

Redacción: CADIME  
 Escuela Andaluza de Salud Pública.  
 Cuesta del Observatorio, n.º 4  
 Aptdo. 2070. 18080 Granada, España.  
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505  
[www.easp.es](http://www.easp.es)  
 e-mail: [cadime.easp@juntadeandalucia.es](mailto:cadime.easp@juntadeandalucia.es)

## EN ESTE NÚMERO ...

### 1 • Utilización de medicamentos

#### Tratamiento farmacológico tópico del glaucoma de ángulo abierto

*El glaucoma es una enfermedad ocular que puede conducir a la ceguera si no se trata de forma adecuada.*

### 2 • Tribuna terapéutica

#### Riluzol en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

*En la actualidad el tratamiento específico de la esclerosis lateral amiotrófica –en el mejor de los casos– sólo parece retrasar la progresión de la enfermedad sin que establezca ni mejore su evolución.*

## 1 Utilización de medicamentos

# Tratamiento farmacológico tópico del glaucoma de ángulo abierto

### RESUMEN

*El glaucoma es una enfermedad ocular que constituye la segunda causa de ceguera en los países desarrollados. El tipo más frecuente en nuestro medio es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), que es una neuropatía óptica progresiva de origen multifactorial, que se acompaña de excavación característica de la papila del nervio óptico y sus correspondientes alteraciones campimétricas, siendo la hipertensión ocular el principal factor de riesgo. Suele cursar asintomático durante años, por lo que es de gran importancia realizar controles oftalmológicos periódicamente para su diagnóstico y tratamiento precoz.*

*El principal objetivo del tratamiento actual del glaucoma es disminuir la presión intraocular, lo cual puede conseguirse en la mayoría de los casos mediante la administración de medicamentos tópicos –gotas oculares–, mientras que se suele reservar la cirugía y el láser para los casos refractarios. Entre los medicamentos tópicos disponibles, los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas se consideran actualmente como tratamiento de elección. También se dispone de: inhibidores de la anhidrasa carbónica; simpaticomiméticos y alfabloqueantes; parasimpaticomiméticos; y asociaciones a dosis fija, que se pueden utilizar como fármacos alternativos o adicionales, ya que con frecuencia el paciente precisa más de un medicamento para controlar adecuadamente la presión intraocular.*



## INTRODUCCIÓN

Aunque la causa del glaucoma es desconocida, el principal factor de riesgo para su desarrollo es la presión intraocular (PIO) elevada (1,2), y hoy día el único sobre el que se puede actuar médicamente. Alrededor del 10% de las personas que presentan hipertensión ocular (HO) persistente desarrollan glaucoma primario en un periodo de diez años; no obstante, entre un tercio y un cuarto de los pacientes diagnosticados de GPAA presentan una PIO normal, que es denominado glaucoma de tensión normal (3). La PIO está regulada por el equilibrio entre la producción y el drenaje del humor acuoso en el ojo. Dicho fluido es producido por los procesos ciliares y pasa a través de la pupila hasta la cámara anterior, siendo eliminado por el ángulo iridocorneal (1,4).

Se considera que un paciente presenta HO cuando los niveles de PIO son superiores a los normales en ambos ojos, aunque no se detecten signos de lesión del nervio óptico ni alteraciones del campo visual, así como comorbilidad ocular. Se ha establecido un límite superior para la PIO de 21 mm de Hg para los individuos de raza caucásica, por encima del cual se considera que existe HO. Debe tenerse en cuenta que el límite nor-

*El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).*

# Boletín Terapéutico ANDALUZ

mal superior de la PIO es un valor estadístico por lo que las cifras superiores no implican necesariamente la presencia de enfermedad. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de HO se consideran: edad avanzada, origen africano o caribeño, sexo femenino, hipertensión arterial, tratamiento con corticosteroides, diabetes tipo 1 y los antecedentes familiares de glaucoma (5).

Fisiopatológicamente se distinguen distintos tipos de glaucoma, siendo el más frecuente el GPAA, que cuando cursa con aumento de la presión intraocular es consecuencia del aumento de la resistencia en el drenaje por el trabéculo, no del aumento en la producción (1).

El glaucoma constituye la segunda causa de ceguera en los países desarrollados, después de la diabetes mellitus (1,2). El 15-20% de los invidentes los son como consecuencia del glaucoma. En España se estima una prevalencia de glaucoma del 1-2% entre la población de 50 a 60 años, aumentando al 3-4% entre los mayores de 70 años. Un estudio realizado por la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) en 1987 identificaba el glaucoma como la quinta enfermedad ocular más frecuente, responsable del 12,5% de las cegueras (6). En 1998, el 5,6% de los afiliados a la ONCE padecían glaucoma, mientras que el 3,1% del total de sus afiliados perdió la vista a causa del glaucoma (7).

