



Revista Mexicana de Oftalmología

www.elsevier.es



► Artículo de revisión

El dilema del glaucoma durante el embarazo: ¿debe o no tratarse?

The challenge of glaucoma and pregnancy: to treat or not to treat?

G De Benedetti,¹ MJ Pecori Giraldo,² J Alió³

¹Servicio de Oftalmología, Hospital Quirón San Sebastián, Guipúzcoa, España.

²Dipartimento di Fisiopatologia Oculare dell'Istituto di Oftalmologia dell'Università La Sapienza, Roma, Italia.

³Instituto Visum Alicante, Alicante, España y Universidad Miguel Hernández, Alicante, España.



Palabras clave:

Glaucoma, embarazo, tratamiento farmacológico, teratogénesis, España.

► Resumen

Los autores comentan los dilemas del tratamiento tópico del glaucoma en las pacientes embarazadas. Se analizan las modificaciones de la tensión intraocular durante el embarazo y después del parto, prestando atención a la epidemiología del glaucoma en las mujeres embarazadas. Basándose en un detallado análisis de la literatura, se sugieren unas líneas guías para la gestión de esa patología, ilustrando también las diferentes categorías farmacológicas, según la clasificación elaborada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y relativa al riesgo fetal durante los primeros trimestres del embarazo.

► Abstract

The authors discuss about problems related to the topical treatment of glaucomatous pathology in patients who are pregnant. The behavior of intraocular pressure during pregnancy and following delivery is described, as is the epidemiology of glaucoma in pregnant women. Based on an in-depth review of the literature, some guidelines on the management of therapy are discussed, and the various drug categories are described. Such categories are classified according to the American Food and Drug Administration (FDA) relatively to the risk for the fetus during the first trimester of pregnancy.

Keywords:

Glaucoma, pregnancy, pharmacological treatment, teratogenicity, Spain.

► Introducción

El glaucoma durante el embarazo representa una eventualidad clínica muy rara, por lo que plantea problemas notables desde el punto de vista terapéutico y constituye un pequeño reto incluso para el especialista más experto.¹⁻⁴ Por otro lado, la angustia y preocupación asociadas al uso de medicamentos por parte de la futura madre, contribuyen a que la cuestión se complique todavía más. El problema será todavía más evidente en el futuro, a causa de la tendencia por parte de las nuevas generaciones a postergar el embarazo.⁵⁻¹⁰

En este artículo hemos querido examinar los aspectos que caracterizan a este viejo dilema, proporcionando una serie de indicaciones que nos parecen útiles para afrontar mejor este tipo de casos.

► Hipertensión ocular y embarazo

Muchos estudios coinciden en observar una disminución mínima de los milímetros de mercurio en la presión intraocular (PIO) durante el embarazo, mientras que según algunos autores tal eventualidad se mantendría durante los nueve meses; otros consideran que sólo se daría durante los últimos cuatro o cinco, aunque también proseguiría bastante tiempo después, durante el período del posparto.^{1,10-13}

Dado que tal situación favorable se reduce lentamente tras el parto, es necesario controlar la PIO con frecuencia.¹¹

Se ha propuesto un amplio abanico de hipótesis para explicar este comportamiento de la PIO, como por ejemplo el incremento del flujo (también uveoscleral), determinado probablemente por modificaciones hormonales. De hecho, el aumento de los niveles de progesterona podría estar relacionado con el de la PIO.

Otro mecanismo sugerido contempla la reducción de la presión venosa episcleral asociada a la disminución general de la misma a nivel de las extremidades superiores durante el embarazo. La producción de líquido, en cambio, parece constante a lo largo de todo este periodo. Por otro lado, la acidosis metabólica presente en el embarazo también podría explicar la reducción de la PIO.

