

Glaucoma

Patogenia, diagnóstico y tratamiento



El glaucoma es una enfermedad crónica, evolutiva y muy grave, ya que su curso natural es la ceguera. De hecho, es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo, pues se estima que 66,8 millones de personas tienen glaucoma de los que 6,7 millones presentan ceguera bilateral por esta causa. En el presente trabajo, los autores abordan la patogenia, diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de glaucoma.

El glaucoma es un conjunto de procesos que tiene en común una neuropatía óptica adquirida, caracterizada por una excavación de la papila óptica y un adelgazamiento del borde neuroretiniano. Esta excavación está producida por la pérdida de axones de las células ganglionares de la retina que forman las fibras del nervio óptico. Cuando la pérdida de tejido del nervio óptico es significativa, se desarrolla una disminución del campo visual que puede dar lugar a una ceguera total si la pérdida de fibras es completa.

La presión intraocular elevada es un factor de riesgo para el glaucoma, pero no es necesaria para que exista la enfermedad. La presión intraocular normal varía entre 11 y 21 mmHg; no obstante, algunas personas pueden desarrollar lesión del nervio óptico con una presión intraocular normal (glaucoma de tensión normal o baja) y, por otro lado, hay muchos pacientes con presiones mayores de 21 mmHg sin lesiones en el nervio óptico y se dice que tienen hipertensión ocular.

La mayoría de los casos de glaucoma son asintomáticos hasta que la lesión del nervio óptico avanza y se desarrolla la pérdida del campo visual.

RAMÓN T. PIÑERO, MIGUEL LORA y MARÍA ISABEL ANDRÉS

FARMACÉUTICOS.



Patogenia

El glaucoma puede clasificarse según la existencia de obstrucción en el sistema de drenaje del humor acuoso, como glaucoma de ángulo abierto o de ángulo cerrado. Además, puede subdividirse según su etiología en primario o secundario.

El principal sistema de drenaje del ojo (sistema convencional) se localiza en el ángulo de la cámara anterior y se encarga del 83-96% de este drenaje en condiciones normales. Consiste en el flujo de humor acuoso a través de la malla trabecular, el canal de Schlemm, los canales intraesclerales y las venas episclerales y conjuntivales. En el glaucoma de ángulo abierto con aumento de la presión intraocular, la elevación de la tensión se debe a que el drenaje es inadecuado, a pesar de que el ángulo iridocorneal se mantiene abierto y parece relativamente normal en la exploración gonioscópica. En el glaucoma de ángulo cerrado, el aumento de la presión intraocular se produce cuando el drenaje normal del humor acuoso disminuye en grado suficiente por una obstrucción física del iris periférico.

Las vías secundarias (alternativas) de drenaje del humor acuoso, también conocidas como sistema de drenaje uveoscleral, eliminan el 5-15% del humor acuoso formado. Consiste en la salida de humor acuoso a través de la cara anterior del cuerpo ciliar y los músculos ciliares hasta alcanzar el espacio supracoroideo (p. ej., entre la coroides y la esclera), en el que abandona finalmente el ojo a través de canales esclerales.

Cuando el drenaje del humor acuoso no es el correcto, en la cámara anterior del ojo se produce un aumento de presión, que se transmite a la cámara posterior (humor vítreo) produciendo una disminución del flujo sanguíneo retiniano. Esto, a su vez, provoca una mala irrigación arterial de la papila óptica que se traduce en una degeneración progresiva de las fibras del nervio óptico y, por tanto, en una ceguera progresiva.

Diagnóstico

Es esencial realizar una exploración oftalmológica exhaustiva para efectuar tempranamente el diagnóstico y el tratamiento. El diagnóstico debe incluir la visualización del ángulo iridocorneal mediante un prisma o lente de contacto especial (gonioscopia), la medida de la presión intraocular (tonometría), la exploración del campo visual (campimetría) y, sobre todo, el examen del nervio óptico. Una prueba de detección selectiva de glaucoma basada sólo en la toma de la presión intraocular tiene poca sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo.

La visualización del ángulo de la cámara anterior permite diferenciar entre el glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado. No obstante, al ser opacos el

limbo y la esclera situados por encima, el ángulo sólo puede verse mediante gonioscopia.

Si la decisión de tratar el glaucoma se basa sólo en el aumento de la presión intraocular, algunos pacientes con glaucoma de tensión normal se verán privados del tratamiento que precisan, mientras que otros con hipertensión ocular recibirán un tratamiento innecesario de por vida que les puede causar efectos secundarios. Alrededor del 90% de los pacientes con hipertensión ocular (>21 mmHg) nunca desarrollarán glaucoma. Aunque muchas personas con hipertensión ocular pueden tolerar valores tensionales elevados, si la presión intraocular excede de 27-30 mmHg conviene iniciar el tratamiento, sobre todo en personas con factores de riesgo asociados.

Tipos

El glaucoma de mayor prevalencia en el mundo occidental se asocia a un ángulo iridocorneal abierto, por lo que la resistencia al drenaje del humor acuoso se localiza en el interior de la trabécula. Si un paciente presenta glaucoma asociado a un aumento de la presión intraocular sin una causa identificada, la enfermedad se llama glaucoma primario o crónico de ángulo abierto.

