



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Ciencias de la Salud

Comparación en términos de no inferioridad de la  
eficacia de Latanoprost sin conservante *vs* Xalatan®  
en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto

Autora:

M<sup>a</sup> Dolores Barnuevo Espinosa

Directores:

Dr. D. F. Javier López Román

Dra. D<sup>a</sup> Pilar Zafrilla Rentero

Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa

Murcia, julio de 2014





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## **AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. F. Javier López Román, la Dra. D<sup>a</sup>. Pilar Zafrilla Rentero, y el Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa como Directores(1) de la Tesis Doctoral titulada “Comparación en términos de no inferioridad de la eficacia de Latanoprost sin conservante vs Xalatan® en el tratamiento del glaucoma ángulo abierto” realizada por D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Dolores Barnuevo Espinosa, en el Departamento de Ciencias de Salud, autorizan su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 24 de Junio de 2014.

Dr. D. F. Javier López Román - Dra. D<sup>a</sup>. Pilar Zafrilla Rentero -Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa



## AGRADECIMIENTOS

Siempre pensé que el apartado de agradecimientos no lo haría, me parecía tremendamente injusto que me pudiera olvidar de alguien, y sin embargo aquí estoy, la noche antes de su depósito, escribiendo estas líneas.

Dr. D. F. Javier López, todavía me acuerdo el día que entre en el departamento, me decías que esto era duro, y me preguntaste que si pensaba que estaba preparada, desde ese día has confiado en mí, y además, todos los días me has enseñado algo, gracias, gracias (sí, redundante sí, pero ni un gerundio ¿eh?). Contreras, ese día también estabas tú, mirándome escéptico y seguro que pensando “a ver lo que dura”, y mira, ya llevamos unos cuantos años, y además de compañeros, amigos.

No quiero olvidar a mis compañeros, todos dispares, cada uno con sus peculiaridades, pero siempre dispuestos a hacerte un favor y a alegrarte el día con un pelín de chocolate. La verdad, es un placer trabajar con vosotros. Maysa, ya falta menos, soy toda tuya en cuanto la termine.

Mi primer contacto con la UCAM fue a través de la Dra. D<sup>a</sup> Pilar Zafrilla, la primera responsable de que yo esté aquí. Siempre me diste tu apoyo, y siempre con una sonrisa, mil gracias.

También quiero agradecer al Dr. D. Jerónimo Lajara su dedicación.

Mis amigos, tengo la gran suerte de tener muchos y excepcionales, y digo que es una suerte porque el mérito es suyo y no mío...esperas, mal humor, poca dedicación...y lo soportáis, muchas gracias.

Y un apartado especial a mi familia, a aquellos que están aquí y a los que están allí, esta tesis es más vuestra que mía. Abuela, si esto llega a buen término no vas a parar de decir a todos tus conocidos que soy doctora, presumiendo de nieta, he llegado hasta aquí por ti, y más que gracias te voy a dar un millón de besos.

Javier, gracias, gracias por tantos días mágicos, y lo que es más importante por estar cuando no lo son. No hemos aprendido a parar el tiempo pero estando contigo no me importa. Estar contigo y nuestro hijo Enrique es lo mejor que he hecho en mi vida, sin vosotros esto no tiene sentido.

Y a aquellos a los que he olvidado nombrar...Gracias.



## **ÍNDICE GENERAL**

---



## ÍNDICE GENERAL.

<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>15</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>21</b>
<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS.....</b>	<b>27</b>
<b>1.-INTRODUCCIÓN. ....</b>	<b>33</b>
<b>2.-ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....</b>	<b>37</b>
<b>2.1.-Definición de glaucoma.....</b>	<b>37</b>
<b>2.2.-Clasificación glaucoma. ....</b>	<b>38</b>
<b>2.3.-Humor acuoso.....</b>	<b>41</b>
2.3.1.-Composición del humor acuoso. ....	42
2.3.2.-Formación del humor acuoso. ....	42
2.3.2.1.-Difusión.....	43
2.3.2.2.-Ultrafiltración.....	43
2.3.2.3.-Transporte activo. ....	43
2.3.3.-Drenaje del humor acuoso. ....	45
2.3.3.1.-Vía trabecular o convencional.....	46
2.3.3.2.-Vía de drenaje uveoescleral.....	52
2.3.4.-Función del humor acuoso. ....	53
<b>2.4.-Fisiopatología y clínica del glaucoma. ....</b>	<b>53</b>
2.4.1.-El factor mecánico. ....	53
2.4.2.-El factor isquémico.....	55
2.4.3.-Factor oxidativo.....	57
2.4.4.-Factor neurotóxico. Excitotoxicidad.....	58
<b>2.5.-Clínica del glaucoma.....</b>	<b>62</b>
<b>2.6.-Factores de riesgo para el glaucoma primario de ángulo abierto. ....</b>	<b>64</b>
<b>2.7.-Detección del glaucoma.....</b>	<b>71</b>
<b>2.8.-Tratamiento del glaucoma.....</b>	<b>76</b>
2.8.1.-Cuando iniciar el tratamiento antiglaucomatoso. ....	76

2.8.2-Objetivo del tratamiento antiglaucomatoso. ....	77
2.8.2.1.-PIO diana .....	77
2.8.3.-Opciones terapéuticas. ....	79
2.8.4.-Tratamiento farmacológico.....	80
2.8.4.1.-Agonistas adrenérgico de uso tópico. ....	82
2.8.4.2.-Antagonistas adrenérgicos de uso tópico:.....	85
2.8.4.3.-Análogos de las prostaglandinas:.....	88
2.8.4.4.-Inhibidores de la anhidrasa carbónica: .....	92
2.8.4.5.-Colinérgicos.....	94
2.8.4.6.-Agentes hiperosmóticos.....	95
2.8.4.7.-Antagonistas del calcio. ....	95
2.8.4.8.-Antagonistas de la endotelina.....	96
2.8.4.9.-Antioxidantes: .....	96
2.8.5.0.-Antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato:.....	97
2.8.5.1.-Neurotrofinas. ....	98
2.8.5.2.-Gingko Biloba.....	98
2.8.5.3.-Proteínas de choque térmico. ....	99
2.8.5.4.-Melatonina.....	99
2.8.5.5.-Neuroprotección.....	99
<b>2.9.-Latanoprost.....</b>	<b>102</b>
2.9.1.-Farmacodinamia del Latanoprost.....	102
2.9.2.-Seguridad del Latanoprost. ....	105
2.9.2.1.-Efectos adversos sistémicos.....	105
2.9.2.2.-Efectos adversos locales:.....	106
2.9.3.-Farmacocinética del Latanoprost. ....	108
2.9.3.1.-Absorción.....	108
2.9.3.2.-Distribución. ....	113
2.9.3.3.-Metabolismo.....	114
2.9.3.4.-Eliminación.....	115
<b>2.10.-Preparaciones oftálmicas y sus conservantes .....</b>	<b>115</b>
2.10.1.-Cloruro de benzalconio. ....	117
2.10.2.-Efectos perjudiciales del cloruro de benzalconio.....	119
<b>3.-OBJETIVOS.....</b>	<b>127</b>
<b>3.1.- Objetivo principal.....</b>	<b>127</b>

3.2.-Objetivos secundarios.....	127
<b>4.-MATERIAL Y MÉTODOS. ....</b>	<b>131</b>
4.1.-Tipo de estudio y diseño. ....	131
4.2.-Población objeto de la investigación clínica.....	131
4.2.1.-Criterios de inclusión .....	131
4.2.2.-Criterios de exclusión.....	132
4.3.-Tratamientos administrados. ....	133
4.3.1.-Composición de los productos intervinientes en el estudio. ....	133
4.3.2.-Modo de uso de los tratamientos.....	135
4.3.3.-Grupos de tratamientos previos y concomitantes. ....	136
4.3.4.-El cumplimiento del tratamiento. ....	137
4.3.5.-Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento.....	138
4.3.6.-Cegamiento. ....	138
4.4.- Variables a estudio. ....	139
4.4.1.-Variable principal de eficacia. ....	139
4.4.1.1.- Presión intraocular diurna.....	139
4.4.2.-Variables secundarias de seguridad.....	140
4.4.2.1.-Agudeza visual .....	140
4.4.2.2.-Oftalmoscopia directa. ....	140
4.4.2.3.-Malestar ocular tras aplicación del colirio.....	141
4.4.2.4.- Medición de la tensión arterial: .....	141
4.4.2.5.- Registro de acontecimientos adversos:.....	141
4.4.2.6.- Resultados analíticos.....	142
4.5.-Desarrollo del estudio.....	142
4.5.1.-Fase de selección (Visita de selección) .....	142
4.5.2.-Fase Experimental.....	144
4.6.-Aseguramiento de la calidad de datos. ....	147
4.7.- Análisis estadístico. ....	147
4.7.1.-Cálculo del tamaño muestral.....	147
4.7.2.-Pruebas estadísticas. ....	148
<b>5.-RESULTADOS.....</b>	<b>151</b>
5.1.-Iniciación de la investigación clínica y la fecha de finalización.....	151

<b>5.2.-Diagrama de flujo.....</b>	<b>151</b>
<b>5.3.-Demografía de los sujetos.....</b>	<b>154</b>
<b>5.4.-Cumplimiento del protocolo del ensayo en la fase experimental. ....</b>	<b>158</b>
<b>5.5.-Análisis de las variables a estudio.....</b>	<b>159</b>
5.5.1.-Análisis de eficacia.....	159
5.5.1.1.-Presión intraocular.....	159
5.5.2.-Análisis de seguridad.....	169
5.5.2.1.-La agudeza visual.....	169
5.5.2.2.-Oftalmoscopia directa (excavación papilar).....	175
5.5.2.3.-Presión arterial.....	181
5.5.2.4.-Malestar ocular.....	187
5.5.2.5. Acontecimientos adversos.....	190
<b>6-DISCUSIÓN.....</b>	<b>197</b>
<b>6.1.-Eficacia del tratamiento.....</b>	<b>197</b>
<b>6.2.- Seguridad del tratamiento.....</b>	<b>205</b>
<b>7-CONCLUSIONES.....</b>	<b>215</b>
<b>8.-BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>219</b>
<b>ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....</b>	<b>255</b>
<b>ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....</b>	<b>261</b>
<b>ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....</b>	<b>263</b>
<b>ANEXO 4: TARJETA DE REFERENCIA DE APLICACIÓN DE LA MEDICACIÓN ASIGNADA.....</b>	<b>265</b>

## **ÍNDICE DE TABLAS**

---



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Genes cuyas variantes se han relacionado con glaucoma primario de ángulo abierto mediante estudios de asociación .....	67
<b>Tabla 2.</b> Principios activos simpaticomiméticos.....	82
<b>Tabla 3.</b> Principales contraindicaciones de los principios activos $\beta$ -bloqueantes antiglaucomatosos.....	85
<b>Tabla 4.</b> Principales tipos de principios activos antiglaucomatosos. ....	101
<b>Tabla 5.</b> Eficacia de la monoterapia con porcentaje de reducción de la PIO de principios activos actualmente disponibles como medicamentos tópicos para el glaucoma. ....	105
<b>Tabla 6.</b> Descripción cuantitativa y cualitativa del producto objeto de investigación .....	134
<b>Tabla 7.</b> Descripción cuantitativa y cualitativa del medicamento de referencia. ....	135
<b>Tabla 8.</b> Cronograma de las visitas señaladas. ....	146
<b>Tabla 9.</b> Número de ojos tratados y analizados. ....	152
<b>Tabla 10.</b> Pérdidas post-aleatorización debidas a malestar ocular secundario a tratamiento. ....	153
<b>Tabla 11.</b> Distribución de sujetos en diferentes hospitales. ....	154
<b>Tabla 12.</b> Distribución de los sujetos según el sexo y el tipo de producto consumido.....	155
<b>Tabla 13.</b> Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de la edad (años) de los sujetos al comienzo del estudio en cada grupo. ....	156
<b>Tabla 14.</b> Distribución de los sujetos fumadores de cigarrillos de acuerdo con el tipo de producto consumido. ....	157
<b>Tabla 15.</b> Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de las variables antropométricas peso (Kg), altura (m), índice de masa corporal (IMC Kg/m <sup>2</sup> ) de los sujetos al comienzo del estudio.....	158