Distinto es el caso del glaucoma agudo o de ángulo estrecho, que lógicamente precisa un tratamiento paraquirúrgico como la iridectomía, de casi total seguridad y que se puede realizar

previamente al embarazo, aunque hasta la fecha sólo se ha documentado un único caso durante el parto, en una paciente con probables crisis subagudas no diagnosticadas previamente.¹⁴

Así, las mujeres embarazadas con glaucoma de ángulo abierto preexistente, a menudo experimentan una disminución de la PIO durante este periodo; a pesar de ello, a veces es necesario suministrar igualmente una terapia y entonces el problema radica en qué fármaco elegir.¹⁵⁻¹⁹

► Epidemiología del glaucoma en el embarazo

Por los escasos estudios que han analizado la prevalencia del glaucoma en sujetos menores de 40 años, a partir de las observaciones efectuadas en los países escandinavos (en las ciudades de Helsingland en 1981 y en Goteborg en 1976), se calcula que el porcentaje está entre 0% y 0.02%, con un ligero predominio del sexo femenino que, sin embargo, no se ha evidenciado en todas las poblaciones examinadas.^{19,20} El glaucoma juvenil de ángulo abierto, sería el tipo predominante entre las mujeres en edad fértil;⁵ resulta difícil extrapolar de estos datos un porcentaje fiable de los casos de cualquier tipo de glaucoma durante el embarazo, por lo que sería necesario realizar más estudios al respecto.

► Gestión del glaucoma en el embarazo y durante la lactancia

Implantar cualquier tipo de terapia durante el embarazo, representa siempre un hecho de extrema dificultad, ya sea por las implicaciones psicológicas vividas por la mujer respecto a los daños potenciales sobre el feto (algunas mujeres llegan, de hecho, a rechazar incluso la cafeína, los edulcorantes artificiales u otros alimentos sin ningún tipo de prueba científica que confirme su peligrosidad, incluyendo obviamente a todos los fármacos considerados como “enemigos públicos número uno”), ya sea por los riesgos substanciales y reales a los que el mismo feto puede verse realmente expuesto, como en el caso de la talidomida.

Lamentablemente, sin duda se ha observado que hay muy pocos datos respecto al uso de fármacos antiglaucoma durante el embarazo; los datos resultan aún menos concretos si tenemos en cuenta el periodo de la lactancia.

Parece claro que la causa principal de tal carencia deriva evidentemente de la imposibilidad de efectuar, por obvios motivos éticos, estudios controlados en mujeres embarazadas o púerperas: los únicos datos reportados relacionados con este tema pertenecen a mujeres que se han sometido a la terapia porque desconocían su estado, o porque no consultaron a un oculista durante su embarazo.

Desde el momento en que el suministro tópico determina en cada caso una absorción sistémica del fármaco, la barrera hemato-placentaria puede ser atravesada por esta sustancia con todo lo que conlleva en términos de teratogénesis.

Por lo tanto, sería oportuno valorar cuidadosamente en cada caso, el riesgo/beneficio o evitar terapias durante el primer trimestre (es decir en el momento de la diferenciación de los órganos internos y de los miembros), a pesar de que a menudo esto no sea posible puesto que el embarazo puede pasar inadvertido incluso hasta el segundo o el tercer mes en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Los datos acerca del riesgo teratógeno por fármacos antiglaucomatosos tópicos en el ser humano son, sin embargo, muy escasos, y los que se han obtenido sobre animales, a menudo pueden no ser fidedignos, tanto para bien como para mal, como el ejemplo de la talidomida, no teratógena para ratas y ratones en hasta cuatro veces la dosis eficaz para el ser humano.²¹⁻²³

Los compuestos liposolubles con un peso molecular menor de 700 dalton pasan fácilmente a la circulación fetal; si consideramos que la mayoría de los fármacos antiglaucomatosos se administran a la mitad de dicho valor, la naturaleza del problema resulta evidente. Por otro lado, los fármacos serán excretados por los riñones en el líquido amniótico deviniendo, por consiguiente, nuevamente ingeribles y reabsorbibles, con un incremento de la exposición fetal.