Los pacientes con neuropatía óptica de origen glaucomatoso y pérdida del campo visual, pero sin antecedentes de aumento de la presión intraocular, tienen un glaucoma normotensivo.

Como ya se ha dicho anteriormente, los pacientes con aumento de la presión intraocular sin lesión glaucomatosa tienen hipertensión ocular.

Cuando el glaucoma de ángulo abierto se asocia a una causa identificable como el uso de corticoides, se denomina glaucoma secundario de ángulo abierto.

Por otra parte, cuando hay una obstrucción de la salida del humor acuoso a través del retículo trabecular, estamos hablando de un glaucoma de ángulo cerrado.

En la tabla 1 se muestran los tipos de glaucoma según su etiología.



Tabla 1. Clasificación del glaucoma según su etiología

GLAUCOMA CRÓNICO DE ÁNGULO ABIERTO (IDIOPÁTICO)
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucomas de presión elevada • Glaucomas de presión normal
GLAUCOMAS POR BLOQUEO PUPILAR
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma por cierre angular agudo • Glaucoma por cierre angular subagudo • Glaucoma por cierre angular crónico • Glaucoma de mecanismo combinado
GLAUCOMAS DEL DESARROLLO
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma congénito (infantil) • Glaucoma juvenil • Síndrome de Axenfeld-Rieger • Anomalía de Peters • Aniridia • Otras alteraciones del desarrollo
GLAUCOMAS ASOCIADOS A OTROS TRASTORNOS OCULARES
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucomas asociados a trastornos del endotelio corneal (síndrome endotelial iridocorneal, distrofia polimorfa posterior, distrofia endotelial de Fucks) • Glaucomas asociados a trastornos del iris y del cuerpo ciliar (glaucoma pigmentario, iridosquisis, iris en meseta) • Glaucomas asociados a trastornos del cristalino (síndrome de exfoliación, glaucomas de ángulo abierto inducidos por el cristalino, glaucomas asociados a intumescencia y dislocación del cristalino) • Glaucomas asociados con trastornos de la retina, la coroides y el vítreo (glaucomas asociados a desprendimiento de retina y alteraciones vitreoretinianas, glaucoma neovascular) • Glaucomas asociados con tumores intraoculares
GLAUCOMAS ASOCIADOS CON UN AUMENTO DE LA PRESIÓN VENOSA EPISCLERAL
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades sistémicas asociadas con presión intraocular elevada y glaucoma • Glaucoma corticoide
GLAUCOMAS ASOCIADOS CON INFLAMACIÓN Y TRAUMATISMOS
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucomas asociados a queratitis, episcleritis y escleritis • Glaucomas asociados a uveitis • Glaucomas asociados a traumatismos oculares • Glaucomas asociados a hemorragias
GLAUCOMAS SECUNDARIOS A CIRUGÍA INTRAOCULAR
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma por bloqueo ciliar (maligno) • Glaucomas en la afaquia y pseudoafaquia • Proliferación epitelial, fibrosa y endotelial • Glaucomas asociados con la cirugía corneal • Glaucomas asociados a la cirugía vitreoretiniana

Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)

Es con diferencia el tipo de glaucoma con mayor prevalencia en occidente. En el GPAA se han encontrado alteraciones en los haces trabeculares, en el endotelio, en el tejido yuxtacanalicular y en el canal de Schlemm. Algunos estudios han demostrado cambios similares a los observados en el proceso de envejecimiento. Los haces de la trabécula pueden estar engrosados, provocando disminución del espacio intratrabecular.

Es una enfermedad asintomática hasta las fases tardías de su evolución, y cuando el paciente se da cuenta de la pérdida de campo visual, el grado de atrofia del nervio óptico suele ser muy acusado. La visión central es habitualmente la última en afectarse, perdiéndose primero la visión periférica. No obstante, algunos pacientes pueden referir síntomas, como problemas al bajar escaleras si se afecta el campo visual inferior, dificultad para conducir o pérdida de algunas palabras cuando leen.

El signo principal es la atrofia glaucomatosa del nervio óptico con pérdida asociada del campo visual. Por definición, los pacientes con GPAA tienen presiones intraoculares mayores de 21 mmHg y un ángulo iridocorneal abierto con una trabécula de apariencia normal. El GPAA es bilateral, pero puede ser asimétrico.

Factores de riesgo principales

- **Edad.** En algunos estudios la edad es un factor de riesgo incluso más importante que el aumento de presión intraocular. El GPAA es infrecuente en individuos menores de 40 años.
- **Raza negra.** Tiene una prevalencia 4-16 veces mayor para presentar glaucoma en relación con la raza blanca. La tasa de ceguera es hasta ocho veces mayor.
- **Antecedentes familiares positivos.** El 20-25% de pacientes con GPAA tienen antecedentes familiares de glaucoma.
- **Presión intraocular elevada.** El riesgo de presentar glaucoma aumenta de forma paralela al aumento de la presión intraocular, aun cuando este aumento se encuentra dentro del rango de la normalidad. Cuando la presión intraocular supera los 21 mmHg, el riesgo de GPAA aumenta entre 6-10 veces en comparación con una presión inferior a 15 mmHg.