## OBJETIVO Y OPCIONES DISPONIBLES DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del glaucoma es prevenir pérdidas significativas de la visión del paciente mediante la disminución de la PIO, al disponerse de una considerable evidencia –proveniente de ensayos clínicos aleatorizados– que muestra que su reducción retrasa o detiene la progresión de esta enfermedad en casos de HO, GPAA (3,4,8) e incluso de glaucoma de tensión normal (8,9), mejorando el pronóstico cuanto menor es la PIO (8-10). La mayoría de los tratamientos persiguen una disminución por debajo de 15 mm de Hg; si bien, algunos pacientes precisan mantener valores de 8-10 mm de Hg para detener la progresión de la pérdida del campo visual (10).

El diagnóstico de glaucoma debe ser confirmado por oftalmoscopia, medición de la PIO (tonometría) y evaluación del campo visual (perimetría); la pérdida del campo visual y los cambios en el disco óptico constituyen signos adicionales al de la PIO elevada (1,3). Una PIO constante superior a 30 mm de Hg debe ser tratada ya que a esos niveles se produce frecuentemente atrofia del nervio óptico. Algunos especialistas abordan el tratamiento ante valores más bajos en ausencia de otros factores de riesgo. La decisión de iniciar el tratamiento ante

valores inferiores de PIO debería realizarse en función del riesgo, evaluado por el oftalmólogo de acuerdo con las expectativas del paciente (5). Usualmente el tratamiento se inicia en caso de que aparezcan signos de deterioro del campo visual o en caso de presentarse de forma avanzada. Los pacientes ancianos con progresión lenta de la enfermedad pueden no experimentar síntomas visuales, por lo que pueden no necesitar tratamiento (3).

En la actualidad, las opciones disponibles de tratamiento del glaucoma abarcan la farmacoterapia, la cirugía y el tratamiento con láser (4,10). La farmacoterapia constituye el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes, para alcanzar el objetivo de reducción de la PIO (11). En cuanto a la cirugía y el tratamiento con láser, habitualmente se reservan para aquellos casos que no responden al tratamiento con fármacos (2).

## MEDICAMENTOS TÓPICOS

Se dispone de diferentes fármacos para el tratamiento del GPAA que pueden administrarse de forma aislada o en combinación. Los tratamientos tópicos del GPAA pueden causar efectos adversos locales y sistémicos, que pueden ser graves y determinar la selección o el cambio del medicamento. Adicionalmente, los conservantes contenidos en las gotas oculares ocasionalmente pueden producir irritación ocular. Los distintos preparados contienen diferentes concentraciones de conservantes que deberían tenerse en cuenta cuando se prescriben a una persona que ha experimentado previamente irritación ocular por esta causa. Es importante vigilar los efectos adversos durante el seguimiento de los pacientes con GPAA, algunos de los cuales pueden tratarse de una empeoramiento de una enfermedad preexistente (3).

Los medicamentos que disminuyen la PIO pueden actuar reduciendo la producción del humor acuoso o aumentando su salida trabecular y/o uvoescleral (10). Se dispone de varias clases de medicamentos que se pueden administrar por separado o asociados. Históricamente, para el tratamiento del glaucoma se han venido utilizando, en administración tópica, los fármacos betabloqueantes; simpaticomiméticos y alfaagonistas; inhibidores de la anhidrasa carbónica; y, más recientemente, los análogos de las prostaglandinas (11).

En el cuadro 1 se presentan los tratamientos tópicos habitualmente utilizados para el tratamiento del GPAA, indicando los principios activos, la frecuencia de administración y sus principales efectos adversos locales y sistémicos. A continuación revisaremos los grupos farmacológicos que se utilizan, con especial atención a su actual papel en la terapia tópica del GPAA. Adicionalmente, en el cuadro 2 se presentan algunas recomenda-

ciones prácticas que conviene recordar a los pacientes que siguen tratamiento con gotas oculares para el glaucoma, para intentar minimizar los posibles problemas de eficacia y seguridad.