Puesto que muchas sustancias son expulsadas por la leche materna en concentraciones más o menos similares a las del plasma, incluso durante el periodo postparto, es preciso prestar extrema atención al suministro de fármacos antiglaucomatosos, si bien los datos publicados al respecto son contradictorios.

Una encuesta llevada a cabo recientemente en Gran Bretaña (2007) entre expertos británicos, ha evidenciado que 26% de las personas encuestadas ya se había tratado un glaucoma durante el

embarazo, prosiguiendo el tratamiento en curso en la mayoría de los casos (71%) o interrumpiéndolo en los casos restantes. Los tratamientos más utilizados eran betabloqueadores (45%) y prostaglandinas (33%). Lamentablemente el análisis no proporcionaba datos relativos a la evolución de los embarazos en cuestión.²⁴

► Categorías farmacológicas

Los fármacos a utilizar durante el embarazo suelen clasificarse en cuatro categorías, según las indicaciones proporcionadas por la FDA y relativas al riesgo fetal durante los primeros trimestres, como se muestra a continuación:

- A. Los estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgos para el feto durante el primer trimestre o sucesivamente.
- B. Los estudios efectuados en animales no han registrado riesgos para el feto, pero no hay de estudios controlados en mujeres embarazadas.
- C. Los estudios efectuados en animales han registrado riesgos para el feto y no hay estudios controlados en mujeres embarazadas, o bien los estudios tanto en mujeres como en animales son insuficientes. El fármaco se suministra solamente si el beneficio potencial para la mujer supera el riesgo potencial para el feto.
- X. Hay pruebas evidentes de riesgo para los fetos humanos.

Dados los datos precedentes, es evidente que, en este caso no existen fármacos administrables en la categoría A, es decir la más segura.²⁵

► Betabloqueadores (categoría C)

Se deben utilizar con precaución durante el embarazo; suspender de dos a tres días antes del parto por los potenciales efectos que puedan tener sobre la musculatura uterina. Hay algunos casos descritos en los que se ha suministrado esta sustancia sola o en combinación con otras (pilocarpina y acetazolamida) durante el embarazo sin que se produjeran efectos colaterales, pero también hay una publicación que describe un caso que se asoció a bradiarritmia fetal. No se dispone de datos suficientes para la prescripción en gel.^{24,26}

Diversos betabloqueadores de uso oftálmico común podrían atravesar la placenta.²⁷ A pesar de la escasez de datos sobre la toxicidad maternofetal, estos fármacos suelen prescribirse con relativa

seguridad.^{24,28} La *American Academy of Pediatrics* ha autorizado el uso del timolol durante la lactancia, a pesar de recibir algunas críticas por su tendencia a concentrarse en la leche materna.²⁹⁻³⁴ Hay dos estudios recientes donde se han valorado las concentraciones en la leche materna y los efectos sobre el peso de los neonatos: se ha determinado que el uso tópico del timolol proporciona una concentración en la leche materna de 0.24 ng/mL, concluyendo que tal dosis difícilmente puede causar efectos colaterales sistémicos en un neonato sano,³² mientras que, ajustando las variables consideradas (entre ellas: sexo del bebé, número de hijos, semanas de embarazo, edad de la madre, hipertensión y diabetes, nivel económico, etc.), se ha encontrado que el uso de betabloqueadores no aumenta de manera significativa el riesgo de bajo peso, comparándolos con otros fármacos antiglaucomatosos utilizados.³⁴

► Parasimpaticomiméticos

Pilocarpina, categoría C: Si bien en la literatura no se describen casos con efectos colaterales, incluso en combinación con otros fármacos (timolol), debe utilizarse con precaución durante el embarazo y suspenderse antes del parto porque potencialmente puede producir hipertermia, agitación y convulsiones neonatales. Estudios practicados en animales describen anomalías en las extremidades y en el hocico.^{22,23,34} Existe una actividad colinérgica bien documentada de la placenta humana, pero sus funciones todavía no se han comprendido bien;³⁵ por otra parte, no se observa si los agonistas colinérgicos oculares ejercen alguna influencia sobre la funcionalidad placentaria o sobre el ámbito hormonal.³⁶ No se dispone de datos suficientes durante la lactancia. Los fármacos siguientes son poco utilizados en la actualidad:

- *Carbacol, categoría C:* Estudios realizados en animales muestran defectos vertebrales y cefálicos.²² No se dispone de datos suficientes durante la lactancia.
- *Ecotiofato, categoría C:* Depresor potencial de la actividad de las pseudocolinesterasas en el neonato.²³ No se dispone de datos suficientes durante la lactancia.
- *Demecario, categoría X:* Teratígeno y tóxico durante el embarazo.^{22,23} No utilizarlo en ningún caso.

► Agonistas adrenérgicos

En esta categoría se encuentran los únicos dos fármacos clasificados por la FDA en la categoría B, dado que por sus componentes se ha demostrado la ausencia de efectos teratógenos en los animales incluso en dosis elevadas (brimonidina e dipivefrina).^{11,12,25} De todos modos, no se han realizado estudios controlados durante el embarazo y la lactancia en ninguno de los casos.³⁷⁻⁴⁰

Epinefrina, categoría C: Se han dado casos de buena tolerancia durante el primer trimestre sin efectos colaterales sobre el feto. Sin embargo, su suministro sistémico está asociado a anoxia fetal e inhibición de la contractibilidad uterina. Se desaconseja su uso durante el embarazo.^{37-39,41,42} No se dispone de datos suficientes durante la lactancia.

Dipivefrina, categoría B: Los estudios efectuados en ratas y conejos no muestran efectos sobre el feto.^{38,39} No se dispone de datos suficientes durante la lactancia.

Brimonidina, categoría B: Los estudios efectuados en ratas y conejos con dosis 100 veces superiores a las plasmáticas humanas tras el uso tópico no presentan efectos sobre el feto. Atraviesa la placenta en concentraciones reducidas. Siempre en estudios animales se ha comprobado la presencia del fármaco en la leche materna, pero no se dispone de datos en la especie humana.³⁸

Apraclonidina, categoría C: En conejos presenta efectos embriocidas con dosis 60 veces superiores a las previstas para el ser humano.^{38,40} No se dispone de datos suficientes durante la lactancia.

► Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)

Los riesgos relativos de los IAC tópicos son incluso menos evidentes que los sistémicos, dada su insignificante presencia en el torrente circulatorio después de dicha modalidad de suministro.^{13,21}

No obstante, no hay estudios suficientes que pongan en evidencia sus efectos colaterales sobre la capacidad de reproducción o sobre el desarrollo fetal. Considerando la escasez de datos respecto a su seguridad, se recomienda el uso de los IAC tópicos con extrema cautela durante el embarazo y de forma limitada durante el segundo y el tercer trimestre.^{21,22,25}

Acetazolamida, categoría C: Se han documentado casos de suministro de esta sustancia

durante el embarazo sin efectos colaterales, incluso en combinación con otros fármacos (timolol), como se ha dado un caso de acidosis tubulointerstitial transitoria en el nacimiento tras el uso del fármaco por parte de la madre. Los estudios realizados en animales describen episodios teratógenos, por lo que se recomienda precaución durante el primer trimestre.^{34,43-46}

Durante la lactancia pueden presentarse efectos colaterales metabólicos y renales, pero la *American Academy of Pediatrics* ha autorizado su uso en combinación con el timolol, por lo que todavía es una cuestión a debatir.^{8-10,45}

Dorzolamida, categoría C: No se han observado malformaciones en ratas con dosis 125 veces superiores a la recomendada para el ser humano, mientras que en conejos se han producido defectos vertebrales con dosis 31 veces superiores. Utilícese con precaución durante el embarazo. Los estudios realizados en ratas han evidenciado una reducción del peso corporal en los neonatos amamantados por la madre tras administrarle una dosis de dorzolamida 94 veces superior a la recomendada para el ser humano, pero no se dispone de datos sobre la especie humana.⁴³⁻⁴⁴