Factores de riesgo menores

- **Miopía.** Existe mayor prevalencia de GPAA en miopes. En los pacientes con hipertensión ocular, los que presentan miopía tienen mayor probabilidad de desarrollar lesión glaucomatosa en relación con aquellos con visión emétrope.
- **Diabetes mellitus.** La diabetes aumenta la sensibilidad del nervio óptico por la lesión que produce sobre los vasos de pequeño calibre.



Diagnóstico temprano

Es preciso hacer un diagnóstico temprano en todo individuo mayor de 40 años o que presente factores de riesgo.

En atención primaria, lo podemos sospechar al encontrar una presión intraocular elevada o una alteración de las papilas en un sujeto asintomático, tras lo que deberemos remitir al paciente a la consulta de oftalmología. Los instrumentos disponibles en una consulta de atención primaria son:

- Exploración de la agudeza visual.
- *Visualización de fondo de ojo mediante oftalmoscopia directa*. Este es el método más valioso, debido a los cambios en la apariencia del nervio óptico, antes de que exista pérdida de campo visual. El acopamiento de la papila es la característica unificadora de todas las formas de glaucoma. Otras enfermedades que provocan la muerte axonal del nervio óptico conducen a palidez, pero el glaucoma es casi la única en que esta muerte produce además excavación de la papila.
- *Tonometría*. La presión intraocular aumentada es el único factor de riesgo para el glaucoma que puede tratarse. La tonometría se usa en atención primaria mediante dos métodos de cuantificación: la indentación con el tonómetro de Schiotz y la tonometría de aplanación (tonómetro de Perkins y tonometría de no contacto).

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con GPAA diagnosticados tempranamente en su curso evolutivo y que reciben un tratamiento adecuado tienen una buena evolución. El tratamiento principal es farmacológico y debe ir dirigido fundamentalmente a mejorar la irrigación arterial de la papila óptica mediante la disminución de la presión intraocular y aumento del flujo sanguíneo.

Los pacientes que se administran hipotensores tópicos deben aprender a realizar el cierre pasivo de los párpados con oclusión del punto lagrimal para reducir la absorción sistémica y los efectos secundarios asociados.

Los efectos colaterales de los bloqueadores beta tópicos (timolol, carteolol, levobunolol, etc.) comprenden broncospasmo y falta de aliento (que los pacientes atribuyen con frecuencia a sobreesfuerzos), depresión y fatiga (que muchos pacientes achacan a su edad), confusión, impotencia, caída de cabello, hipocausia y bradicardia.

Los agonistas adrenérgicos no selectivos tópicos (dipivefrina) presentan una alta incidencia de reacciones tóxicas o alérgicas y en muchos pacientes no consiguen reducir la presión intraocular aunque, no

obstante, pueden ser beneficiosos en ciertos pacientes. Los agonistas adrenérgicos α -2 selectivos (apraclonidina y brimonidina) bajan eficazmente la presión intraocular, aunque, debido a la alta frecuencia de reacciones alérgicas y de taquifilaxia, la apraclonidina parece más útil en la prevención de las elevaciones de presión intraocular posláser y posquirúrgicas y al control tensional a corto plazo, más que para tratamientos prolongados. Las reacciones alérgicas y la taquifilaxia parecen menos frecuentes con la brimonidina, aunque algunos pacientes pueden presentar sequedad de boca.

Los agonistas colinérgicos tópicos (acetilcolina, pilocarpina) siguen siendo una opción excelente en ciertos pacientes, como los pseudoafáquicos, en los que ni la miosis ni la catarata son ya un problema. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) son muy eficaces en la reducción de la presión intraocular, pero sus frecuentes efectos secundarios (como fatiga, anorexia, depresión, parestesias, alteraciones electrolíticas en plasma, litiasis renal o discrasias sanguíneas) limitan su empleo. Algunos pacientes que reciben inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica se quejan de sabor amargo tras la instilación de las gotas.

Los análogos de prostaglandinas tópicos (latanoprost, travoprost, bimatoprost) reducen eficazmente la presión intraocular durante 24 h con una única aplicación diaria. Parecen ser bien tolerados y presentan pocos efectos sistémicos. El principal efecto secundario ocular es el aumento de la pigmentación del iris, especialmente en los iris de color verdoso y un enrojecimiento ocular.

Si a pesar de combinar varios tipos de colirios no se consigue controlar la presión intraocular, se intenta abrir una vía de drenaje artificial, primero mediante una trabeculoplastia con láser y, si ésta no fuera eficaz, con trabeculectomía quirúrgica que es mucho más eficaz.

Glaucoma por cierre angular

El glaucoma por cierre angular es el asociado a un ángulo iridocorneal cerrado. Puede ser primario, por bloqueo pupilar, o secundario, debido a tracción del iris hacia el ángulo o a lesiones que empujan el iris hacia delante. Las dos situaciones más frecuentes en las que el iris es arrastrado hacia el ángulo son el glaucoma neovascular en pacientes con diabetes u oclusión de la vena central de la retina y los precipitados inflamatorios que provocan sinequias anteriores del iris en el ángulo. Hay muchas etiologías posibles que pueden empujar el iris hacia delante y producir cierre angular, siendo la más frecuente el bloqueo pupilar primario, sobre el que se centrará el resto de este apartado.