## Betabloqueantes

Los betabloqueantes tópicos disminuyen la PIO reduciendo la producción de humor acuoso. Se encuentran entre los medicamentos más utilizados desde hace años para el tratamiento del glaucoma (3,8,10,11). El timolol es el patrón de referencia con el que se comparan los fármacos de nueva aparición (9,11).

Los betabloqueantes no selectivos –timolol, carteolol, levobunolol– parecen presentar una eficacia semejante en cuanto a la reducción de la PIO y se administran dos veces al día en solución (10), o una vez al día en forma de gel. Se suelen emplear como tratamiento inicial del GPAA al asociarse con relativamente pocos efectos adversos y no afectar al tamaño de la pupila ni la acomodación (12). Dada la posibilidad de absorción sistémica, su uso está contraindicado en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia cardiaca (2,10). El betaxolol es relativamente selectivo, asociándose con menos efectos adversos respiratorios que otros betabloqueantes no selectivos (2-11), aunque es algo menos eficaz.

Durante años, los betabloqueantes tópicos han sido considerados como tratamiento de elección del glaucoma (2,4,9,10,12). Más recientemente, la introducción en terapéutica de los análogos de las prostaglandinas ha supuesto que éstos pasen también a considerarse como fármacos de primera línea (4,9,12).

## Análogos de las prostaglandinas

Los análogos de las prostaglandinas (latanoprost, bimatoprost y travoprost) actúan aumentando el flujo de salida de humor acuoso del ojo, sobre todo incrementando el drenaje uvoescleral, a través de la superficie del cuerpo ciliar y de la raíz del iris (13-15).

Los análogos de las prostaglandinas parecen reducir la PIO en mayor medida que el timolol (3). Se dispone de un meta-análisis de 11 ensayos clínicos que incluían a 256 pacientes, en los que se comparaba latanoprost (1 vez/día) frente a timolol (2 veces/día). Ambos fármacos disminuyeron de forma significativa la PIO, si bien latanoprost la redujo en mayor medida (1,6 mm Hg) que timolol (16). Su administración puede asociarse con enrojecimiento e irritación ocular leve, y con ciertas alteraciones –oscurecimiento, elongación y aumento de grosor– de las pestañas (9). Así mismo, se descono-

## MEDICAMENTOS TOPICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

GRUPO FARMACOLOGICO	MECANISMO DE ACCION	PRINCIPIO ACTIVO (frecuencia habitual de administración)	EFFECTOS ADVERSOS LOCALES	EFFECTOS ADVERSOS SISTÉMICOS
Betabloqueantes adrenérgicos:	Disminución de la producción de humor acuoso	Timolol, carteolol, levobunolol, betaxolol. (1 ó 2 veces al día)	Escozor, picor, alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, dermatitis de contacto, eritema parpebral.	Bradycardia, bloqueo cardiaco, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión, depresión, disminución de la libido, impotencia, cambios del comportamiento.
Inhibidores de anhidrasa carbónica:	Disminución de la producción de humor acuoso.	Brinzolamida (2 ó 3 veces al día)	Sensación anormal en el ojo, irritación, hiperemia, visión borrosa transitoria.	Sabor amargo, cefalea, síntomas respiratorios de vías superiores.
		Dorzolamida (2 ó 3 veces al día)	Quemazón, escozor, queratitis punctata superficial, lagrimeo, conjuntivitis, inflamación o irritación del párpado, picor, visión borrosa.	Disgeusia, nauseas, cefalea, astenia, fatiga.
Parasimpaticomiméticos:	Favorecen la salida del humor acuoso.	Pilocarpina (3 ó 4 veces al día)	Miosis, visión borrosa, disminución de la visión nocturna, dolor en cejas. Muy infrecuentemente: opacidad del cristalino, desprendimiento de retina, glaucoma de ángulo cerrado.	Sudoración, salivación, aumento de frecuencia urinaria, náuseas, diarrea, broncoespasmo, cólico biliar, cambios de estado mental, respuesta cardiovascular variable.
Simpaticomiméticos alfa y beta adrenérgicos: (Brimonidina y dipivefrina) y alfa adrenérgicos (clonidina y apraclonidina):	Disminución de la producción o aumento del flujo de salida del humor acuoso.	Brimonidina (2 ó 3 veces al día)	Irritación ocular y reacción alérgica, visión borrosa, fotofobia, erosión corneal, sequedad ocular, descarga conjuntival, visión anormal, conjuntivitis.	Fatiga/somnolencia, cefalea, sequedad de boca, síntomas respiratorios de vías superiores, vértigo, síntomas gastrointestinales, astenia, disgeusia.
		Dipivefrina (2 ó 3 veces al día)	Irritación, ardor/escozor, alergia, hiperemia, visión borrosa midriasis, edema macular en pacientes afáquicos.	Taquicardia, hipertensión, arritmias, cefalea.
		Clonidina (3 o 4 veces al día)	Irritación, enrojecimiento.	Somnolencia, sequedad de boca, hipotensión.
		Apraclonidina (3 veces al día)	Escozor, picor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia, retracción del párpado superior, inflamación ocular, hemorragia conjuntival y midriasis.	Bradycardia, ataque vasovagal, palpitations, hipotensión ortostática, insomnio, trastornos del sueño, irritabilidad, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales.
Análogos de las prostaglandinas:	Favorecen el flujo de salida del humor acuoso.	Latanoprost, bimatoprost y travoprost (1 vez al día)	Irritación; oscurecimiento, aumento de grosor, longitud y número de las pestañas. Enrojecimiento, blefaritis, dolor ocular. Oscurecimiento irreversible del iris (30% de pacientes con latanoprost); más frecuente en personas con iris de coloración marrón mixta, más probable en tratamientos que superan los 6 meses de duración.	Latanoprost: Exacerbación del asma y disnea (muy infrecuente).  Bimatoprost: Cefalea, infección respiratoria, hipertensión, elevación valores de función hepática.  Travoprost: Cefalea, hipotensión, bradicardia, alteración color periorbital, exacerbación del asma (muy infrecuente).

