado CASSIA SS-1000 (Tomey, Japón) y uno llamado DRI OCT-1 (Topcon Corporation, Itabashi-ku, Japón) para un escaneo ocular completo.

Otra tecnología en fase de desarrollo es el Adaptive Optics Spectral Domain Optical Coherence Tomography (AO-SDOCT), que aumenta en gran medida la resolución transversal de la imagen del OCT mediante la reducción de las aberraciones ópticas causadas por el rayo láser en la superficie de la retina; con esto, ahora se pueden visualizar los fotorreceptores, microestructuras dentro de la capa de fibras nerviosas retinales (CFNR), la microvasculatura de la retina y la lámina cribosa.<sup>13,14</sup> Por primera vez, se han detectado cambios en las capas externas de la retina de pacientes con glaucoma, asociado con los cambios esperados en las capas internas.<sup>13</sup> Estos avances son impresionantes; en un futuro cercano esta tecnología va a cuantificar consistentemente y de forma precisa los cambios en las células ganglionares en la evaluación de glaucoma, comparado con las buenas estimaciones que tenemos hoy.

Una tercera tecnología que está en evaluación es el OCT sensible a la polarización (Polarization – Sensitive (PS-OCT)) que utiliza la detección de los cambios de luz polarizada en la CFNR, incluso antes de que ocurra la muerte celular en glaucoma.<sup>15,16,17</sup> Se han demostrado buenos resultados en la detección temprana del glaucoma en comparación con la actual tecnología de OCT.<sup>18</sup> Otra utilidad prometedora en el segmento anterior es la capacidad para identificar la fibrosis capsular

en las ampollas de trabeculectomía,<sup>19</sup> lo que permitiría un mejor seguimiento y el aumento de las tasas de éxito en las cirugías de glaucoma.

Hay otras tecnologías que se están desarrollando en sus primeras etapas.<sup>6</sup> La oftalmoscopia fotoacústica permite la identificación del volumen-flujo de la circulación retina y la saturación de oxígeno y la tecnología de emisión de láser para valoración de superficies permitirá la visualización de todo el espesor de la pared del ojo.

Teniendo en cuenta estos avances en la tecnología de imágenes, se tendrán mejores posibilidades de comprensión de la fisiopatología del glaucoma y su progresión. Mucho se ha centrado en el estudio de la lámina cribosa, que se cree que es el sitio del daño inicial a los axones de las células ganglionares. El OCT Spectralis que está en el mercado no permite visualizar toda la imagen de lámina cribosa y hasta las nuevas tecnologías descritas anteriormente tienen limitaciones significativas en la visualización de toda la longitud de la misma. Para confirmar los datos encontrados, se deben hacer estudios histológicos comparativos. Aunque es prometedor y bajo constante discusión, el análisis de la lámina cribosa no está recomendado en los exámenes rutinarios en este momento.<sup>20</sup>

### **Presión intraocular (PIO):**

La presión intraocular es el único factor de riesgo que actualmente podemos modificar para disminuir la progresión del glaucoma. Se han hecho muchos esfuerzos para conseguir un método más preciso y continuo para evaluar la PIO en los ambientes por fuera del consultorio de forma temporal o permanente.<sup>21,22</sup>

Como opción permanente de monitoreo de la PIO, existen implantes intraoculares que se

podrían colocar durante la cirugía de cataratas (al final) detrás del iris, como el EyeMate (Implandata Oftálmica Products GmbH, Hannover, Alemania); A algunos pacientes se les ha puesto el implante y hasta ahora se encuentran buenos resultados. Como opciones temporales de control de PIO, está el lente de contacto Triggerfish (Sensimed AG, Lausanne, Suiza), disponible en el mercado europeo. El principio de funcionamiento puede medir los pequeños cambios en la curvatura perilimbar, los cuales corresponden a los cambios en la PIO; la reproducibilidad de los datos es buena según los estudios.<sup>23</sup> La cuestión clave ahora es descubrir la correlación entre los datos obtenidos y el valor de la PIO en mm Hg, que aún no ha sido posible.

