

# Glaucoma y embarazo

## Glaucoma and pregnancy

**C. Sierra Alonso, D. Mora Ramírez, C. Pujadas García, J. Martínez García, C. Barnés Ruz**

*Complex Hospitalari Moisès Broggi. Barcelona.*

### Correspondencia:

Carlos Sierra Alonso

E-mail: [Carlos.SierraAlonso@sanitatintegral.org](mailto:Carlos.SierraAlonso@sanitatintegral.org)

### Resumen

El tratamiento del glaucoma en pacientes embarazadas requiere de una valoración especializada, donde no solo se debe tener en cuenta la enfermedad de la madre sino también los posibles riesgos fetales. Así, en las pacientes con glaucoma en edad reproductiva sería muy conveniente conocer estos condicionantes antes del embarazo. Una evaluación preconcepcional permitiría ajustar el tratamiento farmacológico para prevenir efectos teratogénicos y plantear la posibilidad de realizar una cirugía previa al embarazo si el estadio y progresión del glaucoma lo requiere. Durante la gestación, las indicaciones de tratamiento médico y/o quirúrgico dependerán, también, de la severidad del glaucoma de la paciente y de la edad gestacional para evitar efectos teratogénicos, especialmente en el primer trimestre, y complicaciones en el neonato cuando se aproxima la fecha prevista del parto. La coordinación con los especialistas de obstetricia, anestesia y neonatología es fundamental durante toda la gestación.

**Palabras clave:** Glaucoma. Embarazo. Fármacos. Preconcepcional. Feto.

### Resum

El tractament del glaucoma en pacients embarassades requereix d'una valoració especialitzada, on no només cal tenir en compte la malaltia de la mare sinó també els possibles riscos pel fetus. Així doncs, en les pacients amb glaucoma en edat reproductiva seria molt convenient conèixer aquests condicionants abans de l'embaràs. Una avaluació preconcepcional permet ajustar el tractament farmacològic per prevenir efectes teratogènics i plantejar la possibilitat de realitzar una cirurgia prèvia a l'embaràs si l'estadi i progressió del glaucoma ho requereix. Durant la gestació, les indicacions de tractament mèdic i/o quirúrgic dependran, també, de la severitat del glaucoma de la pacient i de l'edat gestacional per evitar efectes teratogènics, especialment en el primer trimestre, i complicacions en el nou-nat quan s'aproxima la data prevista del part. La coordinació amb els especialistes d'obstetrícia, anestesia i neonatologia és fonamental durant tota la gestació.

**Paraules clau:** Glaucoma. Embaràs. Fàrmacs. Preconcepcional. Fetus.

### Abstract

Glaucoma treatment in pregnant patients requires a specialized evaluation and it should take into account not only the mother disease, but also the possible fetal risks. Thus, it would be highly desirable to know this conditions before the pregnancy in all glaucoma patients of reproductive age. Preconception evaluation would permit pharmacological treatment to be adjusted to prevent teratogenic effects and to consider the possibility of performing surgery prior to pregnancy if it is required by the stage and progression of glaucoma. During pregnancy, the indications for medical and/or surgical treatment will also depend on the severity of the patient's glaucoma and gestational age in order to avoid teratogenic affects, especially in the first trimester, and complications in the newborn when expected due date approaches. Coordination with specialists in obstetrics, anesthesia and neonatology is essential throughout pregnancy.

**Key words:** Glaucoma. Pregnancy. Drugs. Preconception. Fetus.

## Introducción

El manejo de las pacientes con glaucoma durante el embarazo es un reto complejo. Los estudios clínicos de seguridad sobre el uso de fármacos y colirios antihipertensivos durante la gestación son limitados y la prevalencia de glaucoma en pacientes en edad reproductiva es baja.

En esta revisión se analizan las recomendaciones respecto a la terapia médica, láser y quirúrgica del glaucoma en embarazadas según el trimestre de gestación, y durante el período postnatal (puerperio y lactancia) con el objetivo de optimizar la estrategia terapéutica en este grupo de pacientes.