**Cuadro 1.** Fuentes: 2,9,11-19.

### RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE GOTAS OCULARES EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

- **¿Cuántas gotas hay que usar?** Aplique una sola gota del fármaco en el ojo afectado. Varias gotas no mejoran la eficacia y pueden aumentar los efectos adversos. Si accidentalmente se administra más de una gota, retirar el exceso de colirio con un pañuelo.
- Se debe cerrar el ojo suavemente tras aplicar la gota, evitando apretar firmemente o frotarse los ojos.
- **Para evitar efectos adversos.** Bloquear el conducto lacrimal después de poner la gota ocular. Hacer esto, cerrando los ojos y presionando suavemente sobre el área situada entre la nariz y justo debajo del ángulo interno del ojo durante un par de minutos. Después, sonarse la nariz.
- **Cuando haya que usar más de un colirio.** Cuando hay que administrar más de un tipo de gotas por ojo, dejar pasar al menos 5 minutos entre la primera y la segunda aplicación. Así se previene que se efectúe un lavado del colirio antes de que le de tiempo a ejercer su acción.
- **Cómo ordenar la administración de varias gotas.** Si uno de los colirios origina escozor, debe administrarse el último, de esta forma se evita el lagrimeo que puede producir al originar un efecto de lavado de la siguiente gota.
- **Cuánto tiempo duran las gotas.** Los colirios oculares tienen una duración de 28 días desde que se abren, debiendo eliminarse pasado este periodo. El paciente debe tenerlo previsto, para no quedarse sin gotas.
- **Cuando se utilizan lentillas blandas.** Algunos colirios oculares contienen cloruro de benzalconio como conservante que puede ser absorbido por las lentillas blandas y causar irritación ocular. Se recomienda no ponerse las lentillas hasta pasados al menos 15 minutos tras la administración del colirio ocular.

**Cuadro 2.** Modificado de 3

cen las consecuencias a largo plazo de la pigmentación que inducen en el iris (3,9), y su utilización representa un coste considerablemente superior a la de los betabloqueantes (2,12). Permiten su administración en forma de una dosis al día por la noche, lo que reduce las molestias y puede mejorar el cumplimiento.

### **Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)**

Los IAC orales fueron los primeros que se desarrollaron (acetazolamida y metazolamida) y se usaron como hipotensores sistémicos, hasta que se observó que producían una disminución de la PIO; posteriormente, por sus numerosos efectos secundarios, se han visto desplazados por los IAC tópicos (brinzolamida y dorzolamida). Reducen la formación de humor acuoso por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica (2), produciendo una disminución de la PIO ligeramente menor a la conseguida con timolol (3). Suelen utilizarse como terapia adicional a los betabloqueantes (2) o como alternativa, cuando éstos no pueden administrarse (9).

### **Simpaticomiméticos y alfa-agonistas**

Actúan por disminución de la producción o por aumento del drenaje de humor acuoso. En terapéutica se dispone de brimonidina y dipivefrina, que tienen actividad alfa y beta agonista; y, clonidina y apraclonidina, que actúan como alfa-agonistas (11).