### **Medicamentos:**

El tratamiento tópico con gotas se considera la primera opción para manejar la mayoría de los pacientes con glaucoma; sin embargo la baja adherencia o el incumplimiento del tratamiento sigue siendo un punto crucial en el manejo del glaucoma.<sup>24</sup>

Aunque ninguna nueva clase de medicamentos para glaucoma se ha desarrollado en los últimos 19 años, la industria farmacéutica está trabajando actualmente en el desarrollo de medicamentos que actúan sobre la malla trabecular, facilitan el aumento de la salida del humor acuoso y sobre el mejoramiento de la acción de los fármacos actuales. Hay varios fármacos con este perfil en investigación como los inhibidores rho quinasa,<sup>25</sup> los agonistas de adenosina,<sup>26</sup> los antagonistas de angiotensina tipo I, los inhibidores de la polimerización de actina y un antagonista del receptor de la serotonina. Los inhibidores de la clase Rho

tienen un efecto neuroprotector; el Rhopressa (Aerie Pharmaceuticals, Durham, Carolina del Norte), es un inhibidor de la Rho cinasa, se encuentra en la Fase 3 de ensayos clínicos y muestra resultados muy prometedores en la reducción de la PIO, ya sea mediante el aumento del flujo del humor acuoso a través de la malla trabecular o disminuyendo su producción.<sup>27,28</sup> Hay gran interés en formas novedosas para la administración de fármacos, ya sea cambiando la forma de administración o administrando fármacos de liberación sostenida. Se han probado lentes de contacto, tapones lagrimales y dispositivos en el fondo de saco conjuntival o en la cámara anterior.<sup>29</sup> Las principales limitaciones han sido la movilidad excesiva, irritación y la pérdida del implante. Se están probando en ensayos clínicos prostaglandinas inyectables en implantes biodegradables - Pfizer y pSivida- (Watertown, Massachusetts); aunque pueden presentar el riesgo de un procedimiento quirúrgico, tienen un efecto más duradero (6 meses a 1 año) con una concentración mucho más baja de fármaco. Aumentar el cumplimiento es el objetivo fundamental de la encrucijada actual del manejo del glaucoma.

### **Tratamiento quirúrgico:**

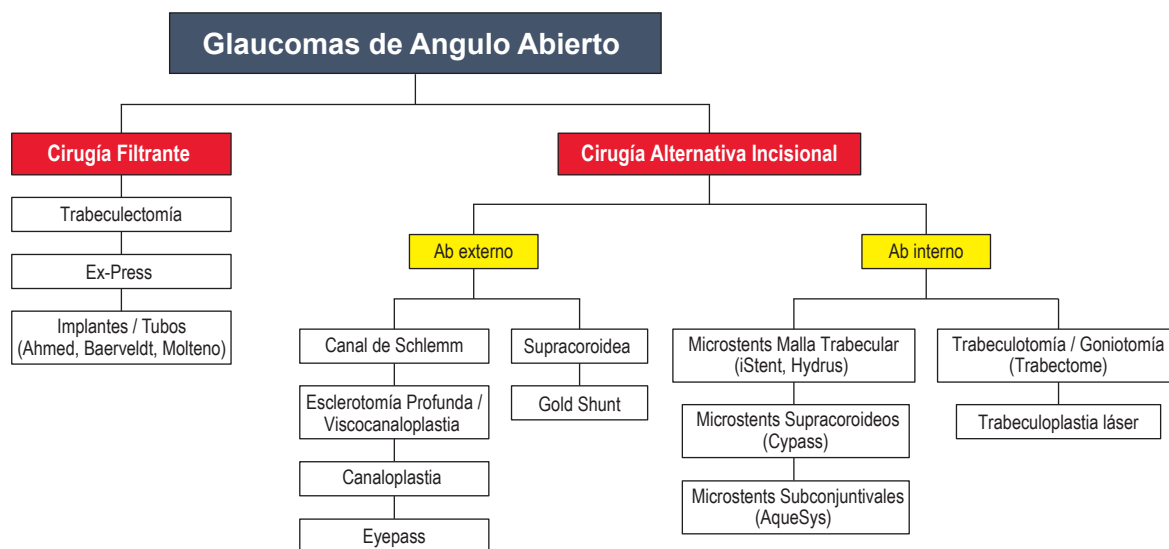
Para superar las limitaciones de la trabeculectomía y los implantes de drenaje, en la actualidad se cuenta con cirugías de glaucoma mínimamente invasivos (minimally invasive glaucoma surgeries (MIGS)) basados en nuevas tecnologías y técnicas. La mayoría de estos procedimientos son adecuados especialmente para glaucomas leves o moderados pues tienen modesta reducción en la PIO. En principio,