Tabla 2. Fármacos hipotensores oculares comercializados en España

GRUPO TERAPÉUTICO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA	FARMACO (ESPECIALIDAD)
Simpaticomiméticos o agonistas adrenérgicos	Disminuyen la producción de humor acuoso y aumentan su drenaje	Producen midriasis dipivefrina (<i>Diopine, Glaudrops</i>), clonidina (<i>Isoglacon</i>), apraclonidina (<i>Iopimax</i>), brimonidina (<i>Alphagan</i>)
Parasimpaticomiméticos o agonistas colinérgicos	Aumentan el drenaje del humor acuoso. Producen miosis y acomodación	Acetilcolina (<i>Acetilcolina 1% Cusí</i>), pilocarpina (<i>Colircusi Pilocarpina, Isopto Carpina</i>)
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Disminuyen la producción de humor acuoso	Acetazolamida (<i>Edemox</i>), diclofenamida (<i>Glaconide</i>), dorzolamida (<i>Trusopt</i>), brinzolamida (<i>Azopt</i>)
Bloqueadores beta	Disminuyen la producción de humor acuoso	Levobunolol (<i>Betagan</i>), timolol (<i>Cusimolol, Nyolol, Timabak, Timoftol, Timogel, Timolol Géminis</i>), carteolol (<i>Elebloc, Mikelan</i>), betaxolol (<i>Betaxolol Alcon, Betoptic</i>), timolol con dorzolamida (<i>Cosopt</i>), timolol con latanoprost (<i>Xalacom</i>)
Análogos tópicos de prostaglandinas	Aumentan el drenaje del humor acuoso vía uveoescleral	Travoprost (<i>Travatan</i>), bimatoprost (<i>Lumigan</i>), latanoprost (<i>Xalatan</i>)

La prevalencia de glaucoma primario por cierre angular difiere según el grupo étnico o racial. Es muy frecuente entre los esquimales y los asiáticos. El cierre angular primario es más común en las mujeres, los hipermetropes y los ancianos, así como en pacientes con historia familiar de glaucoma de ángulo cerrado.

Durante el envejecimiento normal, el cristalino se vuelve más grueso, produciendo una mayor aposición con el borde pupilar. En los ojos anatómicamente predispuestos, este fenómeno puede impedir el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior hacia la anterior, lo que origina un aumento de presión en la cámara posterior. Esta diferencia de presión provoca que el iris periférico se abombe hacia delante, obstruyendo el ángulo y causando cierre angular. El ángulo se puede ocluir parcial o intermitentemente, lo que puede provocar glaucoma por cierre angular intermitente, subagudo o crónico. Además, el ángulo puede quedar bloqueado completamente de forma brusca, lo que desencadena un glaucoma agudo. La raza y ciertas características anatómicas del ojo determinarán quién desarrollará glaucoma por cierre angular agudo o crónico.

La mayoría de las personas predispuestas al glaucoma por cierre angular agudo, crónico, subagudo o intermitente no tienen signos ni síntomas. No obstante, algunos pueden presentar signos sutiles, como enrojecimiento ocular, dolor, visión borrosa o cefalea. En ocasiones, estas molestias oculares mejoran al dormir, quizá debido a la miosis inducida por el sueño, que puede resolver un ataque intermitente o subagudo de glaucoma.

Los síntomas de glaucoma agudo por cierre angular son por lo general evidentes: dolor ocular intenso, hi-

peremia, descenso de visión, visión de halos coloreados, cefalea, náuseas y vómitos. Los pacientes que acuden a urgencias con un ataque de glaucoma agudo a veces son diagnosticados erróneamente, atribuyéndose sus síntomas a problemas neurológicos o gastrointestinales. La exploración de un paciente con glaucoma agudo revela la presencia de lagrimeo, edema palpebral, inyección conjuntival, velamiento corneal, pupila fija en semimidriasis y con frecuencia una inflamación leve en cámara anterior. Puede ser complicado realizar la gonioscopia a causa de la opacificación corneal aunque, no obstante, la exploración del otro ojo mostrará un ángulo estrecho susceptible de ocluirse. Si el ojo contralateral presenta un ángulo completamente abierto, deben considerarse otros diagnósticos en vez de glaucoma por cierre angular.

Tratamiento

El tratamiento de un ataque agudo de glaucoma se debe iniciar inmediatamente, porque puede instaurarse con rapidez una pérdida de visión definitiva. El tratamiento inicial es farmacológico con bloqueadores beta tópicos, hiperosmóticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos y agonistas α -2 adrenérgicos selectivos. A continuación se añade pilocarpina al 1-2% dos veces, con 15 min de intervalo. Los mióticos no suelen ser efectivos si la presión intraocular es mayor de 40-50 mmHg, debido a anoxia del esfínter pupilar.

La iridotomía periférica con láser es el tratamiento definitivo del glaucoma agudo y como el otro ojo tiene un riesgo del 80% de desarrollar un ataque de glaucoma agudo, debe realizarse una iridotomía profiláctica en ese ojo.



El tratamiento definitivo en pacientes con glaucoma por cierre angular intermitente, subagudo o crónico también es la iridotomía periférica con láser. Además, debe realizarse una iridotomía periférica en pacientes en los que se detecte un ángulo potencialmente ocluable mediante gonioscopia, incluso en ausencia de síntomas, para prevenir el glaucoma por cierre angular. El riesgo de complicaciones de la iridotomía periférica con láser es extremadamente bajo en comparación con sus efectos beneficiosos. Es posible que se presente diplopía, que puede ser molesta si la iridotomía no se hace suficientemente periférica como para que la cubra el párpado superior.