La apraclonidina se ha asociado con una elevada incidencia de pérdida de efecto (taquifilaxia) y ciertos efectos adversos sobre el SNC, como somnolencia e hipotensión ortostática (11). En nuestro país está autorizada como terapia adicional a corto plazo, cuando otro tratamiento no reduce adecuadamente la PIO; y, tras la cirugía con láser (17). Brimonidina parece asociarse con una incidencia inferior de efectos adversos oculares y taquifilaxia (11), y está indicada en monoterapia en los casos en que los betabloqueantes tópicos están contraindicados; y, como coadyuvante cuando no se consigue reducir la PIO a niveles adecuados tras el tratamiento con un único agente (18).

### **Parasimpaticomiméticos**

Este grupo farmacológico se encuentra representado por la pilocarpina. Su mecanismo de acción para reducir la PIO parece deberse al aumento del drenaje trabecular del humor acuoso (8,11). Debido a que se asocia con una elevada incidencia de efectos adversos, y que se administra de 3 a 4 veces al

día, resulta poco utilizado como tratamiento del GPAA (11,12).

### **Asociaciones a dosis fijas**

En nuestro país se encuentran disponibles dorzolamida + timolol y latanoprost + timolol (19). Como ventajas de estas asociaciones se han propuesto, el evitar: problemas de dilución o lavado por la administración consecutiva de diferentes gotas sobre el mismo ojo; la exposición aditiva a los conservantes de cada fármaco (9); las posibles confusiones propias del uso de varios colirios; y, en definitiva, mejorar el cumplimiento del tratamiento (3,9). Sin embargo, su utilización también representa ciertas desventajas, como: la dificultad para identificar al agente causal en caso de reacción alérgica (9); y que la administración de la dosis óptima de un componente puede suponer una infra o sobredosificación del otro (3,9). Hasta la fecha no se dispone de evidencia clínica publicada que apoye de forma clara la supuesta mejora del cumplimiento del tratamiento que representaría la administración de estas asociaciones a dosis fijas (9). Adicionalmente se ha resaltado la ventaja de disminuir los conservantes en las asociaciones, por lo que en caso de necesitar tratamiento quirúrgico del glaucoma, el pronóstico es mejor por la menor afectación conjuntival.

### **SELECCIÓN Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO**

Como ya se ha comentado anteriormente, en la actualidad se suelen considerar de primera elección para el tratamiento del GPAA la administración tópica de agentes betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas (2,9,12). En este último grupo, el latanoprost es del que dispone de mayor experiencia de uso. Como alternativa de segunda elección se recomiendan los IAC y los simpaticomiméticos y alfa-agonistas (11,12); que también pueden utilizarse junto a un betabloqueante o un análogo de las prostaglandinas, cuando con estos tratamientos en monoterapia no se alcanza la reducción de la PIO necesaria (12).

Una vez instaurado el tratamiento del GPAA, los pacientes deben ser sometidos a seguimiento, vigilando la posible aparición de efectos adversos, y verificando la eficacia en la reducción de la PIO. En algunos pacientes puede ser necesaria la interrupción del tratamiento por falta de eficacia y/o problemas de seguridad, pasándose a administrar otro medicamento. Cuando el tratamiento utilizado consigue reducir la PIO, aunque no se alcanza el objetivo previsto, se puede mantener el medica-

mento añadiendo otro. En la mayoría de estas situaciones se utilizan fármacos de distintas clases por su contribución complementaria a la reducción de la PIO, debiendo evitarse la asociación de medicamentos de la misma categoría farmacológica ya que el uso conjunto no representa beneficios adicionales para el paciente (2,9,12).