<b>Tabla 16.</b> Visitas dentro de la ventana temporal y número de sujetos .....	159
<b>Tabla 17.</b> Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de las presiones intraoculares (mm Hg) de los sujetos en la visita de selección.....	160
<b>Tabla 18.</b> Intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre la presión intraocular del ojo izquierdo medido después de 28 días de tratamiento con Latanoprost frente Xalatan® (covariable: presión intraocular inicial).....	161
<b>Tabla 19.</b> Intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre la presión intraocular del ojo derecho medido después de 28 días de tratamiento con Latanoprost frente Xalatan® (covariable: presión intraocular inicial).....	162
<b>Tabla 20.</b> Estadística descriptiva (media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%) de la presión intraocular (mm Hg) en ojo izquierdo, en cada instante y en cada grupo de estudio.....	163
<b>Tabla 21.</b> Estadística descriptiva (media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%) de la presión intraocular (mm Hg) en ojo derecho, en cada instante y en cada grupo de estudio.....	163
<b>Tabla 22.</b> Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la agudeza visual del ojo izquierdo (logMAR) en cada instante y en cada grupo de estudio.....	169
<b>Tabla 23.</b> Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la agudeza visual del ojo derecho (logMAR) en cada instante y en cada grupo de estudio.....	170
<b>Tabla 24.</b> Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la oftalmoscopia directa en ojo izquierdo (excavación papilar) en cada instante y en cada grupo de estudio. ....	178
<b>Tabla 25.</b> Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la oftalmoscopia directa en ojo derecho (excavación papilar) en cada instante y en cada grupo de estudio .....	176
<b>Tabla 26.</b> La estadísticas descriptiva (media y desviación estándar) de las presión arterial (mm Hg) de los sujetos en el inicio del estudio.....	181

<b>Tabla 27.</b> Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la evolución de la presión arterial sistólica (mm Hg) en cada instante y en cada grupo de estudio.....	182
<b>Tabla 28.</b> Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la evolución de la presión arterial diastólica (mm Hg) en cada instante y en cada grupo de estudio.....	183
<b>Tabla 29.</b> Presencia de malestar ocular en cada grupo después de 7 días de tratamiento.....	189
<b>Tabla 30.</b> Presencia de malestar ocular en cada grupo después de 14 días de tratamiento.....	189
<b>Tabla 31.</b> Presencia de malestar ocular en cada grupo después de 28 días de tratamiento.....	190
<b>Tabla 32.</b> Distribución de acontecimientos adversos acaecidos.....	191
<b>Tabla 33.</b> Reflejo esquemático de los acontecimientos adversos referidos durante el desarrollo de la fase experimental.....	192



## **ÍNDICE DE FIGURAS**

---



## ÍNDICE DE FIGURAS.

<b>Figura 1.</b> Origen esquematizado del glaucoma de angulo abierto .....	40
<b>Figura 2.</b> Origen esquematizado del glaucoma de angulo cerrado. ....	41
<b>Figura 3.</b> Circulación y drenaje del humor acuoso.....	46
<b>Figura 4.</b> Anatomía de la malla trabecular. ....	48
<b>Figura 5.</b> Malla trabecular y canal de Schlemm.....	49
<b>Figura 6.</b> Incremento de presión intraocular y apoptosis.....	51
<b>Figura 7.</b> Músculo ciliar y su comportamiento respecto al flujo uveoescleral .....	52
<b>Figura 8.</b> Mecanismo de excitotoxicidad del glutamato.....	59
<b>Figura 9.</b> Factores primarios y secundarios causantes de la apoptosis de las células ganglionares de la retina. ....	62
<b>Figura 10.</b> Estructura química del Latanoprost. ....	102
<b>Figura 11.</b> Movimiento de moléculas ionizables a través de la córnea .....	110
<b>Figura 12</b> Esquema de las estructuras oculares y de las principales vías por las que los principios activos pasan al sistema circulatorio.....	111
<b>Figura 13.</b> Metabolismo del Latanoprost.....	115
<b>Figura 14.</b> Formula química del cloruro de benzalconio.....	118
<b>Figura 15.</b> Diagrama de flujo de los sujetos a estudio .....	151
<b>Figura 16.</b> Distribución de los sujetos según el sexo y el tipo de producto consumido.....	155
<b>Figura 17.</b> Edad (años) de cada sujeto reclutado en cada grupo de tratamiento. ....	156
<b>Figura 18.</b> Distribución de los sujetos fumadores de cigarrillos de acuerdo con el tipo de producto consumido. ....	157
<b>Figura 19.</b> Evolución de la media de la presión intraocular del ojo izquierdo en cada instante teniendo en cuenta globalmente la muestra completa. ....	165
<b>Figura 20.</b> Evolución de la media de la presión intraocular del ojo izquierdo en cada instante y para cada producto.....	164

<b>Figura 21.</b> Evolución de la media de la presión intraocular del ojo derecho en cada instante teniendo en cuenta globalmente la muestra completa.....	167
<b>Figura 22.</b> Evolución de la media de la presión intraocular del ojo derecho en cada instante y para cada producto. ....	168
<b>Figura 23.</b> Evolución de la media de la agudeza visual del ojo izquierdo en cada instante teniendo en cuenta globalmente la muestra completa.....	171
<b>Figura 24.</b> Evolución de la media de la agudeza visual del ojo izquierdo en cada instante y para cada producto. ....	172
<b>Figura 25.</b> Evolución de la media de la agudeza visual del ojo derecho en cada instante teniendo en cuenta globalmente la muestra completa.....	173
<b>Figura 26.</b> Evolución de la media de la agudeza visual del ojo derecho en cada instante y para cada producto. ....	174
<b>Figura 27.</b> Evolución de la media de excavación papilar en ojo izquierdo en cada instante teniendo en cuenta la muestra completa. ....	177
<b>Figura 28.</b> Evolución de la media de la excavación papilar en el ojo izquierdo en cada instante y para cada producto.....	178
<b>Figura 29.</b> Evolución de la media de excavación papilar en ojo izquierdo en cada instante teniendo en cuenta la muestra completa. ....	179
<b>Figura 30.</b> Evolución de la media de la excavación papilar en el ojo derecho en cada instante y para cada producto.....	180
<b>Figura 31.</b> Evolución de la media de presión arterial sistólica en cada instante teniendo en cuenta la muestra completa. ....	184
<b>Figura 32.</b> Evolución de la media de la presión arterial sistólica en cada instante y para cada producto .....	185
<b>Figura 33.</b> Evolución de la media de presión arterial sistólica en cada instante teniendo en cuenta la muestra completa. ....	186
<b>Figura 34.</b> Evolución de la media de la presión arterial diastólica en cada instante y para cada producto.....	187

**Figura 35.** Malestar ocular (Si/No) de los sujetos participantes en el estudio tras 28 días de tratamiento. .... 188



## **SIGLAS Y ABREVIATURAS**

---



## SIGLAS Y ABREVIATURAS.

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AA	Acontecimiento adverso
ADP	Adenosina difosfato
AMP	Adenosin monofosfato
AQP	Acuaporina
ATP	Adenosina trifosfato
AUC	Area bajo la curva
BAC	Cloruro de benzalconio
$\beta$	Beta
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
BFGF	Factor de crecimiento básico fibroblástico
CFN	Capa de fibras nerviosas.
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
CGR	Células ganglionares de la retina
Cl-	Ion cloro
cm	Centímetros
Cmax	Concentracion maxima
CO <sub>2</sub>	Dioxido de carbono
CON	Cabeza del nervio optico
CRD	Cuaderno de recogida de datos
E/P	Excavacion papila
EC	Ensayo clinico
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EFG	Especialidad farmaceutica generica
EMC	Edema macular cistoide
EMEA	European medicines agency
ET	Endotelinas
FDA	Food and Drug Administration
GAT	Tonómetro de aplanación de Goldmann
GCS	Glaucoma crónico simple
GDNF	Del inglés glial cell line-derived neurotrophic factor (factor neurotrófico derivado de células gliales)
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa

GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPAA	Glaucoma primario de angulo abierto.
GPAC	Glaucoma primario de angulo cerrado
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
HA	Humor acuoso
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ,	Ion bicarbonato
HSP	Del ingles heat shock proteins (proteinas de choque térmico)
HTO	Hipertension ocular
ICH	Conferencia Internacional de Armonización, DEL inglesnternational Conference on Harmonitation
IgE	Inmunoglobulina
IMAO	Inhibidores de la monoamino-oxidasa
k <sup>+</sup>	Potasio
l	Litro
LADME	Liberacion absorcion distribucion metabolismo y eliminacion
LDH	Lactato deshidrogenasa
MEC	Matriz extracelular
mg	Miligramos
min	Minuto
ML	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
MMP	Metaloproteinasas de la matriz
Na <sup>+</sup>	Ion sodio
ng	Nanogramos
NMDA	N-metil-D-aspartato
NT-3	Neurotrofina 3
NT-4	Neurotrofinas 4
NT-5	Neurotrofina 5
OCT	Tomografía de coherencia óptica
PALOC	Perimetría automatizada de longitud de onda corta
pg	Picogramos
PIO	Presion intraocular
RAM	Reaccion adversa a medicamento.
RFE	Real farmacopea española
Tmax	Tiempo maximo

tnf- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa.
TrK	Tirosina-kinasa
$\mu$ L	Microlitros



## **1.- INTRODUCCIÓN**

---



## 1.-INTRODUCCIÓN.

El glaucoma ha sido definido, por la Academia Americana de Oftalmología, como una neuropatía óptica multifactorial, en la que existe una pérdida adquirida y progresiva de las células ganglionares de la retina. La desaparición de las fibras nerviosas de la retina provoca un daño característico en la cabeza del nervio óptico que, origina pérdida del campo visual (1).

Pese a ello, no es factible definir de forma unívoca el glaucoma, fundamentalmente porque no se trata de una entidad única. En el pasado a la presión intraocular (PIO) se la consideraba como la única causa del origen de glaucoma; sin embargo, en los últimos años se ha llegado al consenso de considerar a la PIO como un simple factor de riesgo, aunque no podemos negar que, al menos, por el momento, a la hora del tratamiento únicamente se han obtenido resultados eficaces cuando logramos reducir la cifra de la PIO hasta los límites tolerados por el nervio óptico, lo que se ha venido a llamar presión diana (2).

En los programas de prevención de la ceguera, se señala al glaucoma como la segunda causa de ceguera evitable en todo el mundo (3). En el año 2010, unos 60,5 millones de personas sufrían, en todo el mundo, glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y de ángulo cerrado (GPAC). Este número, se estima, que aumentará a 79,6 millones en el año 2020 (4), y a 111,8 millones en el 2040 (5). El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el de mayor prevalencia en el mundo occidental y representa, dentro de todos los tipos de glaucoma, un alto porcentaje, un 74% (6).

Por su importancia y repercusión la OMS recomienda tomar medidas adecuadas, específicamente el diagnóstico precoz y tratamiento para prevenir la ceguera (1).

A pesar de que el glaucoma no es una patología de entidad única, el aumento de la presión intraocular (PIO) se considera como el factor de riesgo más importante, y sin embargo modificable.

El GPAA es una patología crónica cuyo tratamiento también lo será (4). Los análogos de las prostaglandinas son recomendados, como tratamiento de primera elección, por la Academia Americana de oftalmología y la Sociedad Europea del glaucoma. Esto se debe a su alto perfil terapéutico en la reducción de la PIO, así como por la falta de efectos locales y sistémicos (7).

Sin embargo, en la práctica clínica se observa un incremento de reacciones adversas locales, que representan la causa más frecuente de interrupción de tratamiento. Los estudios, experimentales y clínicos demuestran que el uso a largo plazo de medicamentos de uso tópico puede inducir cambios en la superficie ocular, en especial si estos contienen, entre sus excipientes, cloruro de benzalconio (BAC) (8).

El cloruro de benzalconio se incluye en numerosas preparaciones oftálmicas como conservante, no obstante numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* nos demuestran su capacidad citotóxica, lo que deriva en un mayor número de reacciones adversas locales, y en una menor adhesión al tratamiento, *per se* crónico (9).