Conclusiones

- Los medicamentos de elección para el tratamiento de todos los tipos de glaucoma son los bloqueadores beta usados en combinación con otros hipotensores oculares por su excelente eficacia para el control de la presión intraocular.
- El objetivo de la terapia farmacológica es el tratamiento hipotensor preventivo y paliativo de una enfermedad que se prolongará durante toda la vida. Una de las mayores dificultades consiste en conseguir mantener el cumplimiento de la terapia por parte de los pacientes, debido a la falta de síntomas de la enfermedad y a la presencia de importantes efectos secundarios oculares y sistémicos de la mayoría de los hipotensores.
- Como profesionales sanitarios, los farmacéuticos pueden conseguir que los pacientes presenten una buena adherencia al tratamiento mediante una adecuada exposición de las características de la enfermedad al paciente (que debe comprender que se trata de una enfermedad crónica e irreversible) y un adecuado y riguroso seguimiento farmacoterapéutico. ■

Bibliografía general

Berkow R. The Merck Manual. 11th ed. London: 2000.
 Fauci AS, et al. Harrison; Principios de Medicina Interna. 15ª ed. Madrid: Interamericana, 2002.
 Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1997.
 Pineda A, Quesada E. Glaucoma. Guías clínicas 2002. Fistera.com
 Catálogo General de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de COF, 2003.
 Método DÁDER. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2003.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. VARILRIX, 10^{3.3} UFP/0.5 ml, polvo y disolvente para solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (0.5 ml) de vacuna reconstituida contiene: Virus varicela-zóster vivos atenuados (cepa Okai); no menos de 10^{3.3} Unidades Formadoras de Placa (UFP), obtenidos por propagación en células diploides humanas MRCS. Lista de excipientes en sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y disolvente para solución inyectable. Solución de rosca a roja. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** VARILRIX está indicado para: a) La inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos (> 13 años) seronegativos para el virus de la varicela-zóster y que, por lo tanto, tienen riesgo de desarrollar la enfermedad. En el caso de la profilaxis postexposición o de una emergencia médica la vacuna podrá administrarse a sujetos con historia negativa de varicela, siempre bajo estricto control médico. b) La inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos sanos. Se recomienda la vacunación entre otros, en los siguientes casos: - Pacientes con leucemia aguda. Los pacientes leucémicos tienen especial riesgo de padecer una varicela grave y deben vacunarse si son seronegativos. Cuando se vacunen pacientes durante la fase aguda de la leucemia, debe interrumpirse la quimioterapia de mantenimiento una semana antes y una semana después de la vacunación. Los pacientes sometidos a radioterapia no deberían vacunarse durante la fase de tratamiento. - Pacientes en tratamiento inmunosupresor. Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (incluida la terapia con corticosteroides) para tumores sólidos malignos o enfermedades crónicas graves (tales como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, colágenosis, asma bronquial grave) están contraindicados a desarrollar una varicela grave. En general debe vacunarse a los pacientes cuando estén en remisión hemológica completa de la enfermedad. Es aconsejable que el recuento total de linfocitos no sea inferior a 1.200 por mm³, o no exista otra evidencia de deficiencia inmunitaria celular. - Pacientes con trasplante programado de órgano. En el caso de que se esté considerando un trasplante de órgano (p.e. trasplante renal), la vacuna debe administrarse algunas semanas antes de la instauración del tratamiento inmunosupresor. - Pacientes con enfermedades crónicas. Otras enfermedades crónicas que puedan predisponer a una varicela grave, tales, como enfermedades pulmonares crónicas y cardiovasculares, enfermedad cutánea diseminada y mucoviscidosis. Los niños en tratamiento crónico con salicilatos constituyen también un grupo de riesgo en el que el beneficio de la vacunación es superior al riesgo. - Contactos próximos sanos. Los contactos próximos sanos seronegativos de los pacientes que tienen riesgo de padecer una varicela grave deben vacunarse, para reducir el riesgo de transmisión del virus a los pacientes de alto riesgo. Estos incluyen el personal sanitario en contacto con pacientes de alto riesgo. **VARILRIX no está indicado para su uso sistemático en niños.** Sin embargo, puede ser administrada a niños sanos seronegativos de 1-12 años de edad que sean contactos próximos de pacientes con riesgo elevado de varicela grave. Aunque se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna a partir de los 3 meses de edad, se recomienda su administración a partir de los 12 meses. Debe considerarse que la mayoría de los adultos con una historia reciente de varicela tienen anticuerpos frente al virus varicela-zóster. En principio, la administración de VARILRIX a personas ya inmunes no ofrece beneficio adicional. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología: Adolescentes (> 13 años) y adultos: Deben recibir una única dosis de 0.5 ml, con una vacuna reconstituida. No se debe administrar una segunda dosis de vacuna a menos de 4 semanas (intervalo mínimo de seis semanas). No hay datos suficientes para determinar la eficacia protectora de la vacuna a largo plazo. Sin embargo, en la actualidad, no hay evidencias de que se requieran de forma sistemática dosis adicionales, tras completar una pauta de dos dosis en adolescentes y adultos sanos. Niños de 1-12 años: **VARILRIX no está indicado para su uso sistemático en niños.