## Tratamiento médico

Los riesgos específicos de cada medicación en la mujer embarazada deben considerarse durante toda la gestación con el propósito de proteger el desarrollo del feto y evitar la progresión del glaucoma en la gestante<sup>1</sup>. Dado que los niveles de presión intraocular (PIO) suelen disminuir durante el embarazo<sup>2,3</sup>, la interrupción temporal del tratamiento puede contemplarse bajo un estrecho seguimiento en algunas pacientes, sobre todo en casos leves y/o de diagnóstico precoz<sup>1</sup>. Se cree que pacientes jóvenes con glaucoma leve pueden llegar a tolerar pequeños aumentos de

la PIO sin tener consecuencias adversas. Hay que tener en cuenta, no obstante, que la presión intraocular en hasta casi un tercio de las pacientes puede incrementarse durante el embarazo<sup>4</sup> y que en casos avanzados muchos profesionales prefieren no retirar la medicación<sup>5</sup>.

Como indicaciones generales, cuando no sea posible interrumpir el tratamiento farmacológico se debería usar la mínima dosis efectiva de medicación y realizar oclusión de los puntos lagrimales y cierre palpebral durante tres minutos tras la instilación de la medicación tópica para evitar o disminuir la absorción sistémica del principio activo<sup>6</sup>.

Ninguna medicación antiglaucomatosa, tópica y/o sistémica, ha sido aprobada para su uso durante el embarazo o la lactancia. Los datos de seguridad disponibles para la mayoría de los colirios de glaucoma son limitados y cuando no se disponen de casos clínicos informados se infieren los datos de seguridad en base al riesgo teórico y de modelos animales (Tabla 1).

Ninguna medicación antiglaucomatosa disponible tiene la categoría A de la FDA (*Food and Drug Administration*) y solo dos medicaciones pertenecen a la categoría B: la brimonidina y la dipivefrina. Los betabloqueantes, los análogos de las prostaglandinas (PG) y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) tópicos y sistémicos pertenecen a la categoría C (Tabla 2).

	Embarazo			Lactancia
	Estudios animales	Estudios humanos		
		Riesgo teórico	Casos notificados	
Parasimpaticomiméticos (pilocarpina,...)	Teratogénicos	Teratogenicidad Alteraciones perfusión placentaria	Meningismo en neonatos	Convulsiones, fiebre, diaforesis
Simpaticomiméticos (brimonidina)	No efecto significativo	Retraso parto Hipotonía uterina	No notificados	Depresión SNC, hipotensión, apnea
Análogos prostaglandinas	Alta incidencia de aborto espontáneo	Contracciones uterinas	1 caso de aborto espontáneo	No notificados
Betabloqueantes	Retraso osificación fetal Reabsorción embrionaria	Cambios ritmo cardíaco y respiratorio	Arritmia y bradicardia Alteración control respiratorio en neonatos	¿Sobreconcentración en leche materna? Apnea y bradicardia
IAC tópicos	Disminución peso fetal Malformaciones cuerpos vertebrales	Teratogenicidad (1r trimestre) Disminución peso fetal	No notificados	No notificados
IAC sistémicos	Malformación de extremidades anteriores	Malformaciones extremidades	1 caso de teratoma	No notificados

IAC: Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica; SNC: Sistema Nervioso Central.

Tabla 1. Efectos adversos de los fármacos antiglaucomatosos en el feto y neonatos<sup>1</sup>.