En base a los datos existentes, hay una razón para apoyar el uso de soluciones libres de BAC, especialmente en pacientes con enfermedades concomitantes de la superficie ocular, o en aquellos en los que se espera que tengan múltiples y prolongados tratamientos tópicos (8).

La investigación actual no sólo se centra en la seguridad del medicamento, pilar básico para comercializar cualquier medicamento, sino también en demostrar si la eficacia del medicamento se puede ver comprometida con la retirada del conservante.

## **2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**



## **2.-ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.**

### 2.1.-DEFINICIÓN DE GLAUCOMA.

El glaucoma ha sido conocido desde tiempos antiguos. Ya en la Grecia clásica, Hipócrates, considerado como el padre de la medicina y de los estudios anatómicos, definió con el término “glaykoseis” la pérdida de visión que padecían ciudadanos griegos en edades avanzadas. Pero no fue hasta siglos más tarde, cuando el oftalmólogo inglés Banister atisbó la existencia de una relación entre la tensión intraocular y el glaucoma (10).

El glaucoma es una neuropatía óptica adquirida y progresiva del nervio óptico, derivada de varios factores de riesgo, entre ellos el aumento de presión intraocular juega un papel muy importante en la pérdida de las células ganglionares de la retina (CGR). Durante los dos o tres primeros meses en los que la PIO se encuentra elevada se produce una pérdida de la mitad de las CGR (11, 12).

Son dos los vectores fundamentales de la enfermedad: la vulnerabilidad papilar y la disfunción trabecular. A altos niveles de presión intraocular el vector predominante es la disfunción trabecular, mientras que cuando la neuropatía existe en el contexto de una de una presión intraocular normal, el vector principal de la enfermedad es la vulnerabilidad papilar (13).

Este incremento en la PIO produce un daño irreversible en el nervio óptico y en las fibras retinianas. Cuando este daño es significativo se traduce en una pérdida progresiva y permanente del campo visual que sin tratamiento evoluciona a la ceguera, siendo actualmente el glaucoma la segunda causa de ceguera (14).

Como ya hemos comentado, la PIO elevada es un factor de riesgo muy importante, aunque no indispensable, para el desarrollo de la enfermedad. Se han observado ojos indemnes a una PIO relativamente elevada, así como desarrollo de daño glaucomatoso en ojos con una PIO baja-normal. La detección precoz es importante, ya que la instauración de tratamiento y un control exhaustivo pueden retrasar o estabilizar la progresión de la enfermedad (15).

La esencia del glaucoma es una pérdida de axones de las células ganglionares de la retina. Este proceso se traduce en unas características específicas a nivel del nervio óptico, que no existen en otras neuropatías ópticas. La excavación aumentada de la papila a expensas del adelgazamiento del anillo neuroretiniano, la atrofia peripapilar, las hemorragias a nivel del disco óptico, el estrechamiento de las arteriolas peripapilares y las alteraciones en la lámina cribosa, nos indican la existencia de glaucoma (11, 15, 16).

## 2.2.-CLASIFICACIÓN GLAUCOMA.

Cualquier forma de clasificación es arbitraria, por lo que todas las enfermedades pueden clasificarse de varias maneras, pero ninguna de ellas constituye una representación precisa de la fisiopatología subyacente.

Aunque, existen más de 40 tipos de glaucomas que pueden ser clasificados de diversas formas, recurriremos a la clasificación que se basa en la etiología, la edad del diagnóstico y el mecanismo que provoca el aumento de la presión intraocular (6, 17, 18).

- Según la localización de la causa que impide el correcto drenaje del humor acuoso, tenemos glaucomas pretrabeculares cuando la causa es un obstáculo delante del trabeculum, glaucomas postrabecular cuando se debe a un aumento de la presión de las venas episclerales, o los más frecuentes, los glaucomas trabeculares, debidos a una resistencia localizada en el mismo trabeculum (6).

- En función de la edad de presentación hablamos de glaucoma congénito, infantil, juvenil y de adulto. Cuando debuta antes de los tres años hablamos de glaucoma congénito o de desarrollo, son consecuencia de un trastorno aislado en el desarrollo del ángulo o formando parte de una constelación de anomalías oculares y sistémicas, en consecuencia presenta unas características clínicas específicas, como son el bupftalmos y las estrías de Haab, dado que el incremento de presión en un ojo todavía en formación, muy flexible, ocasiona un aumento de su tamaño. Entre los 3 y los 40 años los signos clínicos que va a presentar la enfermedad son similares hablando de glaucoma juvenil, y a partir de los 40 de glaucoma del adulto (13).

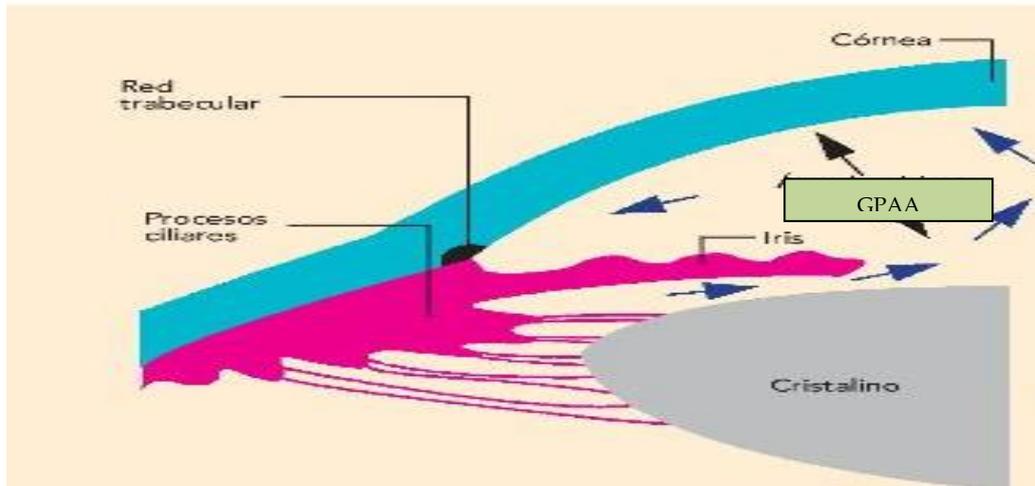
- Según la etiología del glaucoma: podemos clasificarlo como glaucoma primario, si no está relacionado con otras patologías conocidas, o secundario a aquellos que resultan de otra enfermedad ocular o sistémica, trauma o reacción adversa de algún medicamento (19, 20).

Los glaucomas secundarios obedecen tanto a mecanismos de ángulo abierto como de ángulo cerrado y tienen lugar como consecuencia de otros procesos identificables, que en muchas ocasiones han de ser también tratados. Dentro de este grupo encontramos el glaucoma pigmentario y el pseudoexfoliativo. El primero consisten en un acumulo de pigmento a nivel de la malla trabecular aumentando la resistencia a la salida del humor acuoso y ocasionando así un deterioro progresivo e irreversible de las estructuras oculares llevando a la pérdida visual. El segundo caso, el glaucoma pseudoexfoliativo, causa más común de glaucoma secundario de ángulo abierto, se debe al depósito de una proteína fibrilar en todo el segmento anterior, tiene lugar en personas afectadas por una enfermedad de origen genético conocida como Síndrome de pseudoexfoliación (21).

Otras causas frecuentes de glaucoma secundario incluyen la obstrucción de la vena oftálmica, las lesiones oculares, la cirugía ocular, y las hemorragias dentro del ojo. Algunos medicamentos como los corticoides o el topiramato también pueden aumentar la PIO (22)

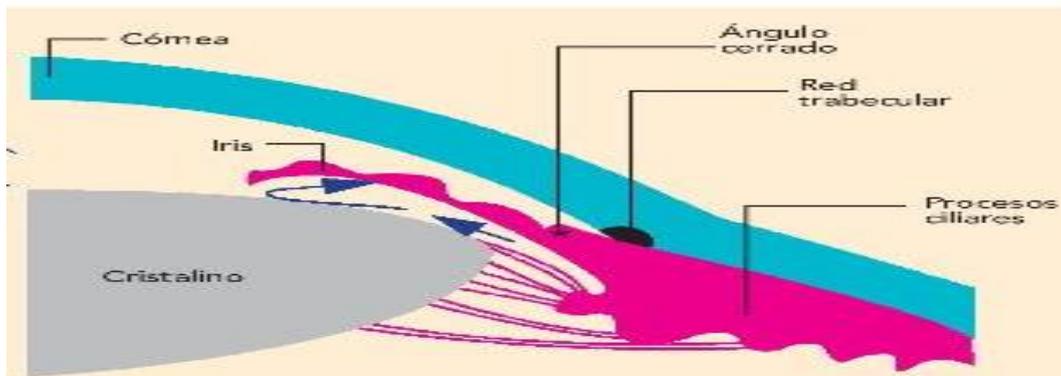
- Según la amplitud del ángulo camerular (ángulo formado por la raíz del iris y la córnea), podemos clasificar a los glaucomas como glaucoma de ángulo abierto, o glaucoma de ángulo cerrado. La disminución en la eliminación del humor acuoso va a tener distintos orígenes según el tipo de glaucoma:

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o glaucoma crónico simple (GCS), es el tipo de glaucoma más frecuente. Tiene su origen en una lateración en la malla trabecular, que provocara una mayor resistencia al paso del humor acuoso a través de la misma, tal y como vemos esquematizado en la figura 1 Esta condición es, generalmente, bilateral, pero asimétrica (23). La mayoría de los pacientes en esta categoría presentan cambios característicos en el disco y en el campo visual, aunque pueden existir casos en los que existan cambios del campo visual antes de que se detecten alteraciones en el nervio óptico (24).



**Figura 1.** Origen esquematizado del glaucoma primario de ángulo abierto. (modificado 25)

El origen del glaucoma de ángulo cerrado se localiza en un bloqueo pupilar relativo, una mayor aposición entre el iris y el cristalino, que dificultaría el paso de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior a través de la pupila acumulándose en aquella, empujando la periferia del iris hacia delante y adoptando éste una forma convexa hacia la córnea. En esta circunstancia la amplitud del ángulo camerular estaría disminuida; siendo posible, en determinadas circunstancias, una aposición total del iris a la malla trabecular (cierre angular), con el consecuente cese de salida de humor acuoso y aumento de la PIO (26) (Figura 2).



**Figura 2.** Origen esquematizado del glaucoma primario de ángulo cerrado (modificado de 25).

### 2.3.-HUMOR ACUOSO.

El humor acuoso (HA) es un líquido transparente que llena y ayuda a formar las cámaras anterior y posterior del ojo. La lente y la córnea deben permanecer libres para permitir la transmisión de luz, y por lo tanto no pueden ser invadidas por el sistema vascular. El humor acuoso es un sustituto de la sangre para estas estructuras avasculares, proporciona la nutrición, elimina los productos de excreción del metabolismo, transporta neurotransmisores, estabiliza la estructura ocular y contribuye a la homeostasis de estos tejidos oculares. El humor acuoso también permite que las células inflamatorias y los mediadores puedan circular en el ojo en condiciones patológicas, así como medicamentos para ser distribuidos a diferentes estructuras oculares (27).

La presión intraocular es la presión generada por el flujo del humor acuoso dentro de las estructuras oculares. La PIO en individuos sanos se mantiene alrededor de 15mmHg, debido a un equilibrio entre las tasas de entrada y drenaje del humor acuoso. Considerando que el flujo de entrada depende de la tasa de producción del humor acuoso, el flujo de salida está regulado por la resistencia al drenaje del HA (27).

### 2.3.1.-Composición del humor acuoso.

La composición del HA depende, no sólo de la naturaleza de su producción, mecanismos que describiremos más adelante, sino también de los intercambios metabólicos que se producen dentro de diversos tejidos a lo largo de su recorrido intraocular.

Los principales componentes del humor acuoso son iones orgánicos e inorgánicos, hidratos de carbono, glutatión, urea, aminoácidos y proteínas, oxígeno, dióxido de carbono y agua, siendo ligeramente hipertónico respecto del plasma, sin embargo al comparar la cámara anterior y la cámara posterior por separado, no se encontraron diferencias en la osmolaridad, en la concentración total de sustancias disueltas o en el pH (26).