Brinzolamida, categoría C: Los estudios realizados en conejos han producido toxicidad materna ocular y alteraciones fetales con dosis 125 superiores a la recomendada para el ser humano. Utilícese con precaución durante el embarazo. Los estudios en ratas han evidenciado una reducción del peso corporal en los neonatos amamantados por la madre tras administrarle una dosis de brinzolamida 132 veces superior a la recomendada para el ser humano, pero no se dispone de datos sobre la especie humana.⁴³⁻⁴⁴

► Derivados de la prostaglandina

Respecto a la evidente bioactividad de dichos compuestos durante el embarazo, es preciso; sin embargo, llevar a cabo más estudios para definir su seguridad y, por lo tanto, deben utilizarse con precaución;⁴⁷⁻⁵⁰ algunos autores desaconsejan totalmente su uso.⁵¹

Hay dos artículos en los que se ha descrito la experiencia humana con los análogos de la prostaglandina, reportando un total de 10 casos sin efectos colaterales en el feto.^{48,50}

Latanoprost, categoría C: Los estudios realizados en conejos han reportado dosis embriocidas equivalentes a 16 veces la máxima dosis recomendada para el ser humano, aunque en cuatro camadas de 16 no se han producido efectos colaterales ni siquiera con una dosis 80 veces superior. De los casos descritos, es el único análogo en el que se describieron 10 casos de embarazo llevados a cabo de forma regular y sin interrupción de la terapia.^{48,50} No obstante, debe utilizarse siempre con precaución durante el embarazo; no se dispone de datos suficientes durante la lactancia.^{47,49-51}

1. Protona, no se comercializa en Europa; todavía no se ha publicado ningún dato.
2. Bimatoprost, categoría C, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas ni durante la lactancia; utilícese con precaución.^{49,51}
3. Travoprost, categoría C, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas ni durante la lactancia; utilícese con precaución.^{49,51}
4. Tafluprost, categoría C, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas ni durante la lactancia; utilícese con precaución.⁵²

► Estudios clínicos con evidencia científica por el glaucoma durante el embarazo

Debido a la escasa frecuencia de casos en la bibliografía, se encuentran relativamente pocas publicaciones al respecto y es evidente que aún menos son del tipo *peer-reviewed* (revisada por pares), en cuanto hay obvias implicaciones éticas que se aplican cuando se habla de mujeres embarazadas.

En esta revisión, nos hemos basado en los artículos *peer-reviewed* publicados hasta abril de 2010 y también en las publicaciones realizadas por autores que han utilizado estrictos criterios en analizar los resultados clínicos. Revisamos la literatura biomédica en inglés de los últimos 50 años, buscando las palabras clave: *Glaucoma and pregnancy, intraocular pressure and pregnancy, IOP and pregnancy, glaucoma and nursing*.

La búsqueda ha sido limitada a los artículos en idioma inglés o las publicaciones con un resumen en inglés. Hemos encontrado un total de 753 publicaciones en los archivos electrónicos y hemos seleccionado 19 citas que encajaban perfectamente o posiblemente en los criterios de inclusión.

► **Tabla 1.** Cambio en valores absolutos para el diámetro pupilar, los índices perimétricos y la sensibilidad foveal al compararse con los valores basales (con pilocarpina).