estos procedimientos causan menos inflamación ocular debido a que el daño en el tejido es inferior. Se pueden clasificar como *ab interno* y *ab externo* (Tabla). Están aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) el iStent y el Trabectome (NeoMedix), ampliamente utilizados en pacientes que se operan de catarata y que tienen glaucoma leves a moderados

El Micro-Bypass Trabecular (iStent, Glaukos, Laguna Hills, Calif.) se despliega en la malla trabecular (MT) y promueve un flujo de humor acuoso directo al canal de Schlemm, reduciendo así la resistencia y la PIO; cuando se combina con la cirugía de cataratas, se encontró una reducción promedio de 15 a 20% de la PIO con bajas tasas de complicaciones.<sup>30,31,32,33, 34</sup>

El Trabectome elimina la malla trabecular con electrocauterización de alta frecuencia vía *ab interno*, creando una comunicación directa para que el humor acuoso pase al canal de Schlemm; no hay daño térmico y, en consecuencia, hay un daño menor para los tejidos circundantes. El Trabectome no afecta la conjuntiva y no hay formación de ampolla; es ampliamente usado y tiene numerosos estudios que muestran buenos resultados<sup>35</sup>

**Conclusión:** Con los avances en la tecnología hay un cambio de paradigma en el diagnóstico y manejo de los pacientes con glaucoma en la última década. No sólo es importante estar atentos con relación a los cambios que están sucediendo en esta área; también es fundamental educar a los pacientes y mantenerlos actualizados, ya que el tratamiento médico y quirúrgico del glaucoma va a ser más individualizado. El glaucoma pronto podría ser una ceguera curable y creemos que ya se ha iniciado el viaje para lograrlo.



## Bibliografía

1. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081-2090.
2. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-1095.
3. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4974-4979.
4. Haymes SA, Leblanc RP, Nicolela MT, Chiasson LA, Chauhan BC. Risk of falls and motor vehicle collisions in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(3):1149-1155.
5. Tatham AJ, Boer ER, Gracitelli CPB, Rosen PN, Medeiros FA. Relationship Between Motor Vehicle Collisions and Results of Perimetry, Useful Field of View, and Driving Simulation in Drivers With Glaucoma. 2015;4. doi:10.1167/tvst.4.3.5.
6. Chang R, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:127-135.
7. Wieser W, Biedermann BR, Klein T, Eigenwillig CM, Huber R. Multi-megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second. *Opt Express* 2010;18:14685-14704.
8. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Fujimoto JG, Duker JS. Enhanced visualization of the choroido-scleral interface using swept-source OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 44:S40-S42.
9. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, et al. Choroidal Analysis in Healthy Eyes Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Compared to Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1272-1281.
10. Wang B, Nevins JE, Nadler Z, et al. In Vivo Lamina Cribrosa Micro-Architecture in Healthy and Glaucomatous Eyes as Assessed by Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2013;54:8270.
11. Lai I, Mak H, Lai G, Yu M, Lam DSC, Leung CKS. Anterior chamber angle imaging with swept-source optical coherence tomography: measuring peripheral anterior synechia in glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:1144-1149.
12. Mishima K, Tomidokoro A, Suramethakul P, et al. Iridotrabeular contact observed using anterior