** Sin embargo, bajo las circunstancias descritas en la sección 4.1, se debe administrar una dosis reconstituida de 0.5 ml. En pacientes de alto riesgo pueden ser necesarias dosis adicionales de vacuna. Ancianos: No se dispone de datos sobre la respuesta inmune de VARILRIX en ancianos. Pacientes inmunodeprimidos: Si es necesaria la administración de VARILRIX a sujetos seronegativos antes de un periodo de inmunosupresión programada o posible en el futuro, como sucede con los pacientes en espera para un trasplante de órgano o pacientes con una enfermedad maligna en remisión, el momento de la vacunación debe tener en cuenta el tiempo que debe transcurrir desde la administración de la segunda dosis hasta el momento en que se espera alcanzar la máxima protección (ver también secciones 4.3, 4.4 y 5.1). **Forma de administración:** VARILRIX debe ser administrada exclusivamente por vía subcutánea. El lugar preferible para la inyección es la parte superior del brazo (brazo deltoideo). VARILRIX no debe administrarse por vía intradérmica. VARILRIX no debe administrarse por vía intravascular bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos de inmunogenicidad cuando se emplean diferentes preparados comerciales de vacuna de varicela-zóster en la primera y segunda dosis. Por lo tanto, se recomienda emplear el mismo preparado comercial para ambas dosis. VARILRIX no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa (ver también secciones 4.5 y 6.2). **4.3. Contraindicaciones.** VARILRIX está contraindicada en sujetos con historia de hipersensibilidad a la neomicina, o a cualquiera de los componentes de la vacuna, o a cualquier otro componente de la vacuna. No se debe administrar la vacuna a personas con historia de hipersensibilidad a la neomicina o a cualquiera de los componentes de la vacuna. VARILRIX está contraindicada durante el embarazo o la lactancia (ver también secciones 4.4 y 4.6). Como sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de VARILRIX en personas que padezcan una enfermedad febril aguda y grave. VARILRIX no debe administrarse a sujetos con inmunodeficiencia primaria o adquirida, tales como leucemias, linfomas, disrasias sanguíneas, evidencia clínica de infección por el VIH, o pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor (incluyendo la administración de corticosteroides a dosis elevadas) salvo en las circunstancias descritas en la sección 4.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Como sucede con todas las vacunas inyectables, debe existir una vigilancia médica y estar disponible un tratamiento en caso de cualquier reacción alérgica infrecuente tras la administración de la vacuna. VARILRIX contiene virus varicela-zóster vivos atenuados y su administración está contraindicada durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6). Debido a que se desconoce el riesgo que supone la administración de la vacuna para la madre y el feto no debe administrarse durante el embarazo y debe recomendarse a las mujeres candidatas a la vacunación que tomen las precauciones necesarias para evitar un embarazo en el periodo entre la primera y la segunda dosis de vacuna y en los tres meses siguientes a la administración de la segunda dosis. Si accidentalmente una mujer gestante recibe la vacuna o queda embarazada en los tres meses siguientes a la administración de la última dosis de vacuna o entre la primera y la segunda dosis deberá ponerlo en conocimiento de su médico. Se recomienda la realización de una prueba de embarazo a todas las mujeres potencialmente fértiles antes de la vacunación. Los estudios de eficacia y la experiencia postcomercialización indican que la vacuna no protege completamente a todos los individuos frente a la varicela natural y que no cabe esperar que se obtenga una protección máxima frente al virus varicela-zóster hasta aproximadamente unas seis semanas después de completar el esquema de vacunación (ver sección 5.1). La administración de VARILRIX a sujetos durante el periodo de incubación de la infección no garantiza la protección frente a las manifestaciones clínicas de la varicela, ni la modificación del curso de la enfermedad. El exantema causado por la infección primaria debida al virus varicela-zóster salvaje puede ser más grave en individuos con lesiones graves de la piel, incluidos los eczemas. Se desconoce si existe un incremento del riesgo de lesiones cutáneas asociado a la vacunación en estas personas, pero esta posibilidad debe ser tenida en cuenta antes de la vacunación. Transmisión de la cepa vacunal: Se ha observado la transmisión de la cepa vacunal desde sujetos sanos vacunados a sus contactos, bien fuesen estos individuos sanos, mujeres embarazadas o pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, la transmisión a cualquiera de estos grupos es muy infrecuente y no se ha confirmado en ausencia de exantema postvacunal (ver sección 4.8). En los contactos sanos de los vacunados, en ocasiones se ha producido una seroconversión en ausencia de cualquier manifestación clínica de la infección. Las infecciones sintomáticas debidas a la transmisión de la cepa vacunal, se asocian con un pequeño número de lesiones en la piel y mínimas manifestaciones sistémicas. Sin embargo, si el sujeto vacunado desarrolla un exantema cutáneo que se crea relacionado con la vacunación (especialmente vesicular o papulovesicular) dentro de las cuatro o seis semanas tras la administración de la primera o segunda dosis, debe evitarse el contacto con los siguientes grupos, hasta que