Autor y año	Nivel de evidencia	Ojos	Tipo de artículo	Seguimiento (cuando aplicable)	Tratamiento
(cuándo indicado)	Tipo de artículo	Seguimiento (cuándo aplicable)	Tratamiento	-	Farmacológico/quirúrgico
Lee DA y cols. 2005 ⁸	3	-	Revisión	-	Farmacológico/quirúrgico
Johnson SM y cols. 2001 ¹⁰	3	2	Informe de caso y revisión	9 meses	Farmacológico/quirúrgico
Kooner KS y cols. 1988 ¹¹⁻¹²	2	-	Revisión	-	Farmacológico en general
Landauer W y cols. 1968 ¹³	3	-	Revisión	-	Farmacológico (sulfamidas y der.)
Kearns PP y cols. 1990 ¹⁴	3	2	Informe de caso	7 días	Farmacológico (timolol), pilocarpina, acetazolamida
Samples JR y cols. 1988 ¹⁵	2	-	Revisión	-	Farmacológico en general
Kass MA y cols. 1977 ¹⁶	3	-	Revisión	-	Farmacológico en general
Phillips CI y cols. 1985 ¹⁷	2	100 (50+50 controles)	Informe de caso retrospectivo	6 meses	Observacional
Wagenvoort AM y cols. 1998 ²⁶	3	2	Informe de caso	5 meses	Farmacológico (timolol)
Blaul G, 1985 ²⁸	3	2	Informe de caso	9 meses	Farmacológico (timolol)
Boutroy MJ y cols. 1989 ³⁰	2	44	Retrospectivo	9 meses	Farmacológico (betaxolol oral)
Madadi P y cols. 2008 ³²	3	2	Informe de caso	6 meses	Farmacológico (timolol)
Lustgarten JS y cols. 1983 ³³	3	2	Informe de caso	12 meses	Farmacológico (timololo y pilocarpina)
Ho JD y cols. 2009 ³⁴	2	4392 (488+3904 controles)	Control de caso Retrospectivo	9 meses	Farmacológico en general
Ozawa H y cols. 2008 ⁴⁶	3	2	Informe de caso	7 días	Farmacológico (acetazolamida)
De Santis M y cols. 2004 ⁴⁸	2	20	Retrospectivo	9 meses	Farmacológico (latanoprost)
Brauner SC y cols. 2006 ⁵⁵	2	28	Retrospectivo	12 meses	Farmacológico en general
Coleman AL y cols. 2005 ⁵⁶	3	2	Informe de caso y revisión	9 meses	Farmacológico/quirúrgico
Cursiefen y cols. 1998 ⁵³	3	2	Informe de caso y revisión	12 meses	Observacional

No se han incluido resúmenes de ponencias en congresos, por no estar *peer-reviewed*.

Estudios ulteriores se han identificado posteriormente valorando la bibliografía disponible.

Se han asignado niveles de evidencia a cada artículo según los criterios desarrollados por el Centro Británico por la Medicina Basada en la Evidencia (*British Centre for Evidence-based Medicine*). El nivel uno se asigna a los estudios clínicos prospectivos (*well designed and well conducted prospective clinical trials*), el nivel dos a los estudios retrospectivos, caso-control u otros estudios de cohorte (*well designed case-control and other cohort studies and retrospective studies*), el nivel tres a los estudios de series de casos,

case-report o estudios de cohorte o case-control menos estructurados (*case series, case reports and less structured cohort and case-control studies*).

Informaciones procedentes de la FDA durante el procedimiento de aplicación preventiva han sido etiquetadas como nivel dos.

Es evidente que por motivos éticos no se encuentran artículos de nivel uno por la imposibilidad a realizar estudios prospectivos durante el embarazo, mientras que son muchos más los estudios clasificados como nivel tres.

En la **Tabla 1** se muestran los datos obtenidos de la literatura *peer-reviewed* y de las publicaciones más selectas.

► Conclusiones

Partiendo de lo aquí expuesto, consideramos oportuno dar algunas directrices (o más bien buenos consejos) sobre la gestión de la terapia antiglaucomatosa durante el embarazo:^{51,53-58}

1. El embarazo es esencialmente un periodo de hipotonía ocular, por lo que el simple control frecuente de la PIO puede ser una solución óptima.
2. Evitar, de ser posible, la terapia durante el primer trimestre.
3. La argón trabeculoplastia, la trabeculotomía extemporánea o la cirugía filtrante previa a la gravidez son alternativas válidas al tratamiento médico.
4. En caso de imposibilidad de interrupción de la terapia médica, se buscará la dosis mínima eficaz, practicando a la vez la oclusión de los puntos lagrimales de tres a cinco minutos después de su aplicación.
5. En caso de que sea necesario proseguir la terapia médica, valorando caso por caso y con las debidas limitaciones arriba mencionadas, y según las publicaciones aparecidas hasta la fecha, parece prudente aconsejar el uso de los fármacos tópicos siguientes en una escala decreciente de uso: brimonidina, latanoprost/timolol, pilocarpina, dorzolamida.^{24-36,48,54-57}
6. Examinar con atención el riesgo-beneficio informado y discutirlo con el paciente.