A	Estudios controlados no muestran riesgo. Estudios controlados en gestantes no han demostrado aumento de riesgo de anomalías fetales.
B	No hay evidencia de riesgo en humanos. Riesgo en animales, pero no en humanos; o, si no se han realizado estudios en humanos, los hallazgos en animales son negativos.
C	No se puede excluir eventual riesgo fetal. No hay trabajos adecuados en humanos y en animales muestran riesgo fetal o son inadecuados, aunque los beneficios potenciales pueden superar los eventuales riesgos.
D	Existe evidencia positiva de riesgo. Aunque los beneficios potenciales pueden superar los eventuales riesgos.
X	Contraindicación absoluta durante el embarazo. Estudios en animales o humanos demuestran daño fetal.

**Tabla 2.** Clasificación de la FDA respecto al riesgo teratogénico del uso de medicamentos<sup>6</sup>.

Se hace necesario advertir a cualquier paciente en edad fértil y en terapia antiglaucomatosa de los potenciales riesgos de continuar con este tratamiento durante el embarazo, así como dar consejo preconcepcional a pacientes en edad reproductiva que vayan a necesitar iniciarlo. Se debe informar a las pacientes del potencial riesgo de progresión de la enfermedad durante el embarazo, la posible necesidad de tener que controlarlo con terapia láser o cirugía<sup>7</sup>, para que sean conscientes de avisar tan pronto como se reconozca el embarazo por si fuera necesario cambiar el manejo médico y la monitorización del glaucoma. Dependiendo de la severidad de la enfermedad en el momento del embarazo el seguimiento de visitas puede cambiar, pero se recomienda que sea como mínimo una visita por trimestre<sup>6</sup>.

### Recomendaciones durante el primer trimestre de embarazo

Debido al alto riesgo de daño fetal durante las primeras ocho semanas de gestación, se debe plantear la suspensión de la medicación antiglaucomatosa en este período<sup>6</sup>, siempre que sea posible una estrecha supervisión oftalmológica y dependiendo del tipo y estadiaje del glaucoma.

En caso de que sea necesario el uso de fármacos hipotensores, debemos consultar la indicación con los servicios de obstetricia y neonatología insistiendo siempre en la recomendación de la oclusión de los puntos lagrimales. El fármaco de elección durante el primer trimestre del embarazo es la *brimonidina*.

También se pueden usar los *betabloqueantes* tópicos como fármacos de primera o segunda línea, aunque pueden comportar un

posible riesgo teratogénico y retraso de osificación demostrado en modelos animales<sup>8,9</sup>. El uso extendido y frecuente de los beta-bloqueantes orales como tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo<sup>10</sup> y el hecho de que haya estudios que no indican un aumento de la tasa de aborto con su uso, solo o en terapia combinada<sup>11</sup>, hacen que se consideren como una opción razonable de primera línea o como segunda línea asociados a la brimonidina.

Respecto a los *análogos de las prostaglandinas*, es conocido que pueden afectar al tono muscular uterino causando contracciones que puedan desencadenar un aborto<sup>11</sup>. Los estudios sugieren que no hay evidencia de asociación entre la exposición a análogos de prostaglandinas y teratogenia<sup>11,12</sup>. Aunque se recomienda evitarlos durante el primer trimestre pueden ser bien tolerados si hay necesidad de terapia médica máxima<sup>6</sup>.

Los *inhibidores de la anhidrasa carbónica* tópicos presentan una baja absorción sistémica y la falta de evidencia de malformación fetal en estudios animales los hacen relativamente seguros<sup>6</sup>. No se recomiendan como primera o segunda línea de tratamiento, pero tampoco hay evidencia para suspender su uso en caso de necesidad de terapia máxima<sup>6</sup>. Los *IAC sistémicos* presentan efectos teratogénicos documentados en modelos animales<sup>13-17</sup>. Existe un caso descrito de posible asociación del uso de acetazolamida con malformaciones congénitas<sup>18</sup> y un estudio caso-control retrospectivo que no encuentra aumento de riesgo de aborto<sup>19</sup>. Se recomienda reservar su uso a aquellas pacientes que necesiten de manera urgente una reducción inmediata a corto plazo de la PIO. En caso de tratamientos prolongados es apropiado considerar el manejo quirúrgico.