### **CONCLUSIONES**

- Resulta de elevada importancia realizar el diagnóstico precoz del GPAA para iniciar cuanto antes su tratamiento.
- La evidencia clínica disponible muestra claramente que la disminución de la PIO previene la progresión del glaucoma. De manera que cuanto más se reduzca la PIO mejor será el pronóstico del paciente.
- Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento con medicamentos tópicos –gotas oculares– resulta eficaz para un control adecuado de la PIO.
- Los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas, con timolol y latanoprost como referentes respectivos, se consideran de elección para el tratamiento tópico del GPAA. Adicionalmente, los restantes fármacos tópicos disponibles –brinzolamida, dorzolamida, brimonidina, dipivefrina, apraclonidina, clonidina, pilocarpina– pueden añadirse al tratamiento con los anteriores, o emplearse como alternativas cuando aquellos no estuviesen indicados.
- Habitualmente el tratamiento se inicia cuando aparecen signos de deterioro del campo visual o cuando se presenta de forma avanzada. En los pacientes ancianos con progresión lenta de la enfermedad pueden no aparecer síntomas visuales, no requiriendo ser tratados.
- Debe realizarse el seguimiento periódico de los pacientes sometidos a tratamiento tópico del GPAA, vigilando especialmente los valores de la PIO, la campimetría visual automatizada, el fondo de ojo y la posible aparición de efectos adversos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Lang GK y cols. *Oftalmología. Texto y atlas en color*. Barcelona: Masson. 2002. p.: 233-77.
- 2- Distelhorst JS et al. *Open-angle glaucoma*. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1937-44.
- 3- *Recent developments in primary open angle glaucoma and ocular hipertensión*. *Merec Bull* 2003; 13(5): 17-20.
- 4- Weinreb RN et al. *Primary open-angle glaucoma*. *Lancet* 2004; 363: 1711-20.
- 5- *The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for the management of open angle glaucoma and ocular hypertension 2004*. Disponible en [www.rcophth.ac.uk](http://www.rcophth.ac.uk)
- 6- Belzunce A y cols. *Factores de riesgo vascular en el glaucoma primario de ángulo abier-*

to. *Anales Sis San Navarra* 2004; 27(3). Disponible en <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/n3/orig3a.html>

7- Zafra Pérez JJ y cols. Presión intraocular y prevalencia de glaucoma oculto en una población de la región de Murcia. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2000; n°3(Mar). Disponible en <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/archivos.htm>

8- Khaw PT et al. Glaucoma-2. Treatment. *BMJ* 2004; 328(7432): 156-8.

9- New topical drugs for open-angle glaucoma. *Drug Ther Bull* 2003; 41(2): 12-4.

10- The management of primary angle glaucoma. *Drug Ther Bull* 1997; 35(1): 4-6.

11- Lewis PR et al. Topical therapies for glaucoma: what family physicians need to know. *Am Fam Physician* 1999; 59(7): 1871-82.

12- Lee DA et al. glaucoma and its treatment: a review. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62(7): 691-9.

13- Ficha técnica de Xalatan (Pfizer).

14- Ficha técnica de Lumigan (Allergan).

15- Ficha técnica de Travatan (Alcon).

16- Zhang WY et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hipertensión. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 983-90.

17- Ficha técnica de lopimax (Alcon).

18- Ficha técnica de Alphagan (Allergan).

19- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2005 julio.

**En la revisión de este artículo ha participado como consultor externo, el Dr. D. Santiago Medialdea Marcos. Jefe del Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.**

## 2 Tribuna Terapéutica

# Riluzol en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

### RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurológica degenerativa, cuya etiología no se conoce por completo. Se presenta de forma esporádica e idiopática, aunque también se han observado formas familiares. Se manifiesta por debilidad de la musculatura de las extremidades y bulbar (atrofia de la musculatura orofaríngea), espasticidad, pérdida de peso y, en última instancia, insuficiencia respiratoria. Su pronóstico es muy grave, la enfermedad es casi siempre mortal, falleciendo aproximadamente la mitad de los pacientes a los tres o cuatro años después del inicio de la debilidad sintomática, por fallo respiratorio. A raíz del conocimiento de ciertas evidencias sobre la excitotoxicidad crónica del glutamato se realizaron ensayos clínicos con riluzol (RI), un fármaco que aparentemente bloquea la liberación presináptica de glutamato. Así, tras conocerse los resultados obtenidos con RI frente a placebo en dos ensayos clínicos, la FDA autorizó su comercialización en EE.UU, y la EMEA en Europa; estando comercializado en España desde 1997. En la actualidad, continúa siendo el único fármaco disponible para el tratamiento de la ELA, considerándose el tratamiento estándar de la misma al ser el único fármaco que ha mostrado en ensayos clínicos prolongar la supervivencia y retrasar el tiempo hasta que es necesario instaurar la ventilación mecánica.



### INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) supone una enorme carga para los pacientes, familiares y cuidadores; asociándose a unos costes progresivos, dado el elevado grado de incapacidad creciente que presentan los pacientes al precisar de mayor atención sanitaria conforme avanza la enfermedad. La ELA es una enfermedad esporádica e idiopática (90-95%), aunque –al igual que ocurre con otras enfermedades degenerativas– también se han observado formas familiares, presentándose con una incidencia de aproximadamente 1-2 casos por 100.000 habitantes (1-5).