La mayoría de las proteínas contenidas en el humor acuoso son glicoproteínas intrínsecas del vítreo, siendo productos de secreción de la capa epitelial interna del cuerpo ciliar (28).

El contenido de glucosa y urea en el humor acuoso es de aproximadamente 80% de los niveles plasmáticos. Los iones sodio ( $\text{Na}^+$ ) y bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), presentan una concentración menor respecto al plasma, sin embargo el ion cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) presenta una concentración mayor. Moléculas que participan en el mantenimiento de la matriz extracelular, tales como la colagenasa, se han identificado en el humor acuoso humano, observando la posibilidad de que puedan influir en la resistencia de salida de la malla trabecular y, en consecuencia, en la PIO (26).

Con respecto al resto de los componente, conviene destacar la presencia en el HA de sustancias antioxidantes tales como el glutatión, derivado por difusión de la sangre, y el ascorbato, que ayuda a proteger contra el daño oxidativo inducido por la luz (28, 29, 30).

### 2.3.2.-Formación del humor acuoso.

El humor acuso es sintetizado a partir del plasma en el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar de la cámara posterior, siendo secretado a través de la pupila a la cámara anterior a una velocidad de 2.7 l/min. en individuos sanos,

con una tasa de rotación del 1% al 1.5% del volumen de la cámara anterior por minuto. El contenido total de la cámara es sustituido cada 100-120 minutos (31).

Tres mecanismos están involucrados en la formación de humor acuoso: la difusión (responsable de aproximadamente un 5% de la formación total), la ultrafiltración (15%) y la secreción activa (80%) Los dos primeros procesos son pasivos y no suponen la participación activa celular (32).

#### 2.3.2.1.-Difusión

La difusión se produce cuando los solutos, sustancias especialmente liposolubles, son transportados a través de las porciones de lípidos de la membrana de los tejidos entre los capilares y la cámara posterior. Este mecanismo se produce siguiendo un gradiente de concentración (33).

Es el mecanismo responsable de la similitud de composición entre el HA de la cámara anterior y el plasma respecto al de cámara posterior. Ocurre cuando el HA baña al cristalino, cuerpo ciliar, iris, córnea, trabeculum y vítreo (34).

#### 2.3.2.2.-Ultrafiltración.

La ultrafiltración es el flujo, a través de endotelio fenestrado capilar ciliar en el estroma ciliar, de agua y de sustancias solubles en agua, condicionada por la diferencia barométrica PIO-presión capilar y gradiente de presión oncótica (33).

#### 2.3.2.3.-Transporte activo.

El transporte activo produce un gradiente osmótico a través del epitelio ciliar, que promueve el movimiento de otros constituyentes del plasma por ultrafiltración y difusión (35).

Se cree que es el principal contribuyente en la formación del HA, responsable de aproximadamente el 80% a 90% de la formación total del mismo (34).

El sitio principal para el transporte activo se postula que es en las células epiteliales no pigmentadas.

El transporte activo se lleva a cabo a través del paso selectivo transcelular de aniones, cationes, y otras moléculas. Esto es mediado por proteínas transportadoras distribuidas a lo largo de la membrana celular como las acuaporinas y la ATP-asa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> dependiente.

Las acuaporinas (AQPs) son canales de agua moleculares que ayudan al transporte rápido de líquidos o fluidos contra presión osmótica insuficiente. Dos acuaporinas, AQP1 y AQP4, han demostrado que contribuyen a la secreción del humor acuoso (35).

La energía requerida para el transporte activo se genera por la hidrólisis de la adenosina trifosfato (ATP) a adenosina difosfato (ADP). La proteína ATP-asa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> puede ser inhibida por muchas moléculas diferentes, incluyendo glucósidos cardíacos, dinitrofenol, vanadato, y, posiblemente, a través de los cambios de pH por acetazolamida. Por lo tanto, la ATP-asa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> es de particular interés en los estudios farmacológicos de la dinámica del humor acuoso.

Otra enzima, la anhidrasa carbónica, que se encuentra en el epitelio ciliar pigmentado y no pigmentado, media el transporte de bicarbonato a través del epitelio ciliar por la hidratación reversible del dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) para formar HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y los protones (H<sup>+</sup>) a través de la siguiente reacción (26):



En el hombre estos procesos de formación están afectados por la edad, el ritmo circadiano, las mediciones tópicas y sistémicas y la existencia o no de glaucoma (12; 36).

La tasa de formación del HA decrece con la edad entre un 15-35% desde los 20 hasta los 80 años (30, 31).

Tras el uso de fluorofotometría, se observaron variaciones en las tasas de rotación del humor acuoso, lo que refleja un patrón conocido como el ritmo circadiano de flujo de humor acuoso en humanos.

El flujo de humor acuoso es mayor por la mañana que por la noche: 3.0 μl/min por la mañana, 2.4 μl/min por la tarde, y cae a 1.5 μl/min por la noche. El mecanismo que controla este ritmo biológico es poco conocido (30, 31, 37, 38).

La PIO circadiana se muestra en ojos sanos, sin embargo en ojos glaucomatosos estas variaciones son aún mayores, por ello las mediciones en ojos glaucomatosos en un mismo paciente deben realizarse siempre a la misma hora (39).

La fluctuación puede asociarse con la progresión del daño del nervio óptico, porque, al menos en principio, la continua y excesiva fluctuación de los parámetros en cualquier sistema biológico puede superar la capacidad de los mecanismos homeostáticos responsables de la amortiguación del estrés, y por tanto causar daño tisular debido a los daños estructurales y tróficos (39, 40, 41, 42, 43).

### **2.3.3.-Drenaje del humor acuoso.**

Cualquier condición que altere el equilibrio entre el flujo de entrada y salida del HA puede dar lugar a niveles de PIO anormalmente altos, lo que suele suceder debido a una resistencia en el flujo de salida. Además el glaucoma se caracteriza por producir unos cambios morfológicos y funcionales específicos y muy característicos (15).

El coeficiente de salida del HA, en sujetos no patológicos, es de  $0,28 \pm 0,5 \text{ ml/min}$ . Esta tasa puede encontrarse disminuida con la edad y en el glaucoma. Está sujeto a control neurohormonal, sin embargo no parece fluctuar conforme a un ritmo circadiano como ocurre con la síntesis (44)

La producción y el drenaje del humor acuoso del interior del ojo deben permanecer en equilibrio para que la PIO se encuentre en límites normales sin dañar estructuras oculares. En el glaucoma, excepto los glaucomas normotensionales, el aumento de PIO se debe a una alteración del drenaje de humor acuoso manteniéndose constante la producción (34).

Seidel fue el primer oftalmólogo en describir la circulación del HA, al conectar un sistema de tinte azul al ojo de un conejo (45). Actualmente, es conocido que la formación del HA corre a cargo del epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior, posteriormente pasa a través de la pupila a la cámara anterior y abandona el ojo por medio de dos sistemas: vía canalicular, a través del

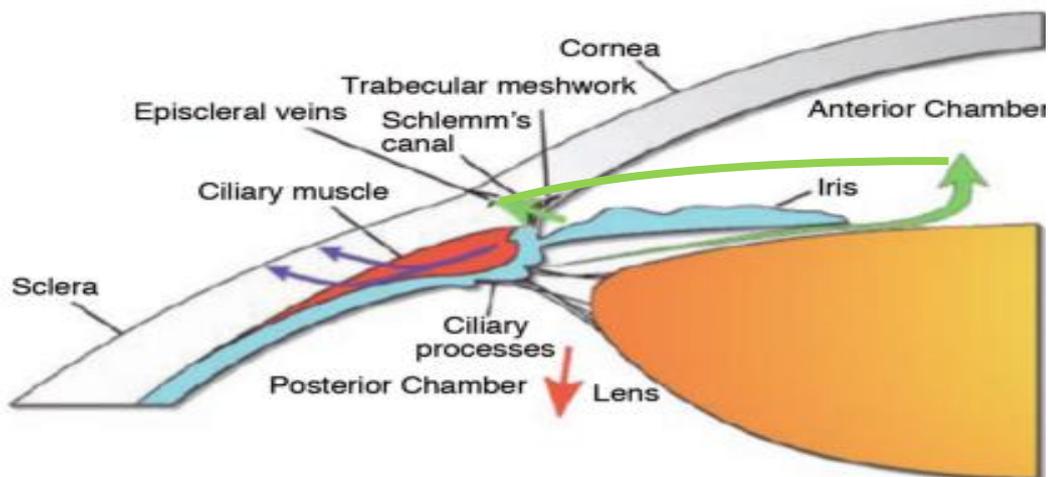
trabeculum (83-96%), y vía uveoescleral, a través del estroma iridiano y del musculo ciliar (5-15%) (33).

Las vías de drenaje del humor acuoso son, fundamentalmente, la vía trabecular o convencional y la vía uveoescleral. Existen cantidades, prácticamente indetectables, de humor acuoso que abandonan el ojo, a través de la interfase vítreoretiniana, y también a través de los vasos sanguíneos del iris, del cuerpo ciliar y la coroides hasta las venas vorticosas. Esta vía de eliminación es conocida como eliminación uveovértice, siendo una vía de drenaje muy secundaria y poco conocida (46).

#### 2.3.3.1.-Vía trabecular o convencional.

La vía de drenaje trabecular, también llamada convencional, es la responsable del 90% del drenaje, es presión dependiente y se activa con presiones más altas que la presión venosa episcleral.

Una vez sintetizado el HA en el cuerpo ciliar, este fluye de la cámara posterior, a través de la pupila, hacia la cámara anterior. una vez en la cámara anterior se dirige, por el ángulo iridocorneal, a la malla trabecular que se comunica con un conducto circular llamado canal de Schlemm, conectado a su vez con los vasos episclerales por los que el humor acuoso abandona finalmente el globo ocular para pasar a la circulación sanguínea general (18) (Figura 3).



**Figura 3.** Circulación y drenaje del humor acuoso. (Modificado de 47).

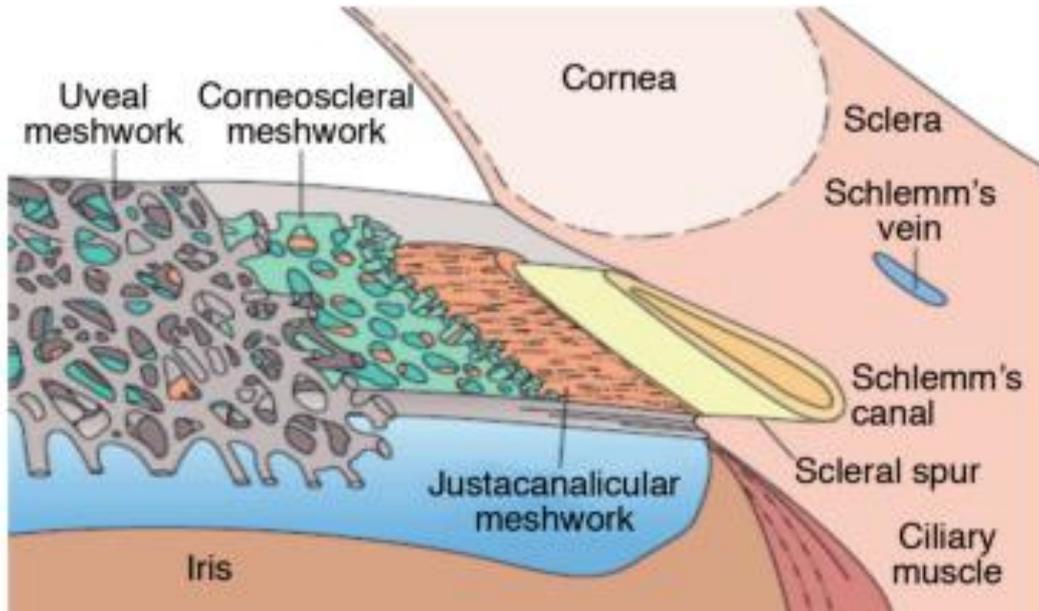
El trabéculo consta de tres capas que, del interior hacia el exterior, son: capa uveal, corneo-escleral y yuxta-canalicular (Figura 4).