el exantema haya desaparecido completamente (ver también las secciones 4.6 y 5.1). - Mujeres embarazadas susceptibles e individuos con riesgo de varicela grave, tales como los pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas. Estos incluyen individuos con leucemias, linfomas, disrasias sanguíneas, manifestaciones clínicas de infección por el VIH y pacientes que estén recibiendo terapia inmunosupresora a cualquier dosis, así como individuos con eczemas graves. - Sujetos sanos. Las vacunas inactivadas pueden administrarse con cualquier relación temporal a VARILRIX. Si no se administra la vacuna contra el sarampión al mismo tiempo que VARILRIX, se recomienda se mantenga un intervalo de al menos un mes, ya que se reconoce que la vacunación frente al sarampión puede conducir a una supresión de corta duración de la respuesta inmunitaria por células. Debe esperarse que la reactivación de la administración conjunta de VARILRIX y otras vacunas más reactivogénicas, se determine por las reacciones de estas últimas. **Pacientes de alto riesgo.** VARILRIX no debe administrarse al mismo tiempo que otras vacunas vivas atenuadas. Las vacunas inactivadas pueden administrarse con cualquier relación temporal a VARILRIX, dado que no se ha establecido una contraindicación específica. Diferentes vacunas inyectables deben administrarse siempre en lugares de inyección distintos. **4.6. Embarazo y lactancia.** **4.6.1. Embarazo:** El virus varicela-zóster puede causar enfermedad clínica grave en la mujer embarazada, pudiendo dañar al feto y/o causar una varicela perinatal, dependiendo del momento de la gestación en que ocurre la infección. Debido a que se desconocen los posibles efectos de la infección por la cepa vacunal en la madre y en el feto, VARILRIX no debe administrarse a mujeres embarazadas. Por ello, debe recomendarse a las mujeres candidatas a la vacunación que tomen precauciones para evitar el embarazo entre las dos dosis de vacuna y durante los tres meses siguientes a la administración de la segunda dosis. **4.6.2. Lactancia:** Los recién nacidos de mujeres seronegativas no han adquirido anticuerpos frente al virus varicela-zóster por vía transplacentaria. Por lo tanto, debido al riesgo teórico de transmisión de la cepa vacunal de madre a hijo, las mujeres no deben vacunarse durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que la vacuna tenga algún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. **4.8. Reacciones adversas:** Estudios Clínicos: Las reacciones adversas que sucedieron durante las 4-6 semanas después de la vacunación se registraron mediante el empleo de listados de síntomas. Los acontecimientos adversos que se citan a continuación fueron notificados en relación temporal con la vacunación. La frecuencia, basada en un total de 1.141 dosis administradas a adolescentes y adultos es la siguiente: Muy frecuentes (> 10%); Frecuentes (> 1% y < 10%); Poco frecuentes (> 0.1% y < 1%); Tanto en adolescentes como en adultos, la incidencia de reacciones adversas no fue mayor tras la administración de la segunda dosis que tras la primera. Las reacciones adversas listadas a continuación se registraron con una frecuencia similar tras la vacunación de 2.624 niños. **Reacciones en el lugar de la inyección:** Muy frecuentes: dolor, enrojecimiento, inflamación. Poco frecuentes: tumefacción, induración. Sistémicas: Frecuentes: astenia, fiebre. Poco frecuentes: dolor torácico, malestar, dolor. Sistema nervioso central y periférico. Frecuentes: mareo, migraña. Gastrointestinales: Poco frecuentes: gastroenteritis, náuseas. Mucosobucuales: Poco frecuentes: artralgia, dolor de espalda, mialgia. Psiquiátricas: Poco frecuentes: somnolencia. Sistema respiratorio: Poco frecuentes: tos, faringitis, rinitis. Piel y anejos: Frecuentes: exantema papulovesicular. Poco frecuentes: prurito. Células blancas y sistema retículo endotelial. Poco frecuentes: linfadenopatía. Vigilancia postcomercialización. Se ha observado muy infrecuentemente la transmisión del virus vacunal desde sujetos sanos vacunados a contactos sanos. Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos tras la vacunación de niños, adolescentes y adultos, con una frecuencia menor del 0.1%. **Reacciones en el lugar de la inyección:** Dolor, enrojecimiento, hinchazón. Sistémicas: Fiebre, urticaria, reacción alérgica. Piel y anejos: Exantema papulovesicular. Se han notificado casos aislados de ataxia, mielitis y tromboembolismo en asociación con la vacunación de VARILRIX sin que se haya establecido una relación temporal. **4.9. Sobredosificación:** No hay experiencia de administración de una sobredosis de VARILRIX. La administración accidental de una dosis excesiva es muy poco probable, teniendo en cuenta que la vacuna se presenta en viales monodosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Código ATC, J07B 01. La cepa Okai contenida en la vacuna VARILRIX se obtuvo inicialmente a partir de un niño con varicela natural, atenuándose el virus mediante pases sucesivos consecutivos en cultivos celulares. La infección natural induce una respuesta inmune humoral y celular frente al virus varicela-zóster, que puede ser rápidamente detectada tras la infección. Normalmente las IgG, IgM e IgA frente a las proteínas virales, aparecen al mismo tiempo en que puede demostrarse la respuesta inmune celular, siendo difícil establecer la relativa contribución de la inmunidad humoral y celular en la progresión de la enfermedad. La vacunación ha mostrado inducción tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad mediada por células. La eficacia de la vacuna fue establecida en dos ensayos clínicos controlados con