Su etiología no se conoce por completo, habiéndose propuesto diferentes hipótesis, basadas fundamentalmente en observaciones neurobiológicas y clínicas. Entre ellas cabe destacar: la excitotoxicidad del glutamato (neurotransmisor excitador del SNC que actúa a nivel de las sinapsis de excitación rápida), ya que en los pacientes con ELA se ha encontrado una reducción en la recaptación del glutamato; la mutación del gen superóxido dismutasa; la autoinmunidad; y, el

déficit de factores neurotróficos de crecimiento (2).

La ELA se manifiesta por debilidad de la musculatura de las extremidades y bulbar (atrofia de la musculatura orofaríngea), espasticidad, pérdida de peso y, en última instancia, insuficiencia respiratoria. Su pronóstico es muy grave, la enfermedad es casi siempre mortal, falleciendo aproximadamente la mitad de los pacientes a los tres o cuatro años después del inicio de la debilidad sintomática, por fallo respiratorio; sobreviviendo a los 10 años tan sólo un 10% de los pacientes (1-5).

### RILUZOL: ANTECEDENTES

La ELA es una de las enfermedades neurológicas más estudiadas; disponiéndose de diversos ensayos clínicos y estudios destinados a conocer mejor su fisiopatología e investigar diferentes tratamientos, obteniéndose resultados negativos hasta hace relativamente poco tiempo (1,3). El conocimiento de que la acumulación de excitotoxicidad crónica del glutamato –hasta alcanzar niveles tóxicos– podía ocasionar la muerte neuronal, ha servido de base para realizar

ensayos clínicos con riluzol (RI), un fármaco que aparentemente bloquea la liberación presináptica de glutamato (1,3,6).

A raíz de los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos con RI frente a placebo en el tratamiento de la ELA, la FDA autorizó su comercialización en EE.UU. Por su parte, en 1996, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea del Medicamento recomendó que se concediera la autorización de comercialización de RI (Rilutek®) en Europa (7); estando comercializado en España desde 1997 para prolongar la esperanza de vida o el tiempo hasta la instauración de ventilación mecánica en pacientes con ELA (7,8).

En la actualidad, continúa siendo el único fármaco disponible para el tratamiento de la ELA, considerándose el tratamiento estándar de la misma al ser el único fármaco que ha mostrado en ensayos clínicos prolongar la supervivencia (en torno a unos tres meses) de estos pacientes. No obstante, se están investigando otros agentes para el tratamiento de la ELA, así como diferentes combinaciones de fármacos (1,3,9).

## MECANISMO DE ACCIÓN, FARMACOCINÉTICA Y REACCIONES ADVERSAS

El RI se absorbe en un 90% tras su administración por vía oral y presenta una biodisponibilidad del 60%, debido al metabolismo de primer paso hepático; alcanzando la concentración plasmática máxima entre una hora y hora y media después de su administración. El RI atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Se elimina de forma metabolizada en un 90% por vía renal, siendo su vida media de eliminación de 12 horas (10,11). Al parecer su acción se debe a que disminuye la acción neuroexcitadora del ácido glutámico, bloqueando su neurotransmisión en el sistema nervioso central e inhibiendo la liberación presináptica del mismo, posiblemente al bloquear los canales del sodio. Al parecer, también puede bloquear alguno de los procesos postsinápticos que activan los receptores NMDA cerebrosplinales (4-6,9-11).

La utilización de RI está contraindicada en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, siendo recomendable vigilar la función hepática de forma rutinaria en todos los pacientes. Los efectos adversos que se han asociado con mayor frecuencia a RI han sido: astenia, náuseas, cefalea, elevaciones de las enzimas hepáticas y dolor abdominal. También pueden aparecer otros efectos, como: diarrea o estreñimiento, anorexia y vómitos, taquicardia, mareos, vértigo o somnolencia (5,6,12).

## ENSAYOS CLÍNICOS

Entre las evidencias disponibles sobre uso de RI en el tratamiento de la ELA cabe destacar cuatro ensayos clínicos controlados que cumplieron los criterios de aleatorización exigidos para su inclusión en la revisión sistemática elaborada por la *Cochrane Library* (1,13-15).