La capa uveal se extiende desde la propia raíz del iris hasta la línea de Schwalbe. Normalmente es incolora aunque en pacientes jóvenes puede verse como un velo que cubre el trabéculo. Es la más próxima al humor acuoso, y la componen marcos de colágeno recubiertos de un endotelio con grandes poros, de 25  $\mu$  a 75  $\mu$ , que apenas proporcionan resistencia al flujo de salida.

La capa corneoescleral o trabéculo descemética se extiende desde el espolón escleral hasta la línea de Schwalbe, y la forman un conjunto de entre cinco y nueve láminas de colágeno cubiertos de endotelio perforadas por poros ovalados de entre 5  $\mu$  y 50  $\mu$  de diámetro y al igual que la capa uveal no presentan apenas resistencia al flujo de salida. (47)

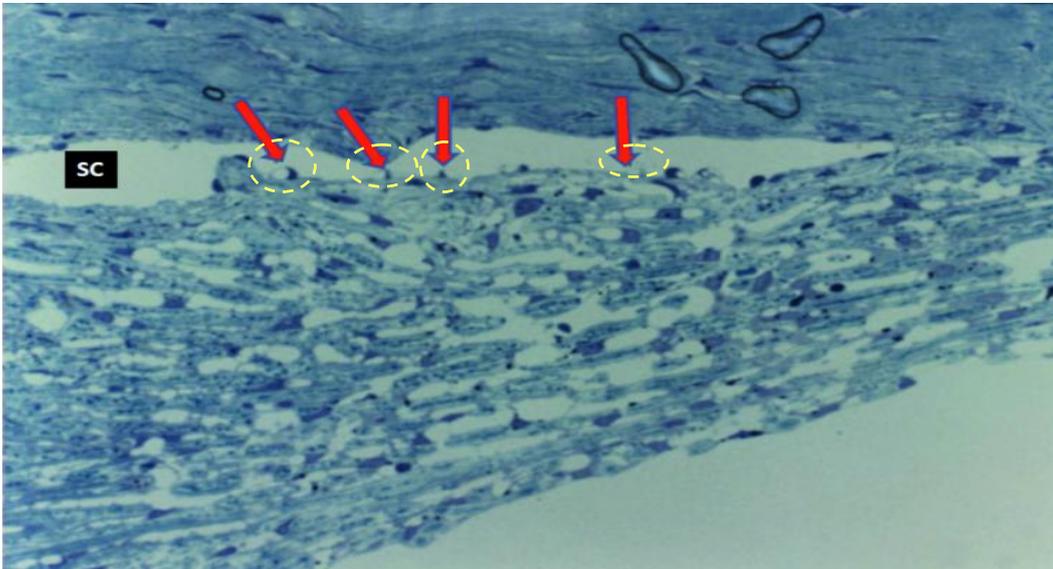
La malla yuxtacanalicular es la última que el humor acuoso cruza antes del pasar al canal de Schlemm. La parte interna de la malla yuxtacanalicular está formada por endotelio trabecular y la parte externa por endotelio del canal de Schlemm, existiendo entre ambas capas tejido conjuntivo. Es en este lugar donde existe la obstrucción al flujo de salida en los pacientes a efectos del GPAA, glaucoma pigmentario y glaucoma pseudoexfoliativo (13).

El humor acuoso atraviesa primeramente el endotelio trabecular y, posteriormente, el endotelio del canal, mientras que las células endoteliales fagocitan el material extraño, que en función del pigmento que contengan dará lugar a ángulos hipo o hiperpigmentados. Estas células presentan fenómenos de autólisis y migran a través del endotelio trabecular al canal de Schlemm. Con los años esta población celular disminuye paralelamente al flujo de salida.



**Figura 4.** Anatomía de la malla trabecular. Modificado de (47).

El canal de Schlemm es una estructura tubular, de forma oval, dispuesta circunferencialmente, con un lumen que oscila entre las 190 $\mu$  y 350 $\mu$ , anclada al sulcus escleral. En su parte externa, está perforado por 25-35 colectores del acuoso, que van a desembocar a los plexos venosos. En su porción trabecular existen vacuolas, a través de las cuales el humor acuoso atraviesa el canal (48, 49). En la figura 5 podemos observar las vacuolas que protruyen al interior del canal.



**Figura 5.** Malla trabecular y canal de Schlemm (Modificado de 50).

El canal no es una estructura rígida, dispone de unos pocos septos que se localizan alrededor de los canales colectores para impedir su total colapso. A presiones más altas de 40 mmHg, el canal se colapsa y aumenta la resistencia al flujo de salida, excepto donde existen estos septos, que aseguran un flujo de escape.

Los canales colectores drenan a las venas del acuoso que tienen un diámetro de  $50\mu$ . Su papel en la ruta de drenaje no es bien conocido, algunos estudios experimentales que entre un 25-50% de la obstrucción al flujo de salida podría ser distal al canal de Schlemm y localizarse a este nivel (13).

#### Incremento de presión intraocular y alteraciones en la malla trabecular

La malla trabecular puede presentar un serie de cambios que conducen a una alteración en el drenaje del HA. Se acepta que, como resultados de los cambios en la composición de los componentes de la matriz extracelular, las zonas de mayor resistencia al drenaje del HA son, el tejido yuxtacanalicular y el endotelio del conducto de Schlemm (51, 52).

La red trabecular ha demostrado que presenta cambios en el citoesqueleto celular, una celularidad alterada, y cambios en la matriz extracelular (MEC) (11). Estos cambios en la MEC en respuesta al incremento de PIO parecen estar relacionados con el mecanismo de apoptosis en las CGR. La amplia remodelación de la matriz incluye el colágeno I y IV, factor de crecimiento transformante  $\beta$ 2 (TFG  $\beta$ 2) y metaloproteinasas de la matriz (MMP) (53, 54).

La MEC es responsable de proporcionar señales de adherencia controlando de este modo las funciones y la supervivencia celular. Por lo tanto, los cambios en los componentes específicos de la MEC pueden interrumpir las interacciones célula-célula y célula-MEC, lo que lleva a la muerte celular por apoptosis. (55).

Las MMP son las principales enzimas que degradan la matriz. En un estudio reciente se ha detectado una mayor actividad de MMP-9 en CGR apoptóticas, junto con una disminución de la deposición de la laminina en la capa de CGR. Esto sugiere un incremento en la degradación de la MEC en respuesta a la exposición de PIO elevadas (56). La laminina es un importante componente MEC, lo que facilita la adhesión celular y la supervivencia mediante la interacción con integrinas celulares. La desintegración y la pérdida de la laminina, como resultado de una mayor cantidad de proteasas tales como MMP-9, conduce a la deficiencia en la comunicación células-MEC, favoreciendo de este modo la pérdida de células por apoptosis (57).

Por lo tanto, los resultados de los estudios mencionados anteriormente indican que la exposición a la PIO elevada provoca un aumento de la secreción de MMP-9 de CGR que conducen a un aumento de la degradación de la laminina y la apoptosis.

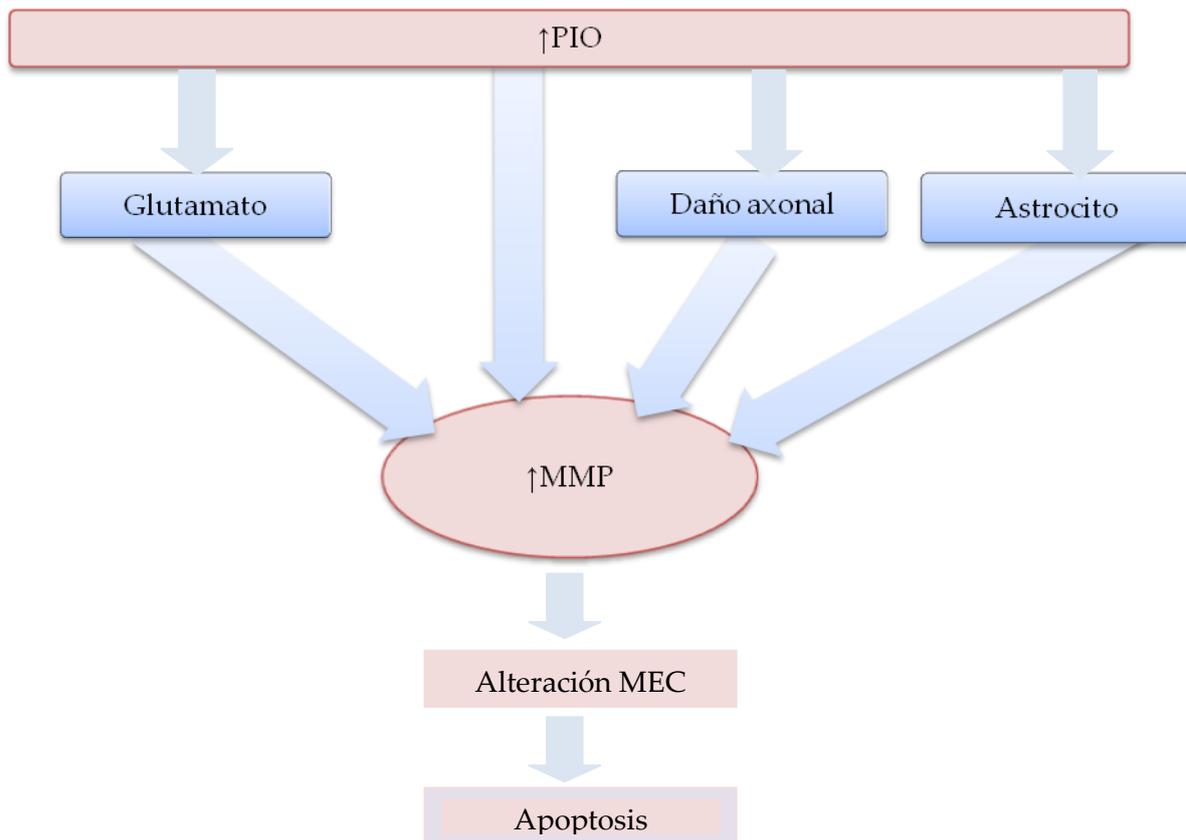
De acuerdo con la teoría mecánica del origen fisiopatológico del glaucoma, la PIO elevada provoca daños mecánicos en los axones de CGR. El daño en las CGR conduce a aumento de la secreción de MMP, que a su vez provoca cambios ECM y la apoptosis.

Otra teoría alternativa sugiere que el aumento de la expresión de MMP como resultado de la exposición a la PIO elevada podría estar mediada indirectamente por el neurotransmisor excitatorio glutamato. La regulación

positiva de los receptores de glutamato en células de la retina se asocia con un aumento de la expresión de MMP-9 (58).

También se ha demostrado que la exposición a la PIO elevada conduce a la activación de los astrocitos en la retina (59). Estos astrocitos activados liberan MMPs para llevar a cabo cambios en el patrón de la remodelación de la matriz (60, 61).

En cualquier caso, todos los estudios expuestos desembocan en una activación de las MMP, originando cambios en la MEC lo que conllevaría la muerte por apoptosis (Figura 6).

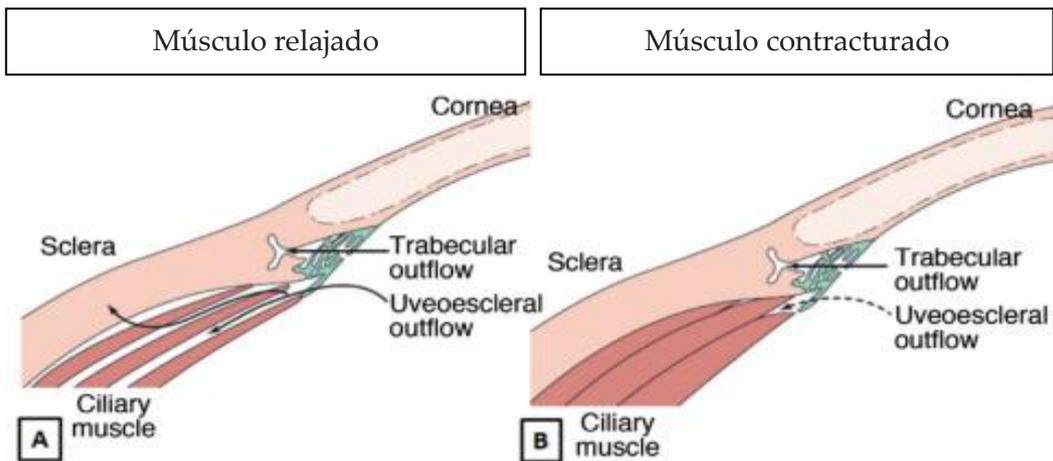


**Figura 6.** Incremento de presión intraocular y apoptosis.

### 2.3.3.2.-Vía de drenaje uveoescleral.

Es responsable del 10% al 30% del drenaje. Es presión independiente, siendo funcional a presiones más bajas que la presión venosa episcleral. El humor acuoso fluye directamente a través del cuerpo ciliar y de la raíz del iris hacia el espacio supracoroideo donde drena a través de los vasos ciliares, coroideos, y esclerales.