- segment three-dimensional OCT in eyes with a shallow peripheral anterior chamber. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4628-4635..
13. Choi SS, Zawadzki RJ, Lim MC, et al. Evidence of outer retinal changes in glaucoma patients as revealed by ultrahigh-resolution in vivo retinal imaging. *Br J Ophthalmol* 2010;95:131-141.
  14. Nadler Z, Wang B, Wollstein G, et al. Repeatability of in vivo 3D lamina cribrosa microarchitecture using adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2014;5:1114-1123.
  15. Göttinger E, Pircher M, Baumann B, et al. Three-dimensional polarization sensitive OCT imaging and interactive display of the human retina. *Opt Express* 2009;17:4151-4165.
  16. Yamanari M, Makita S, Lim Y, Yasuno Y. Full-range polarization-sensitive swept-source optical coherence tomography by simultaneous transversal and spectral modulation. *Opt Express* 2010;18:13964-13980.
  17. Cense B, Gao W, Brown JM, et al. Retinal imaging with polarization-sensitive optical coherence tomography and adaptive optics. *Opt Express* 2009;17:21634.
  18. Liu S, Wang B, Yin B, et al. Retinal nerve fiber layer reflectance for early glaucoma diagnosis. *J Glaucoma*. 2014;23:e45-e52.
  19. Fukuda S, Beheregaray S, Kasaragod D, et al. Noninvasive evaluation of phase retardation in blebs after glaucoma surgery using anterior segment polarization-sensitive optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:5200-5206.
  20. Sigal I a, Wang B, Strouthidis NG, Akagi T, Girard MJ a. Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 2014;98 Suppl 2(Suppl II):ii34-ii39.
  21. Song Y, Lee C-K, Kim J, Hong S, Kim C, Seong G. Instability of 24-hour intraocular pressure fluctuation in healthy young subjects: a prospective, cross-sectional study. *BMC Ophthalmol* 2014;14:127.
  22. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:793-797.
  23. Mottet B, Aptel F, Romanet J-P, Hubanova R, Pépin J-L, Chiquet C. 24-hour intraocular pressure rhythm in young healthy subjects evaluated with continuous monitoring using a contact lens sensor. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1507-1516.
  24. Lin J-C. The use of ocular hypotensive drugs for glaucoma treatment: changing trend in taiwan from 1997 to 2007. *J Glaucoma* 24:364-371.
  25. Tanihara H, Inatani M, Honjo M, Tokushige H, Azuma J, Araie M. Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers. *Arch Ophthalmol* 2008;126:309-315.
  26. Chen J. Novel ocular antihypertensive compounds in clinical trials. *Clin Ophthalmol* 2011;5:667.
  27. Kiel JW, Kopczynski CC. Effect of AR-13324 on episcleral venous pressure in Dutch belted rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:146-151.
  28. Wang R-F, Williamson JE, Kopczynski C, Serle JB. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma* 2015;24:51-54.
  29. Hsu K-H, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Dual drug delivery from vitamin E loaded contact lenses for glaucoma therapy. *Eur J Pharm Biopharm*. June 2015. doi:10.1016/j.ejpb.2015.06.001.
  30. Spiegel D, García-Feijoó J, García-Sánchez J, Lamielle H. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: preliminary analysis of treatment by cataract surgery and the iStent trabecular micro-bypass stent. *Adv Ther* 2008;25:453-464.
  31. Fea AM, Dogliani M, Macheda F, Lale-Lacroix G, Brogliatti B, Grignolo FM. The trabecular bypass stent in a pseudophakic glaucoma patient: A 1-year follow-up. *Clin Ophthalmol* 2008;2:931-934.
  32. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh Y-J, Giamporcaro JE. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology* 2011;118:459-467.
  33. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: Two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1339-1345.
  34. Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, Rateb M, Ahmed IIK. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1911-1917.
  35. Bussel II, Kaplowitz K, Schuman JS, Loewen NA. Outcomes of ab interno trabeculectomy with the trabectome by degree of angle opening. *Br J Ophthalmol* 2015;99:914-919.