### Recomendaciones durante el segundo trimestre de embarazo

Durante este período disminuye el riesgo de presentar malformaciones fetales. La *brimonidina* se presenta de nuevo como una opción segura y como fármaco de elección. Respecto al uso de betabloqueantes, sabemos que su uso sistémico causa restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)<sup>20</sup> por lo que, si se hacen necesarios durante este periodo, se debe monitorizar el crecimiento fetal más frecuentemente. Los análogos de PG y los IAC tópicos son fármacos probablemente seguros como tercera línea. Respecto a los IAC sistémicos son más seguros pasado el periodo de organogénesis, pero su uso debería reservarse para control de PIO refractarias o enfermedad severa en casos seleccionados.

### Recomendaciones durante el tercer trimestre de embarazo

El efecto de los fármacos sobre el feto, durante este período de la gestación, tiene riesgo de causar complicaciones neonatales pasadas las 36 o 37 semanas de gestación por lo que se recomienda suspender el tratamiento con *brimonidina* por el riesgo de depresión del sistema nervioso central (SNC) en el neonato<sup>21</sup>. Los betabloqueantes pueden causar arritmias fetales, bradicardia, hipotensión y depresión del SNC<sup>22,23</sup>. Se debería controlar el crecimiento fetal y la frecuencia cardíaca estrechamente si su uso no se ha discontinuado<sup>6</sup>. Se debe evitar el uso de análogos de PG ya que pueden perjudicar la progresión del trabajo natural de parto<sup>24</sup>. El uso de IAC tópicos y sistémicos debería ser cuidadoso, ya que existe el riesgo de acidosis fetal<sup>25</sup> y el riesgo teórico de hipotonía neonatal<sup>26</sup>.

### Recomendaciones durante el parto

No existe evidencia actual para recomendar cambios en el manejo obstétrico estándar de estas pacientes, como terminación temprana del embarazo o recomendación de parto por cesárea respecto a un parto vaginal. Se recomienda que los profesionales de obstetricia no consideren el estado del glaucoma en la recomendación del parto, excepto en pacientes que tengan un postoperatorio reciente de glaucoma<sup>6</sup>.

### Recomendaciones en el postparto

Durante la lactancia está contraindicado el uso de *brimonidina* por los conocidos riesgos de depresión del SNC. Los betabloqueantes

son seguros, pero deben evitarse en caso de niños con enfermedad cardíaca congénita. La corta vida media de las PG sugiere que su administración es posible inmediatamente después del momento de la lactancia para evitar la exposición al neonato. El uso de IAC tópicos y sistémicos es también seguro después de dar el pecho en neonatos sin complicaciones<sup>27</sup>.

En resumen, el uso de *brimonidina* puede ser bien tolerado durante todo el embarazo, pero debe discontinuarse en fecha próxima al parto, así como evitarlo durante la lactancia para evitar efectos adversos como la depresión del SNC y apnea en el recién nacido debido a la penetración de la barrera hematoencefálica<sup>4</sup>. El tratamiento con *betabloqueantes* es el preferido por muchos oftalmólogos como tratamiento de primera línea en el embarazo por su uso extendido y el hecho de ser utilizado como antihipertensivo sistémico en obstetricia; a pesar de conocer su paso a la circulación placentaria y su posible riesgo de bradicardia, arritmia<sup>28</sup> y apnea<sup>29</sup>. Su uso podría extenderse prácticamente en todo el curso del embarazo, aunque se debería limitar durante la lactancia en neonatos con enfermedad cardíaca. Respecto al uso de *prostaglandinas*, a nivel práctico muchos oftalmólogos consideran que se deberían evitar en todas las fases del embarazo, por su riesgo teórico de desencadenar un parto prematuro. Es posible plantear su uso como fármaco de tercera línea, evitar su uso próximo a la fecha de parto y sí que se consideran una opción razonable durante la lactancia. Respecto al uso de *IAC tópicos*, se podría reservar su uso como fármaco de 3ª línea en caso de glaucoma mal controlado con las dos anteriores terapias. El uso de los *IAC sistémicos* debería ser limitado y de uso puntual. Ambas vías de administración podrían utilizarse durante la lactancia, aunque se recomienda una monitorización más estrecha en caso de que se usen por vía sistémica<sup>30</sup>. Los *agentes colinérgicos* no son fármacos actualmente prescritos para el control del glaucoma y se toleran mal en pacientes jóvenes, incluyendo mujeres gestantes. Se deben evitar en el periodo postparto ya que se han documentado casos de hipertermia, convulsiones y agitación en neonatos<sup>31</sup> (Tabla 3).