En esta ruta es fundamental la participación del músculo ciliar de manera que su relajación provoca un aumento del espacio entre sus haces musculares facilitándose el drenaje del humor acuoso, mientras que en la contracción la circulación a través de las fibras está dificultada. Desde aquí escapa directamente a través de la esclera al espacio episcleral (13) (Figura 7).



**Figura 7.** Músculo ciliar y su comportamiento respecto al flujo uveoescleral (Modificado de 47).

#### **2.3.4.-Función del humor acuoso.**

Entre sus funciones encontramos dar forma global al ojo, suministrar alimento a la lente, la córnea y la malla trabecular, así como eliminar los desechos metabólicos.

También participa en las respuestas inmunológicas, contribuye al buen funcionamiento del sistema óptico proporcionando un medio de refracción transparente entre la lente y la córnea, así como facilitar la distribución de medicamentos oculares (27).

#### **2.4.-FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA DEL GLAUCOMA.**

La presión intraocular elevada se considera el principal factor responsable de la neuropatía óptica glaucomatosa que implica la muerte de las células ganglionares de la retina y sus axones en el cuerpo geniculado lateral dorsal.

Amplias investigaciones sobre la fisiopatología del glaucoma revelan el papel de múltiples factores en el desarrollo de la muerte de las células ganglionares de la retina, considerándose actualmente la fisiopatología del glaucoma como multifactorial, ya que son muchos los factores que pueden llevar a las células ganglionares de la retina a la apoptosis (11).

Tradicionalmente se han estudiado dos teorías de daño al nervio óptico: la teoría mecánica y la teoría vascular. Ambas producen la lesión temprana en la atrofia óptica glaucomatosa.

##### **2.4.1.-El factor mecánico.**

El daño principal a los axones, que pasan por la lámina cribosa del nervio óptico, es por una deflexión mecánica en forma de un estrangulamiento parcial, ya que al aumentar la presión intraocular, hay un abombamiento posterior de la lámina cribosa.

Los forámenes de la lámina cribosa ofrecen resistencia a las fibras que pasan por su interior, y los delicados haces de fibras nerviosas se comprimen justamente en su flexión al pasar por la lámina. Al flexionarse estos haces de células

ganglionares, impide el libre movimiento intraaxonal de partículas. Este movimiento se llama flujo axoplásmico, y es bidireccional, de tal forma que las moléculas son transportadas desde el soma al axón, y desde este a la sinapsis o bien desde la sinapsis hasta el soma. Esta comunicación soma-sinapsis es importante en el caso de neuronas con largos axones como las CGRs, en las que el axón tiene que recorrer un largo camino hasta alcanzar el cuerpo geniculado (62). Aunque la mayor parte de los orgánulos citoplasmáticos implicados en la síntesis proteica se encuentran en el soma neuronal, los axones tienen cierta capacidad de síntesis partiendo de moléculas sintetizadas en el soma. Las moléculas transportadas son muy variadas, desde componentes filamentosos del axón y proteínas asociadas a la matriz citoplasmática, hasta mitocondrias, gránulos secretores o cuerpos multivesiculares (62, 63).

El flujo axoplásmico puede dividirse en retrógrado y anterógrado. El flujo axoplásmico retrogrado es el más rápido, y se dirige del axón al cuerpo celular. Es el encargado de transportar los detritus celulares resultantes del metabolismo axónico, los orgánulos envejecidos, proteínas y fragmentos sometidos a un recambio. Además, sirve para informar al cuerpo neuronal del estado de la terminación nerviosa (64).

El flujo anterógrado, que se dirige del soma a la sinapsis, está implicado en el crecimiento axonal y el mantenimiento de la sinapsis. A través del mismo llegan las neurotrofinas desde el cuerpo geniculado lateral y sistema nervioso central hasta las células ganglionares de la retina. Estas neurotrofinas son el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento básico fibroblástico (BFGF), neurotrofina 3 (NT-3) y neurotrofinas 4 y 5 (NT 4 y NT 5), necesarias para el mantenimiento de la homeostasis celular (65).

Las neurotrofinas interactúan con receptores específicos conocidos como receptores tirosina-kinasa (TrK). Hay tres tipos de estos receptores: TrK-A, TrK-B, TrK-C, que son primariamente activados por BFGF, BDNF, NT 4/5 y NT3, respectivamente. Estos complejos neurotrofina/receptor activados son retrógradamente transportados hacia los cuerpos celulares (66).

Se conoce que la neurotrofina BDNF, importante para el metabolismo celular, promueve la supervivencia de las células ganglionares *in vitro*, inhibiendo

la apoptosis e incrementando la elongación axonal. Un reciente estudio concluye que la concentración de BDNF en el suero podría ser un marcador bioquímico útil para la detección temprana de GPAA (67).

Cuando se bloquea el transporte axoplásmico, los axones sufren una serie de daños que conducen al edema, la necrosis y la atrofia óptica. Esta circunstancia ha podido ser demostrada experimentalmente tras la inducción de diferentes patologías como el glaucoma, la neuropatía óptica isquémica o el papiledema por hipertensión intracraneal (68).

El glaucoma produce colapso de la lámina cribosa, el cual causa obstrucciones en los axones de las células ganglionares a medida que la atraviesa. Este bloqueo en los axones interfiere en el transporte axoplásmico en ambas direcciones, y como las neurotrofinas y otras proteínas de apoyo del cerebro no pueden alcanzar el cuerpo celular, se activa el proceso de apoptosis, en consecuencia la lámina cribosa sufrirá un daño en el tejido glial y conectivo (69).

#### **2.4.2.-El factor isquémico.**

De acuerdo con la teoría patogénica hipertensiva del glaucoma, el factor isquémico sugiere que la pérdida axonal en el glaucoma es predominantemente resultado de la isquemia.

La hipertensión ocular puede causar daños en el disco óptico a nivel estructural y funcional. La esclerótica que envuelve la mayor parte del segmento posterior del ojo es relativamente inmóvil, sin embargo la lámina cribosa es empujada por el incremento de presión generado. Este desplazamiento se cree que provoca cambios en la malla de la lámina cribosa.

Esta malla deformada puede pellizcar las fibras nerviosas y los vasos sanguíneos presentes en el nervio óptico, provocando una isquemia, un daño en las células nerviosas especializada y, en última instancia, la muerte de las mismas (69).

En términos fisiopatológicos el daño inicial del glaucoma puede ocurrir tanto en el cuerpo de la célula ganglionar de la retina como en sus axones. Esta

pérdida de células ganglionares y de sus axones es detectable durante el examen del fondo de ojo (14).

Los cambios morfológicos se observan en la papila y en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y consisten, fundamentalmente, en un aumento de la excavación papilar, un adelgazamiento del rodete neuro-retiniano papilar y defectos de relleno de la CFNR. La relación copa disco se correlaciona con el grado de daño de la fibra nerviosa (70).

Existe un gran número de evidencias que refuerzan la importancia de la insuficiencia vascular en la etiopatogenia del glaucoma. Se ha observado una asociación directa entre glaucoma, migrañas y anomalías vasculares periféricas, lo que implica una desregulación en la vascularización cerebral y periférica respectivamente (11, 71).

Sin embargo, a pesar de los múltiples factores vasculares involucrados, existen dudas acerca del mecanismo real implicado en el daño vascular en el glaucoma, ya que no se aprecia daño difuso en otros tejidos oculares secundarios a isquemia, y no se ha encontrado asimetría en la irrigación que justifique la asimetría en el glaucoma en un mismo paciente y además no existen otros signos de isquemia crónica como pueden aparecer en otros cuadros de microangiopatía (34).

Actualmente se conocen unos péptidos, las endotelinas (ET), que juegan un importante papel vasoconstrictor en la patogénesis del glaucoma. Son sintetizados por el endotelio vascular en respuesta a varios factores, entre otros el aumento de presión.

La endotelina de tipo 1 (ET-1) interviene en la formación de la hipertrofia de la pared vascular en los pacientes con HTA arterial severa. En el GPAA los pacientes presentan mayores valores de ET-1 (72, 73). La administración crónica de ET-1 en animales de experimentación, produce una neuropatía óptica similar al glaucoma (74, 75).

En pacientes con glaucoma normotensivo, se han detectado niveles plasmáticos de ET-1 más altos que en los sujetos normales, junto con una respuesta alterada de los niveles plasmáticos de ET-1 a los cambios posturales (76). Esto sugiere que en el glaucoma existe una alteración de la secreción

endotelial de la ET-1, clave en la progresión del glaucoma en aquellos sujetos con tensión ocular controlada (77). Este hallazgo permite abrir una nueva vía terapéutica de la que hablaremos más adelante en el apartado del tratamiento.

Otros estudios muestran una asociación positiva entre el glaucoma y la insuficiencia vascular. Datos obtenidos por resonancia magnética cerebral en pacientes con glaucoma revelan isquemia cerebral (78, 79, 80).

En pacientes con GPAA existe un menor flujo sanguíneo retiniano, especialmente en aquellas personas con presión arterial sistémica baja, que conduce a una reducción de la presión arterial sistémica que produce, a su vez a la reducción en la presión de perfusión ocular (81).

#### **2.4.3.-Factor oxidativo.**

Como ya hemos visto la alteración vascular causa isquemia, siendo la reperfusión un paso fundamental en la inducción de estrés oxidativo. La formación excesiva de radicales libres y en consecuencia de estrés oxidativo, se reconoce como un factor etiopatogénico de muchas enfermedades oculares tales como cataratas, degeneración macular asociada a la edad y glaucoma (82).

Los pacientes con glaucoma han mostrado un potencial antioxidante significativamente empobrecido en el humor acuoso (83), un aumento de anticuerpos en suero contra la glutatión-S-transferasa, (84), una disminución en los niveles de glutatión en plasma (85) y un aumento en los productos de peroxidación de lípidos en el plasma (86).

Los análisis morfológicos y bioquímicos en la malla trabecular de pacientes con GPAA han revelado la existencia de elementos (pérdida de células, acúmulos de material en la matriz extracelular, cambios en el citoesqueletos y fenómenos de senescencia celular e inflamación subclínica) que aparecen en respuesta a un estímulo dañino. El hallazgo de moléculas relacionadas con el estrés oxidativo en las células de la malla trabecular, ha hecho que el estrés oxidativo pase a ser uno de los principales procesos implicados en la patogenia del GPAA. El estrés oxidativo induciría una serie de cambios en las células de la malla trabecular que

conllevarían un aumento de la resistencia al flujo de salida del HA y la consiguiente elevación de la PIO (87).