placebo en los que se incluyeron 513 niños y 1.002 adultos. En el estudio en niños se utilizaron lotes de vacuna con 10⁴ y 10^{4.2} UFP (la potencia mínima asegurada en el momento de la puesta en el mercado del producto es > 10⁴ UFP y de 10^{3.3} UFP al final del periodo de validez), la eficacia de VARILRIX frente a cualquier forma de varicela (1 o más vesículas) fue del 88% a los 29 meses, y del 77% a los 4 años de seguimiento. Cuando se administraron lotes de vacuna envejecidos artificialmente conteniendo 10⁴ y 10^{4.2} UFP con potencia inferior a la mínima asegurada al final del periodo de validez de la vacuna (10^{3.3} UFP), se obtuvo una eficacia del 55% a los 29 meses y del 46% a los 4 años de seguimiento. No se notificó ningún caso de varicela con más de 30 vesículas en los pacientes que seroconvirtieron tras la vacunación. Los casos de varicela en sujetos que respondieron a la vacunación fueron leves, con menos de 3 vesículas como promedio. En el segundo de los estudios, realizado con adultos, la eficacia de la vacunación con dos dosis frente a cualquier forma de varicela en sujetos se estimó en un 76% tras un periodo de seguimiento de 22 meses. El valor protector de la vacuna se ha confirmado en un estudio de efectividad, con un seguimiento a 2 años, realizado en 159 profesionales sanitarios adultos, 2 de los 72 (3%) vacunados que notificaron contactos con casos de varicela natural tras la vacunación, experimentaron una varicela leve. Aproximadamente un tercio de los vacunados mostró un incremento en el título de anticuerpos durante el periodo de seguimiento, indicativo de contacto con el virus, sin evidencia clínica de infección por varicela. El porcentaje de vacunados que desarrolló herpes-zóster en el futuro debida a la reactivación de la cepa Okai es actualmente desconocido. Sin embargo, en la actualidad se sabe que el riesgo de zóster después de la vacunación es muy inferior al que pudiera esperarse tras la infección por el virus salvaje, debido a la atenuación de la cepa vacunal. No hay datos suficientes para valorar el nivel de protección frente a complicaciones de la varicela como encefalitis, hepatitis o neumonía. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas. **5.3. Datos preliminares sobre seguridad:** No hay otra información relevante que no haya sido ya expuesta con anterioridad. **5.4. Información concerniente a vacunas:** En personas susceptibles, VARILRIX produce una infección atenuada, clínicamente asintomática. Los estudios clínicos han demostrado la seguridad e inmunogenicidad de VARILRIX en personas sanas y de alto riesgo. En pacientes de alto riesgo, está indicada la determinación periódica de anticuerpos frente a varicela después de la vacunación, para identificar aquellos que puedan beneficiarse de la reactivación. En pacientes gravemente inmunocomprometidos, se produjo varicela clínicamente evidente después de la vacunación, y se han aislado de las vesículas virus varicela. En un estudio de incidencia de herpes-zóster en pacientes leucémicos vacunados fue menor que la observada en no vacunados susceptibles por ser el virus no se ha establecido una relación temporal con la vacunación de la cepa Okai. Mediante un estudio de identificación, en cuatro casos de hermanos de vacunados inmunocomprometidos que presentaron una erupción vesicular. En todos los casos desarrollaron una erupción post-exposición muy leve. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Relación de excipientes:** Sulfato de neomicina (máx. 25 µg/dosis), albúmina humana, lactosa, aminoácidos para inyección, sorbitol, manitol. Disolvente: agua para inyección (c.s.p. 0.5 ml). **6.2. Incompatibilidades:** VARILRIX no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas. **6.3. Periodo de validez:** Cuando se almacena en las condiciones establecidas, el periodo de validez es de 24 meses. La vacuna debe ser empleada inmediatamente después de su reconstrucción. Si no se emplea inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar una hora a +2°C/+8°C (en nevera). No se debe congelar la vacuna una vez reconstituida. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** VARILRIX debe conservarse entre +2°C y +8°C (en nevera). La vacuna liofilizada no se afecta por la congelación. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** VARILRIX se presenta como una pastilla de color rosa claro en un vial de vidrio de 3 ml (vidrio tipo I) con tapón (goma de bromobutilo) y una capsula desechable (aluminio). El disolvente para la reconstitución es agua para inyección y se encuentra en jeringa precargada. Las jeringas son de vidrio neutro tipo I, conforme con los requisitos de la Farmacopea Europea. **6.6. Instrucciones de uso y manipulación:** Deben realizarse precauciones para detectar la presencia de cualquier partícula extraña y/o cambio en el aspecto físico. En ese caso, el disolvente o la vacuna deben desecharse. VARILRIX debe reconstruirse por agitación del contenido de la capsula con el disolvente en una cantidad suficiente para la adición del disolvente a la pastilla, la mezcla debe ser bien agitada hasta que la pastilla se haya disuelto totalmente. Debe dejarse evaporar de la piel al alcohol o cualquier otro desinfectante empleado antes de la inyección de la vacuna ya que pueden inactivar el virus. Cualquier producto no utilizado o de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** GlaxoSmithKline, S.A. C/ Severo Ochoa 2, 28760 - TRES CANTOS, Madrid. Teléfono: 91 807 03 01. Fax: 91 807 03 10. **8. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION:** Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 47,50 €. - P.V.P. IVA 49,40 €.