## Manejo quirúrgico

### Terapia con láser

Los procedimientos con láser son considerados poco invasivos y de bajo riesgo. Se ha observado una buena efectividad de la terapia con trabeculoplastia selectiva láser (SLT) eliminando la

	1r trimestre	2º trimestre	3r trimestre	Último mes	Lactancia
Brimonidina	1ª línea			Discontinuar	
Betabloqueantes	1ª línea / 2ª línea	2ª línea		Continuables. (Monitorización crecimiento fetal y ritmo cardiaco)	1ª línea (evitar en niños con enfermedad cardiaca)
Prostaglandinoides	3ª línea			Intentar evitar. 2ª línea	1ª línea
IAC tópicos	3ª línea (¿riesgo teratogénico?) <sup>1</sup>	2ª línea		Continuables, con monitorización acidosis neonatal	1ª línea
IAC sistémicos	Por tiempo limitado, caso necesidad aguda	A demanda si no hay control con terapia tópica			1ª línea

**Tabla 3.** Recomendaciones del uso de fármacos para el glaucoma según la etapa gestacional<sup>6</sup>.

necesidad de medicación tópica en mujeres embarazadas en una serie de casos<sup>32</sup>.

Otros procedimientos láser como la realización de iridotomías periféricas o iridoplastias son seguros tanto para el tratamiento como la profilaxis del cierre angular en mujeres embarazadas, y no suponen ningún riesgo conocido o teórico para el feto<sup>6</sup>.

Los procedimientos ciclodestructivos ya sea con abordaje transescleral (continua o pulsada) o vía endocular, pueden plantearse como alternativa a las cirugías filtrantes<sup>6,33</sup>.

### Cirugía de glaucoma

Los subtipos de glaucoma más frecuentemente identificados en mujeres jóvenes suelen ser de comportamiento más agresivo o refractarios a las terapias conservadoras<sup>34</sup>. Este hecho, añadido a las particularidades comentadas de los tratamientos farmacológicos, hace que el manejo quirúrgico pueda ser necesario durante la gestación.

Si hacemos una indicación quirúrgica, debemos informar de los riesgos potenciales sobre el feto del uso de *anestésicos*, y de los asociados al *posicionamiento* en la mesa quirúrgica y el uso de *antimetabolitos*, tanto para la madre como para el feto<sup>27</sup>.

Respecto al uso de *agentes anestésicos*, no existen estudios controlados en humanos que muestren efectos teratogénicos, pero existen casos descritos de aumento de la incidencia de bajo peso neonatal y defectos del tubo neural con la exposición a anestesia general en el primer trimestre<sup>35</sup>. Los anestésicos locales normalmente utilizados en las cirugías oftalmológicas no han mostrado

efectos teratogénicos en humanos y se consideran relativamente seguros durante el embarazo<sup>36</sup>, aunque se han descrito procesos de bradicardia fetal con bupivacaína, no en cambio con lidocaína<sup>37</sup>. Es recomendable limitar el uso de anestésicos a la mínima dosis requerida para obtener una dosis analgésica efectiva, y promover el uso de vías de administración subconjuntival o subtenoniana por su menor absorción sistémica.