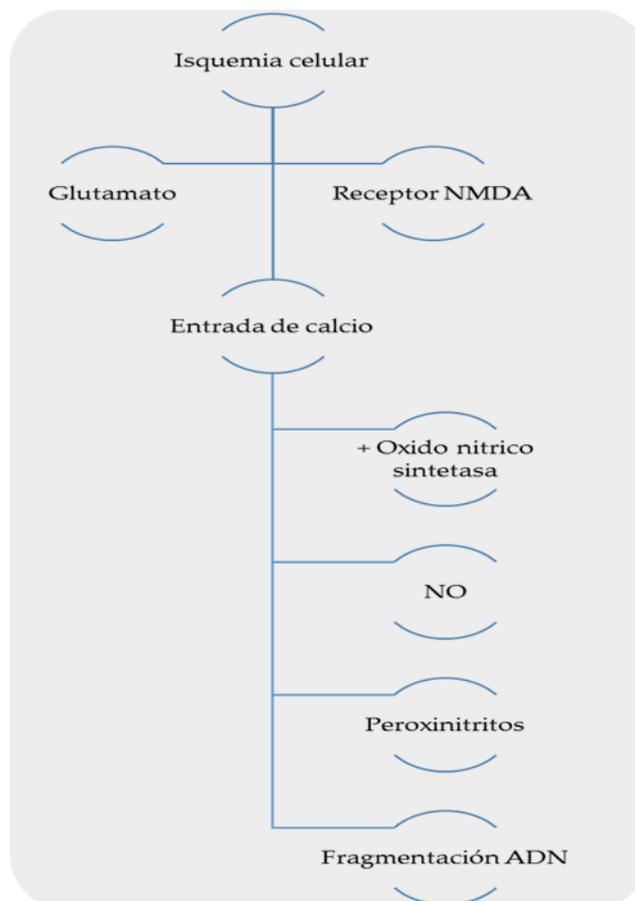
El empleo de sustancias antioxidantes podría ayudar a frenar este mecanismo y contribuiría a la disminución de la PIO, tal y como queda expuesto en el apartado de tratamiento de la presente tesis.

#### **2.4.4.-Factor neurotóxico. Excitotoxicidad.**

Otro mecanismo favorecedor de la apoptosis, son las excitotoxinas. Olney en 1996 acuñó el término de excitotoxicidad para describir este efecto (Excitador + tóxico = Excitotoxina).

La excitotoxina más estudiada es el glutamato, que en condiciones fisiológicas es un neurotransmisor excitador. Sin embargo, niveles excesivos resultan tóxicos y determinan la muerte de las células ganglionares retinianas (65).

Una concentración local elevada de glutamato estimula receptores específicos de la superficie celular, en especial los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Al unirse receptor y ligando endógeno se produce la apertura de los canales del calcio, lo que origina una sobrecarga intracelular de este ion. El incremento de calcio en el interior celular activa la enzima óxido nítrico sintetasa. Esta enzima genera óxido nítrico, el cual posee propiedades de radical libre. Tanto el glutamato como el óxido nítrico son neurotransmisores en condiciones normales, pero cuando los receptores NMDA son hiperestimulados, el óxido nítrico se combina con especies reactivas de oxígeno y genera peroxinitritos, que producen la nitrosilación y fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) (88, 89, 90) (Figura 8).



**Figura 8.** Mecanismo de excitotoxicidad del glutamato.

Se han encontrado niveles dos veces mayores de glutamato en vítreo de pacientes glaucomatosos respecto a pacientes con catarata aislada. Además existe una correlación entre la magnitud de incremento de glutamato y el tiempo de evolución del glaucoma (88). Estudios de cultivo celular han observado que son las células ganglionares grandes las que mueren de forma preferente cuando son expuestas a glutamato y NMDA, es decir las que primero se dañan en el glaucoma (91).

Dreyer (88), postula tres teorías para explicar el mecanismo de elevación de glutamato a niveles tóxicos (excitotoxicidad). Estas teorías son:

- Liberación por las células que van muriendo en el glaucoma. Esta liberación súbita de concentraciones elevadas de glutamato dañaría las células ganglionares adyacentes.
- Aumento de permeabilidad de las células retinianas dañadas debido al aumento de PIO sobre el soma celular, que favorecería la entrada de glutamina, que normalmente se encuentra en elevada concentración a nivel extracelular, dentro de la célula, con el consiguiente aumento de síntesis intracelular de glutamato.
- Alteración fisiológica de las células de Müller, que son las responsables del aclaramiento del exceso de glutamato extracelular. Tanto el aumento de PIO como la anoxia alteran la capacidad de aclaramiento de glutamato de las células de Müller.

Para mantener las concentraciones fisiológicas y para proteger las células ganglionares de la muerte celular excitotóxica, se requiere una eliminación adecuada de glutamato sináptico. Las células gliales, especialmente las células de Müller y astrocitos presentes alrededor de las sinapsis, expresan el transportador de glutamato que ayuda en la limpieza de glutamato extracelular por transporte al interior de las células gliales. Dentro de las células gliales el glutamato es convertido a glutamina en presencia de la glutamina sintetasa. La glutamina no es tóxica y se libera por las células gliales para ser absorbida por las células neuronales, donde de nuevo es convertida a glutamato en presencia de glutaminasa, de esta forma el pool de neurotransmisores se repone y se evita la toxicidad del glutamato (92).

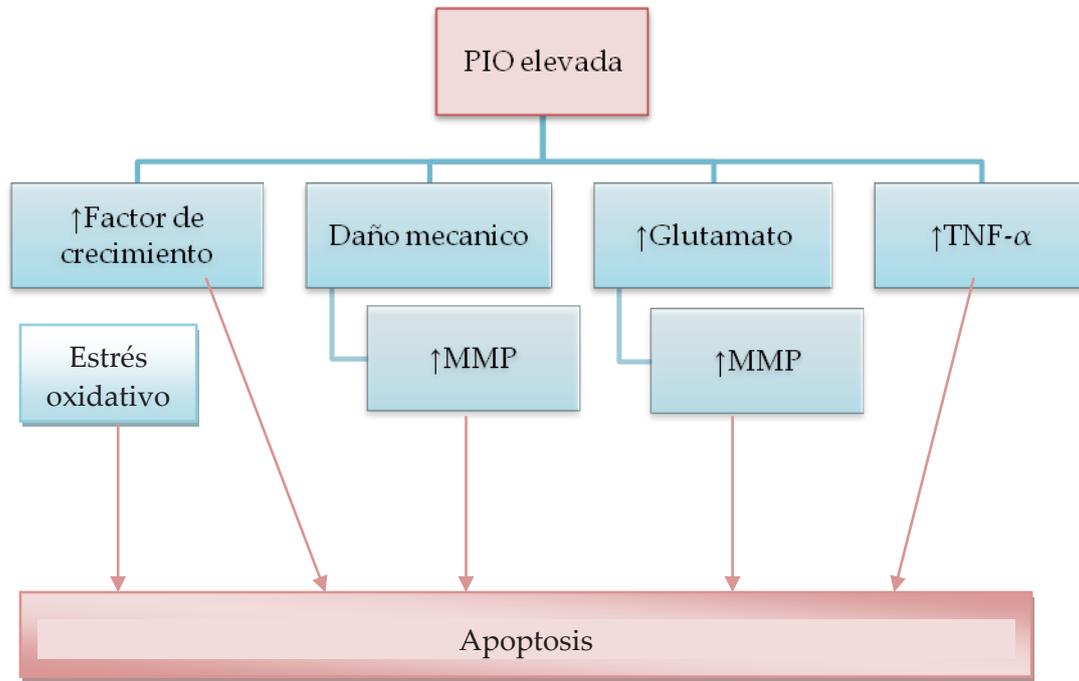
Moreno et al. examinaron la actividad del ciclo glutamato/glutamina en retinas de ratas con hipertensión ocular inducida por AH. Los resultados obtenidos constituyen la primera demostración experimental de cambios significativos en el reciclado de glutamato en retinas de ojos con hipertensión ocular. En este sentido, se observó una disminución significativa en el influjo de glutamato y en la actividad de la glutamina sintetasa, así como un aumento en la liberación y el transporte de glutamina y en la actividad de glutaminasa retiniana

a las tres semanas de presentar hipertensión ocular. Estos cambios podrían contribuir en forma sinérgica y/o redundante a un aumento significativo en las concentraciones sinápticas del neurotransmisor (92).

La toxicidad mediada por glutamato es una respuesta primaria a la isquemia celular. La depleción de energía determinaría un acúmulo de glutamato extracelular, que tras la hiperestimulación de receptores NMDA determinaría una sobrecarga de calcio intracelular. Por tanto, el glutamato podría jugar un papel importante en el mecanismo isquémico de daño del nervio óptico (93).

Nakazawa et al. demostraron en ratas que, tras inducir una PIO elevada, se producía un incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y esto fue seguido, secuencialmente, por la activación microglial, la pérdida de oligodendrocitos del nervio óptico, y la pérdida tardía de CGR (94). Una regulación por incremento del TNF- $\alpha$  en los astrocitos también se detectó en la cabeza del nervio óptico glaucomatoso humano, y se descubrió que esta expresión iba en paralelo con la progresión de la neurodegeneración (95).

Cualesquiera que sean los factores primarios y secundarios, el resultado final en los ojos glaucomatosos es la disfunción y la muerte de CGR que conducen a la pérdida irreversible visual, como resultado de una interacción compleja de múltiples factores (96) (Figura 9).



**Figura 9.** Factores primarios y secundarios causantes de la apoptosis de las células ganglionares de la retina.

## 2.5.-CLÍNICA DEL GLAUCOMA.

Se trata de una enfermedad crónica, y que generalmente es progresiva, sin embargo se produce de forma inesperada, y a menudo es descubierta cuando presenta un estado avanzado debido a la ausencia de síntomas en los primeros estadios, ya que aquellos insidiosos se desarrollan muy lentamente en el tiempo. Por lo lento nos encontramos con el hecho de que casi la mitad de los que sufren glaucoma no saben que tienen la enfermedad (14).

La mayoría de los estudios realizados sugieren, que las alteraciones estructurales en la papila y en la capa de fibras nerviosas de la retina preceden a las pérdidas funcionales detectadas en los enfermos con glaucoma. Las alteraciones de la papila y de la capa de fibras nerviosas de la retina, puede detectarse con una pérdida del 5% de las células ganglionares de la retina, y para detectar pérdida del campo visual, se requiere la muerte y desaparición del 25-

35% de las células ganglionares de la retina. La disminución de agudeza visual requiere una pérdida del 40% de células ganglionares y la alteración del reflejo pupilar aferente, la pérdida del 25% de las células ganglionares, siendo todas las lesiones irreversibles. De aquí la gran importancia del diagnóstico del glaucoma lo más precoz posible, antes de que aparezcan las lesiones típicas glaucomatosas en el nervio óptico, para poder instaurar lo antes posible un tratamiento antiglaucomatoso que permita conservar al máximo la capacidad visual (97).

La mayoría de los autores coinciden al afirmar que las alteraciones estructurales preceden a la aparición de pérdidas de campo visual. Para Sommer et al. las alteraciones papilares aparecen diez o doce años antes que los defectos del campo visual (98). En un estudio con 1344 ojos, el 60% presentó defectos en la CFNR seis años antes que la pérdida del campo visual que ocurrió posteriormente (99). Para Quigley H la valoración de la CFNR parece un valor predictivo sobre la pérdida de campo visual de 5 años de anticipación (97). En la literatura española, el primer estudio de estas características fue el realizado por González I., con el seguimiento durante 6 años de ojos con hipertensión ocular (100).

Los cambios funcionales incluyen la pérdida progresiva del campo visual, comenzando con una pérdida de visión periférica que progresa hasta una pérdida de visión central (11).

También se ve disminuida la sensibilidad al color de longitud de onda corta, la resolución espacial, la sensibilidad al contraste temporal y finalmente una pérdida de visión, ya que una vez las fibras nerviosas oculares han sido dañadas no se pueden volver a regenerar, la pérdida de visión es un proceso irreversible. De forma general se puede afirmar que los defectos estructurales preceden al déficit de visión (6, 15, 48).

Suele ser habitual que ambos ojos estén afectados aunque no en la misma medida.

Además pueden darse otra serie de procesos sintomáticos como (27):

- Dolor de cabeza o cefaleas.
- Dolor del ojo.
- Aumento de presión intraocular.
- Alteraciones de la visión.

- Disminución progresiva de la vista.
- Náuseas y mareos.
- Dilatación moderada de la pupila.
- Dolor intenso en la mitad del cráneo y de la cara, en especial al presionar el ojo.
- Molestias frente a la luz (Fotofobia).
- Aumento del diámetro de la córnea.

#### 2.6.-FACTORES DE RIESGO PARA EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.

La etiología exacta del GPAA es desconocida por lo que estudiaremos a continuación los factores de riesgo de la enfermedad entre los cuales revisten una mayor importancia los tres primeros:

1-PIO elevada. Hasta tiempos relativamente recientes se pensaba que la PIO elevada era el factor causal del glaucoma, actualmente se sabe que si bien es el factor de riesgo más importante para padecer glaucoma y el único sobre el que podemos actuar no es el factor determinante.