Referencias

1. Flach AJ. Glaucoma treatment and pregnancy (correspondence). *Arch Ophthalmol* 1991;109:463.
2. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Survey Ophthalmol* 1988;32:219-238.
3. Pickering T. Treating Glaucoma During Pregnancy. *Glaucoma Today* 2009;1:18-20.
4. Dinn RB, Harris A, Marcus PS. Ocular changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:137.
5. Wilensky JT. Pregnancy and glaucoma. En: Higginbotham EJ, Lee DA. Management of difficult glaucoma. Boston, Blackwell Scientific, 1994. 249-264.
6. Neff AG. Pregnancy complicates glaucoma management. *EyeNet* [serial on line] 1997 Nov-Dec [citado 5 Jan 1998]; 1(2): [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.aao.org/aao/publications/eyenet/archive.cfm>. Consultado el 9/3/2010.
7. Intraocular pressure in pregnancy and glaucoma medications [CD-ROM]. Lippincott Raven-Tasman's Duane's Ophthalmology; 1998.
8. Lee DA, Higginbotham EJ. Glaucoma and its treatment: a review. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:691-696.
9. Spaeth GL. Glaucoma treatment and pregnancy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1536.
10. Johnson SM, Martine M, Freedman S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Surv Ophthalmol* 2001;45:449-454.
11. Kooner KS, Zimmerman TJ. Antiglaucoma therapy during pregnancy. Part I. *Ann Ophthalmol* 1988;20:166.
12. Kooner KS, Zimmerman TJ. Antiglaucoma therapy during pregnancy. Part II. *Ann Ophthalmol* 1988;20:208.
13. Landauer W, Wakasugi N. Teratological studies with sulphonamides and their implications. *J Embryol Exp Morph* 1968;20:261-84.
14. Kearns PP, Dhillon BJ. Angle closure glaucoma precipitated by labour. *Acta Ophthalmol* 1990;68:225-6.
15. Samples JR, Meyer SM. Use of ophthalmic medications in pregnant and nursing women. *Am J Ophthalmol* 1988;106:616-23.
16. Kass MA, Sears ML. Hormonal regulation of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 1977;22:153-76.
17. Philipps CI, Gore SM. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *Br J Ophthalmol* 1985;69:117-9.
18. Horven I, Gjonnaess H. Corneal indentation and pulse and intraocular pressure in pregnancy. *Arch Ophthalmol* 1974;91:92-8.
19. Qureshi IA. Intraocular pressure: association with menstrual cycle, pregnancy and menopause in apparently healthy women. *Chin J Physiol* 1995;38:229-34.
20. Cerulli L, Miglior M, Ponte F. L'epidemiologia oftalmica in Italia - 1997, LXXVII SOI Congress - I.N.C. Ed.
21. McBride WG. The teratogenic action of drugs. *Med J Aust* 1963;2:689-692.
22. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton MA: Publishing Sciences Group, 1977;372.
23. Schardein J.L. Chemically induced birth defects. 2nd ed. New York and Basel: Marcel Dekker, 1993;41-43.
24. Vaideanu D, Fraser S. Glaucoma management in pregnancy: a questionnaire survey. *Eye* 2007;21:341-3.
25. Thomson's 2008 Physician's Desk Reference (62th edition); Wadsworth/ITP Ed. 2007.
26. Wagenvoort AM, Van Vugt JM, Sobotka M, Van Geijn HP. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? *Teratology* 1998;58:258-62.
27. Schneider H., Proegler M. Placental transfer of beta-adrenergic antagonists studied on a vitro perfusion system of human placental tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:42-7.
28. Blaul G. Local beta-blockers in pregnancy. *Klin Mbls Augenheilk* 1985;187:57-59.
29. Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
30. Boutroy MJ, Morselli PL, Bianchetti G, et al. Betaxolol: a pilot study of its pharmacological and therapeutic properties in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:535-39.
31. Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti GA, et al. Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:477-83.
32. Madadi P, Koren G, Freeman DJ, et al. Trope GE. Timolol concentration in breast milk of a woman treated for glaucoma: calculation of neonatal exposure. *J Glaucoma* 2008;17: 329-31.
33. Lustgarten IS, Podos SM. Topical timolol and nursing mother. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1381-82.
34. Ho JD, Hu CC, Lin HC. Antiglaucoma medications during pregnancy and the risk of low birth weight: a population-based study. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1283-6.
35. King RC, Gude NM, Krishna BR et al. Human placental acetylcholine. *Reprod Fertil Dev* 1991;3:405-11.
36. Chew EY, Trope GE, Mitchell BJ. Diurnal intraocular pressure in young adults with central vein occlusion. *Ophthalmology* 1987;94:1545-49.
37. Adamson K, Muller-Hueback E, Myers RE. Production of fetal asphyxia in the rhesus monkey by administration of catecholamine to the mother. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:248-62.
38. Morgan CD, Sandler M, Panigel M. Placental transfer of catecholamines in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1068-75.
39. Product Information propine, 1999.
40. Product Information Iodipine, 1999.
41. Clapp J.F. Effect of epinephrine infusion on maternal and oxygen uptake in the pregnant eye. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:208-12.
42. Cottle MKW, Van Petten GR, Van Muyden P. Maternal and fetal cardiovascular indices during fetal hypoxia due to cord compression in chronically cannulated sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:686-92.
43. Wilson JG, Maren TH, Takano K, et al. Teratogenic action of carbonic anhydrase inhibitors in the rat. *Teratology* 1968;1:51-60.
44. Scott WJ, Hirsh KS, De Sessa JM, et al. Comparative studies on acetazolamide teratogenesis in pregnant rats, rabbits and rhesus monkeys. *Teratology* 1981;24:37-42.