Durante el primer trimestre, existe más riesgo de presentar efectos adversos para el feto asociados a los agentes anestésicos y el estrés materno, y este mismo riesgo se incrementa en la madre a medida que la gestación avanza, por lo que el segundo trimestre de embarazo presenta el adecuado balance entre el riesgo fetal y materno, aunque el momento ideal debería personalizarse<sup>6</sup>.

Además, durante el procedimiento quirúrgico, la posición en decúbito supino de la gestante, puede causar compresión uterina de la vascularización materna provocando hipotensión materna, limitando así la circulación sanguínea fetal<sup>27</sup>. Se recomienda la posición en decúbito lateral ya que puede ayudar a prevenir estos riesgos, sobre todo de hipotensión. También se incrementa el riesgo de reflujo gastroesofágico, y dificultades para la intubación en la madre<sup>36</sup>.

El uso de *antimetabolitos* como la mitomicina C (MMC) y el 5-fluoracilo (5-FU) están considerados en la categoría X de la FDA, por su conocida teratogenicidad, y están contraindicados en el embarazo, por lo que se requieren cambios en la técnica quirúrgica estándar respecto al uso de estos fármacos comúnmente utilizados en cirugías filtrantes.

Los MIGS (*minimally invasive glaucoma surgery*), especialmente los implantes trabeculares, son una opción quirúrgica que puede disminuir estos riesgos, pues pueden implantarse con anestesia tópica y no precisan el uso de antimetabolitos. Tanto la lidocaína<sup>37</sup> como agente anestésico tópico como el uso de esteroides tópicos<sup>38</sup> en el postoperatorio se consideran seguros para su uso durante el embarazo.

Es recomendable avisar y considerar la opción quirúrgica como consejo preconcepcional en mujeres con glaucoma tratadas con varios fármacos, o que presenten un alto riesgo de progresión para poder eliminar el uso de medicación antiglaucomatosa<sup>6</sup>.

A la hora de elegir la *técnica quirúrgica* se debería priorizar o elegir la técnica que proporcione una reducción rápida y sostenida de la PIO y que reduzca el uso de terapia antiglaucomatosa en el postoperatorio. El uso de terapias con adyuvantes no farmacológicos como la matriz de colágeno Ologen®, ofrece una buena alternativa al uso contraindicado de antimetabolitos en estos casos, y disminuye el riesgo de fracaso de la ampolla de filtración<sup>39-42</sup>.

En el caso de que el acto quirúrgico sea próximo al parto se debe tener en cuenta que las maniobras de Valsalva de un parto vaginal pueden comprometer las cirugías filtrantes, e incrementa el riesgo sobre todo en caso de que existan complicaciones como hipotonía o desprendimientos coroideos. Es de vital importancia tener en cuenta la elección del momento de la cirugía respecto a la fecha estimada de parto, y en muchos casos consultar y recomendar el parto por cesárea con los compañeros de obstetricia. Si la cirugía o el tratamiento postoperatorio se retrasa hasta después del parto, tanto el uso de esteroides tópicos como de eritromicina tópica está bien tolerado durante la lactancia<sup>38</sup>. El uso de terapia con antimetabolitos también se puede considerar en el postparto ya que incluso dosis sistémicas de 5-FU han demostrado niveles indetectables en la leche materna<sup>43</sup>.

## Conclusión

El manejo de las pacientes embarazadas con glaucoma implica un manejo especial en el que debe considerarse por un lado la severidad y la progresión de la enfermedad de la madre, y por otro los potenciales riesgos que cualquier acto terapéutico puedan tener en el feto<sup>6</sup>. Se debe elegir con precaución las mejores terapias farmacológicas según la etapa gestacional en base a la evidencia comentada. En algunos casos será conveniente optar

por un manejo quirúrgico dependiendo de la severidad y control médico del glaucoma, teniendo en cuenta que es primordial la elección del momento de la cirugía y que se deberá adaptar la técnica quirúrgica y/o ajustar el uso de coadyuvantes. En cualquier caso, es conveniente el manejo coordinado con los especialistas de obstetricia y neonatología. Hay que recordar que es conveniente entregar recomendaciones preconcepcionales a las pacientes con glaucoma en edad fértil para poder advertir de los riesgos de la medicación, y su necesidad de ajustar el tratamiento y seguimiento en el momento del embarazo.