Los tres ensayos clínicos que estudiaron la supervivencia sin traqueotomía incluyeron un total de 1282 pacientes (876 tratados con RI y 406 con placebo). En ellos se encontró que la administración de RI (100 mg/día) aumentaba la supervivencia en los dos primeros (13,14), mientras que en el tercer ensayo (que incluyó pacientes de mayor edad y más seriamente afectados) no se encontraron ventajas significativas (15).

En el cuarto ensayo, realizado en Japón con un escaso número de pacientes, se utilizaron diferentes variables principales de evaluación. Los resultados del estudio fueron negativos; no incluyéndose en la revisión sistemática elaborada por la *Cochrane Library*, debido a las diferencias observadas y a la falta de datos específicos de supervivencia (1).

En la revisión de la *Cochrane Library* se concluye que la administración diaria de 100 mg de RI es razonablemente segura y probablemente prolonga la supervivencia en aproximadamente dos meses en los pacientes con ELA. Sin embargo, los estudios no controlados recientes que utilizan grandes bases de datos que abarcan de 5 a 10 años sugieren que el tratamiento con RI se puede asociar con una prolongación de la supervivencia promedio de 6 meses, 12 meses o incluso 21 meses; aunque no está claro hasta qué punto la mayor eficacia observada de RI en estos estudios no controlados pudo estar influenciada por otros factores (1).

Por su parte, en la guía sobre uso de RI elaborado por el *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* se señala que los resultados de los anteriores ensayos clínicos indican que la utilización de RI reducía en un 17% el riesgo relativo de tener que practicar una traqueotomía a lo largo de un periodo de 18 meses; si bien, se ha observado alguna heterogeneidad en los resultados de los estudios. También se observó una pequeña reducción en el índice de deterioro del estado funcional; sin que se haya podido establecer la significación clínica de este hallazgo (5).

Asimismo, para la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), en los dos primeros ensayos clínicos se demostró que este fármaco amplía ligeramente la supervivencia o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en pacientes con ELA que no se encuentren en las últimas etapas de la enfermedad; pese a todo, no se ha podido demostrar su eficacia en otros tipos de enfermedades de las motoneuronas, ni se ha podido probar que tenga algún efecto terapéutico sobre la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores (7).

## CONCLUSIÓN

En la actualidad –basándose en los resultados de dos amplios ensayos clínicos que se realizaron en los años 1990– se considera a RI como el único fármaco que ha demostrado su eficacia para modificar la historia natural de la ELA y para prolongar la supervivencia y el tiempo hasta instaurar la ventilación mecánica. No obstante, hasta la fecha no se dispone de evidencias publicadas que apoyen su utilidad en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Miller RG et al. Riluzol para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)/enfermedad de la motoneurona (EMN) (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 2- Borrás Blasco J et al. Riluzol como tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Neurol* 1998; 27(160): 1021-7.
- 3- Lechtzin N et al. Approach to the patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Pulm Med* 2005; 12(3):168-76.
- 4- Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis. *Med Lett Drugs Ther* 1995; 37(963): 113-4.
- 5- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of riluzole (Rilutek®) for the treatment of motor neurone disease. Technology Appraisal Guidance – No. 20 (January, 2001). Disponible en URL: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- 6- Kiernan MC. Riluzole: a glimmer of hope in the treatment of motor neurone disease. *Med J Aust* 2005; 182(7): 319-20.
- 7- Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Rilutek. (DCI): riluzol. EMEA 1996; CPMP/0290/96.
- 8- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2005 julio.
- 9- Traynor BJ et al. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis; A population-based study in Ireland, 1996-2000. *J Neurol* 2003; 250(4): 473-9.
- 10- Riluzole (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 126. Edition expires [12/2005])*.
- 11- Riluzole (Systemic). USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 126. Edition expires [12/2005])*.
- 12- Riluzole. (Martindale –The Complete Drug Reference). In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 126. Edition expires [12/2005])*.
- 13- Bensimon G et al. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994; 330(9): 585-91.
- 14- Lacomblez L et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1996; 347(9013): 1295-31.
- 15- Bensimon G et al. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2002; 249(5): 609-15.



Escuela Andaluza de Salud Pública  
CONSEJERÍA DE SALUD

## Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de  
Salud dirigido por la Escuela  
Andaluza de Salud Pública

### CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M<sup>o</sup> Recalde Manrique.  
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.  
REDACCION CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Victor Bolivar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiano Martínez, Fernando Gamboa Antúñolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.<sup>a</sup> Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, M.<sup>a</sup> Dolores Murillo Fernández, Julio Romero González, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Juan Tormo Molina, Concepción Verdú Camarasa.

DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.  
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.  
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.