45. Holmes LB, Kawanishi H, Munoz A. Acetazolamide: maternal toxicity, pattern of malformation and litter effect. *Teratology* 1988;37:335-342.
46. Ozawa H, Azuam E, Shindo K, et al. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur J Pediatr* 2001;160: 321-2.
47. Product information xalatan, 1999.
48. De Santis M, Lucchese A, Carducci B, et al. Latanoprost exposure on pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2004;138:305-6.
49. Persaud TV. The effects of prostaglandin F2 alpha on pregnancy and fetal development in mice. *Toxicology* 1974;2:25-29.
50. Sciarra JJ. *Gynecology and Obstetrics*. Vol. 5. Rev Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1988;41-43.
51. Sullivan BR. Management of glaucoma in pregnancy. En: *Clinical Pathways in Glaucoma*. Ed. Zimmerman and Koener. Thieme Med Publ Inc, New York, 2001;515.
52. Product Information tafluprost, 2009.
53. Cursiefen C, Jünemann A, Korth M. Glaucoma and pregnancy: review of the literature with a case report. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;213:126-31.
54. Higginbotham EJ. Managing glaucoma during pregnancy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1089-95.
55. Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT, et al. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1089-94.
56. Coleman AL, Mosaed S, Kamal D. Medical therapy in pregnancy. *J Glaucoma*. 2005;14:414-6.
57. Chung CY, Kwok AK, Chung KL. Use of ophthalmic medications during pregnancy. *Honk Kong Med J* 2004;10:191-5.
58. Muñoz-Negrete FJ, Pérez-López M, Won Kim HR, Rebolledo G. New developments in glaucoma medical treatment. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:491-500.