## Bibliografía

- EGS. Chapter 3: II.3.7 Management of glaucoma during pregnancy and breast-feeding. In: *European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 5th Edition.
- Phillips CI, Gore SM. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(2):117-9.
- Kass MA, Sears ML. Hormonal regulation of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*. 1977;22(3):153-76.
- Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT, Chang MA, Pasquale LR, Grosskreutz CL. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(8):1089-94.
- Laura Kaufman, Contributing Writer Interviewing Keith Barton, MD, L. Jay Katz, MD, Bhavna P. Sheth, MD. Clinical Update. Considerations for Treating the Pregnant Glaucoma Patient. August 2013. *EyeNet Magazine*.
- Strelow B, Fleischman D. Glaucoma in pregnancy: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(2):114-22.
- Banad NR, Choudhari N, Dikshit S, Garudadri C, Senthil S. Trabeculectomy in pregnancy: Case studies and literature review. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(3):420-6.
- Karlsson K, Lundgren Y, Ljungblad U. The acute effects of a non-selective beta-adrenergic blocking agent in hypertensive pregnant rats. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1984;118:81-4.
- Kjellmer I, Dagbjartsson A, Hrbek A, Karlsson K, Rosén KG. Maternal beta-adrenoceptor blockade reduces fetal tolerance to asphyxia. A study in pregnant sheep. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1984;118:75-80.
- Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Nerenberg K, Walker MC, et al. Trends in using beta-blockers and methyl dopa for hypertensive disorders during pregnancy in a Canadian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(2):281-5.
- De Santis M, Lucchese A, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Merola A, et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(2):305-6.
- Pellegrino M, D'Oria L, De Luca C, Chiaradia G, Licameli A, Neri C, et al. Glaucoma Drug Therapy in Pregnancy: Literature Review and Teratology Information Service (TIS) Case Series. *Curr Drug Saf*. 2018;13(1):3-11.

13. Tellone CI, Baldwin JK, Sofia RD. Teratogenic activity in the mouse after oral administration of acetazolamide. *Drug Chem Toxicol.* 1980;3(1):83-98.
14. Scott WJ Jr, Lane PD, Randall JL, Schreiner CM. Malformations in nonlimb structures induced by acetazolamide and other inhibitors of carbonic anhydrase. *Ann NY Acad Sci.* 1984;429:447-56.
15. Beck SL, Urbano CM. Potentiating effect of caffeine on the teratogenicity of acetazolamide in C57BL/6J mice. *Teratology.* 1991;44(3):241-50.
16. Kojima N, Naya M, Makita T. Effects of maternal acetazolamide treatment on body weights and incisor development of the fetal rat. *J Vet Med Sci.* 1999;61(2):143-7.
17. Dodo T, Uchida K, Hirose T, Fukuta T, Kojima C, Shiraishi I, et al. Increases in discontinuous rib cartilage and fused carpal bone in rat fetuses exposed to the teratogens, busulfan, acetazolamide, vitamin A, and ketoconazole. *Hum Exp Toxicol.* 2010;29(6):439-50.
18. Al-Saleem AI, Al-Jobair AM. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and multiple congenital malformations. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1471-6.
19. Falardeau J, Lobb BM, Golden S, Maxfield SD, Tanne E. The use of acetazolamide during pregnancy in intracranial hypertension patients. *J Neuroophthalmol.* 2013;33(1):9-12.
20. Ersbøll AS, Hedegaard M, Søndergaard L, Ersbøll M, Johansen M. Treatment with oral beta-blockers during pregnancy complicated by maternal heart disease increases the risk of fetal growth restriction. *BJOG.* 2014;121(5):618-26.
21. Fudenberg SJ, Batiste C, Katz LJ. Efficacy, safety, and current applications of brimonidine. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(6):795-9.
22. Lustgarten JS, Podos SM. Topical timolol and the nursing mother. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(9):1381-2.
23. Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti G, Zipfel A, Boutroy JL, Vert P. Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(5):477-83.
24. Maul H, Longo M, Saade GR, Garfield RE. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. *Curr Pharm Des.* 2003;9(5):359-80.
25. Morris S, Geh V, Nischal KK, Sahi S, Ahmed MA. Topical dorzolamide and metabolic acidosis in a neonate. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(8):1052-3.
26. Swenson ER. Safety of carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(4):459-72.
27. Johnson SM, Martinez M, Freedman S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Surv Ophthalmol.* 2001;45(5):449-54.
28. Wagenvoort AM, van Vugt JM, Sobotka M, van Geijn HP. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? *Teratology.* 1998;58(6):258-62.
29. Olson RJ, Bromberg BB, Zimmerman TJ. Apneic spells associated with timolol therapy in a neonate. *Am J Ophthalmol.* 1979;88(1):120-2.
30. Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(2):93-7.
31. Samples JR, Meyer SM. Use of ophthalmic medications in pregnant and nursing women. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(5):616-23.
32. Výborný P, Sičáková S, Flórová Z, Sováková I. Selektivní laserová trabekuloplastika - význam pro přerušení medikamentózní léčby glaukomu u těhotných a kojících žen [Selective Laser Trabeculoplasty - Implication for Medicament Glaucoma Treatment Interruption in Pregnant and Breastfeeding Women]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2017;73(2):61-63. Czech.
33. Wertheim M, Broadway DC. Cyclo diode laser therapy to control intraocular pressure during pregnancy. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(11):1318-9.
34. Cohen LP, Pasquale LR. Clinical characteristics and current treatment of glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(6):a017236.
35. Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(5):1178-85.
36. Razeghinejad MR Md, Masoumpour M Md, Eghbal MH Md, Myers JS Md, Moster MR Md. Glaucoma Surgery in Pregnancy: A Case Series and Literature Review. *Iran J Med Sci.* 2016;41(5):437-45.
37. Moore PA. Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc.* 1998 Sep;129(9):1281-6.
38. Chung CY, Kwok AK, Chung KL. Use of ophthalmic medications during pregnancy. *Hong Kong Med J.* 2004;10(3):191-5.
39. Cillino S, Di Pace F, Cillino G, Casuccio A. Biodegradable collagen matrix implant vs mitomycin-C as an adjuvant in trabeculectomy: a 24-month, randomized clinical trial. *Eye (Lond).* 2011;25(12):1598-606.
40. Perez CI, Mellado F, Jones A, Colvin R. Trabeculectomy Combined With Collagen Matrix Implant (Ologen). *J Glaucoma.* 2017;26(1):54-58.
41. Sen M, Midha N, Sidhu T, Angmo D, Sihota R, Dada T. Prospective Randomized Trial Comparing Mitomycin C Combined with Ologen Implant versus Mitomycin C Alone as Adjuvants in Trabeculectomy. *Ophthalmol Glaucoma.* 2018;1(2):88-98.
42. J Lu L, Hall L, Liu J. Improving Glaucoma Surgical Outcomes with Adjunct Tools. *J Curr Glaucoma Pract.* 2018;12(1):19-28.
43. Peccatori FA, Giovannetti E, Pistilli B, Belletini G, Codacci-Pisanelli G, Losekoot N, et al. "The only thing I know is that I know nothing": 5-fluorouracil in human milk. *Ann Oncol.* 2012;23(2):543-4.