Lo más frecuente es encontrar pacientes con PIO superior a lo normal (10-21mm Hg). Sin embargo, hay una porción significativa de pacientes con glaucoma de ángulo abierto que presentan niveles tensionales oculares normales (101). Por el contrario, hay sujetos con PIO por encima de 21mmHg que no presentan alteraciones en el nervio óptico ni campimétricas, a este grupo de pacientes se les denomina hipertensos oculares o sospechosos de glaucoma, ya que un 40% de los mismos desarrollaran glaucoma en un periodo de 10 años. (18). Otro grupo de pacientes van a presentar alteraciones campimétricas y alteraciones en la cabeza del nervio óptico propias del glaucoma con cifras de PIO normales, o incluso por debajo de lo habitual circunstancia que denominamos glaucoma de baja tensión o glaucoma normotensional (1).

El riesgo de desarrollar daño glaucomatoso aumenta cuando aumenta la PIO, particularmente cuando esta es superior a 30 mm de Hg. Cuanto más alta es la PIO, mayor es el riesgo del paciente de desarrollar daño glaucomatoso del nervio óptico y mayor la prevalencia de glaucoma (102; 103).

Según algunos autores, el riesgo de desarrollar glaucoma es unas 15 veces mayor en sujetos con presiones intraoculares elevadas que en sujetos con presiones bajas (44). También, se ha observado una relación entre la duración de la elevación de la PIO y la pérdida de axones CGR (11).

La PIO normal se sitúa alrededor de 15,5mm Hg, un glaucoma normotensional su PIO se sitúa alrededor de la misma cifra, y los pacientes con GPAA muestran una PIO anormalmente alta.

Respecto al nivel de PIO condiciona, por sí mismo, un riesgo elevado de daño glaucomatoso no existe consenso en las diferentes publicaciones existentes en la literatura, fijando valores superiores a los 30, o incluso los 35 mmHg. Tuulonen et al., establecen que una PIO de 22-29 mm de Hg incrementa el riesgo de glaucoma de 10 a 13 veces y una PIO mayor de 30-35 mm de Hg lo incrementan en 40 veces (104). Para Polo et al, una cifra de PIO igual o mayor de 28 mm de Hg podría justificar el iniciar un tratamiento antiglaucomatoso (105).

Conforme los criterios de la Academia Americana de oftalmología el objetivo del tratamiento del GPAA sería una reducción en la PIO del 25%, teniendo en cuenta que no hay un valor de PIO seguro que garantice la falta de progresión del GPAA (11).

Los resultados de un número de experimentos sugieren que la muerte de CGR después de la exposición a PIO elevada se lleva a cabo en dos fases. La primera fase tiene una duración de unas tres semanas, con la pérdida de aproximadamente el 12% de CGR por semana. A continuación, la segunda fase presenta una pérdida neuronal más lenta. El mecanismo principal de la pérdida neuronal en la fase inicial es la apoptosis (11), mientras que en la segunda fase la pérdida neuronal es debida a los efectos tóxicos de las neuronas en degeneración primaria además de la exposición continua a la PIO elevada (106).

Por todo lo expuesto podemos considerar a la hipertensión ocular un factor de riesgo para el desarrollo del glaucoma, pero en ningún caso será el único criterio utilizado para el diagnóstico del glaucoma, (11, 17), aunque si el único modificable terapéuticamente a día de hoy (23).

2-Genética. Los antecedentes familiares se consideran un factor de riesgo importante en el glaucoma, cifrándose en un 4-16% el riesgo de padecerlo si el

individuo presenta antecedentes familiares de primer grado. Por ejemplo, el componente hereditario marcará la predisposición anatómica del ojo para padecer glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC): cristalino situado en posición más anterior, globo ocular de tamaño más pequeño y córnea de menor tamaño a la habitual, todo esto determina un globo con una cámara anterior estrecha y un ángulo iridocorneal igualmente estrecho que, en determinadas situaciones es susceptible de cerrarse (18).

Existe gran variedad de patrones de herencia asociados al glaucoma. En el 13-25% de los casos de GPAA parecen estar implicados los factores hereditarios en su desarrollo (107). En las formas autosómicas dominantes y recesivas, se ha observado cierta variación en la expresión clínica en familias diferentes y en el grado de penetración. En la regulación de la PIO y del flujo de salida intervienen muchos factores por lo que se considera que su herencia es multifactorial (108).

Sólo un pequeño porcentaje de los GPAA siguen una herencia mendeliana, y la mayor parte son consecuencia de un gran número de polimorfismos en varios genes (109). Actualmente, se considera que los distintos tipos de glaucoma presentan una herencia poligénica con penetrancia variable, en función de factores ambientales exógenos que frenan o favorecen el desarrollo de la enfermedad (12, 110, 111).

El conjunto de genes responsables de la enfermedad quedan reflejados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Genes cuyas variantes se han relacionado con glaucoma primario de ángulo abierto mediante estudios de asociación (Modificado de 1).

<b>Nombre</b>	<b>Símbolo</b>
Receptor 2 de angiotensina II	AGTR2
Apolipoproteína E	APOE
Inhibidor 1ª de la ciclina dependiente de quinasa	CDKN1A
Citocromo P450 1B1	CYP1B1
Receptor de endotelina tipo A	EDNRA
Glutation S-tramnsferasa MU-1	GSTM1
5,10-Metilentetrahidrofolato reductasa	MTHFR
Óxido nítrico sintetasa 3	NOS3
Miocilina	MYOC
Precursor del péptido natriurético A	NPPA
Oculomedina	OCLM
Atrofia óptica 1	OPA1
Transportador, ATP-Binding cassette, complejo mayor de histocompatibilidad,1	TAP1
Factor de necrosis tumoral	TNF
Proteína tumoral P53	TP53
Proteína con 36 repeticiones WD	WDR36

3-Edad. El envejecimiento también se considera un factor de riesgo para el glaucoma, una disminución progresiva de la perfusión cerebral y ocular se ha observado con aumento de la edad (11). El riesgo de padecer glaucoma se incrementa de forma considerable a partir de los 40 años, manteniéndose bajo por debajo de esta edad. En individuos de más de 60 años la prevalencia se multiplica por 7 (18). Por cada aumento de 10 años se ha establecido una odds ratio de 2,05 en la población europea, de 1,61 en la población africana y 1,61 en la población asiática (112).

4- Sexo. A cerca del sexo existen estudio con datos contradictorios sobre la mayor o menor prevalencia en cualquiera de los sexos. Algunos estudios no encontraron diferencias significativas entre sexos (113). Otros encontraron una mayor prevalencia en hombres (102, 114) y otros obtuvieron un resultado antagónico al expuesto, encontrando una mayor prevalencia de glaucoma en mujeres que en hombres en una proporción 4/1 en el glaucoma de ángulo cerrado (6). Sin embargo, no hay ninguna predilección de género clara para el glaucoma de ángulo abierto. Se planteó la hipótesis de que una menor exposición a estrógenos está asociada con un mayor riesgo para el desarrollo del glaucoma de ángulo abierto, sin embargo, los estudios poblacionales presentan resultados inconsistentes a este respecto (115).

5-Raza. La raza africana, hispana o latina se vincula sistemáticamente a un mayor riesgo de glaucoma en sujetos mayores a 65 años. Un metanálisis identificó una prevalencia e incidencia de GPAA superior en la raza negra y la asiática frente a la raza blanca, así como una aparición más precoz, y un curso de enfermedad más grave (81, 116).

En el estudio de la hipertensión ocular la raza negra demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de GPAA desde una situación de hipertensión intraocular, usando un análisis univariante, debido a que los pacientes de raza negra tenían una córnea significativamente más fina en el análisis multivariante, la raza dejó de ser un factor de riesgo para el desarrollo de GPAA a partir de hipertensión intraocular, siendo el delgado grosor corneal el principal factor de riesgo (102).

En Estados Unidos los latinos, tiene una prevalencia de GPAA que se encuentra en un nivel entre los pacientes de raza blanca y los pacientes de raza negra (97).

6-Espesor corneal. El menor espesor corneal central se relaciona significativamente con la intensidad de daño glaucomatoso. Córneas delgadas están asociadas con un mayor riesgo de progresión del campo visual. El espesor corneal disminuye ligeramente con el tiempo en los ojos glaucomatosos, sin embargo la magnitud de este cambio no se relaciona directamente con la progresión del campo visual (1, 19, 117).

Sin embargo la teoría de que el grosor corneal pueda representar la compleja relación entre córnea y glaucoma es algo simplista, hay otros factores corneales relevantes tanto anatómicos como estructurales, que a su vez se relacionan con sus propiedades biomecánicas (118, 119). Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la importancia de la córnea en el glaucoma no se limitan al grosor corneal central, también se ha podido comprobar cómo el grosor corneal periférico, paracentral y pericentral podrían ser otro factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión del glaucoma (118). Se piensa que la biomecánica corneal puede tener su influencia; la histéresis corneal reducida podría ser otro factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión del glaucoma (120).

Los participantes del estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (121) mostraban córneas más gruesas que las de la población general, y un 24% de ellos tenían córneas con espesor mayor de 600  $\mu\text{m}$ . Además, en ese estudio se documentó que los participantes afroamericanos tuvieron córneas más finas que los blancos de origen caucásico, un resultado similar al comunicado por Nemesure y cols (114) en el estudio de las “Barbados”. Una de las conclusiones más importante del estudio de “Tratamiento de la Hipertensión ocular” fue que el espesor corneal central es un potente factor predictivo de desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto, así, aquellos pacientes con córneas más finas ( $<555\mu\text{m}$ ) tenían un mayor riesgo de desarrollar glaucoma en comparación con los pacientes con mayor espesor corneal.

Algunos principios activos con indicación antiglaucomatosa, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los análogos de las prostaglandinas, presentan entre sus reacciones adversas (RAMs) cambios en el espesor corneal central (122).

7-Diabetes. Los diabéticos suelen presentar cifras tensionales y una incidencia de glaucoma superior a la habitual (1, 19). Sin embargo, no existe una evidencia definitiva sobre el papel de la diabetes mellitus en el riesgo del desarrollo del glaucoma (123, 124).

8-Problemas hematológicos, hipertensión arterial y otros problemas cardiovasculares. Son especialmente importantes en el glaucoma de baja tensión, ya que podrían existir alteraciones en el flujo de la cabeza del nervio óptico y también estados de hipercoagulabilidad (1, 19).

9- Antecedentes de traumatismo ocular. (1, 19).

10- Miopía. Existen datos que sugieren que los miopes suelen presentar cifras tensionales más altas que el resto de la población (1, 19). Por otra parte la miopía media-alta puede causar defectos campimétricos similares a los glaucomatosos en el contexto de un nervio óptico y capa de fibras nerviosas de muy difícil evaluación, en estos casos el seguimiento de los cambios retinianos y campimétricos puede facilitar el diagnóstico diferencial (125, 126).

11-Condiciones vasoespásticas. Condiciones vasoespásticas tales como la enfermedad de Raynaud o las migrañas parecen relacionarse con el desarrollo del glaucoma normotensivo (1, 19), que a su vez no parece relacionarse con GPAA (127)

12- Reducción de la presión de perfusión diastólica: se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de GPAA (128).

13-Enfermedad vascular periférica. En los sujetos con enfermedad vascular periférica los vasos retinianos son más rígidos y más irregulares, la capacidad de autorregulación se reduce mientras que la presión venosa retiniana a menudo se incrementa (71).

14- Principios activos como corticoesteroides o Topiramato: la administración de corticosteroides puede provocar la aparición de glaucoma

como efecto adverso, por lo que se debe restringir su uso en pacientes con riesgo de desarrollo de glaucoma (129). El uso de topiramato constituye un factor de riesgo para el desarrollo del glaucoma (130).

15-Tabaquismo. El tabaco supone un factor de riesgo para muchas enfermedades oftalmológicas tales como la retinopatía diabética, la DMAE, o diversas neuropatías, a través de la inducción de fenómenos de estrés oxidativo, inflamación, apoptosis, dañando las células de la malla trabecular y las células ganglionares de la retina. Existen muchos datos epidemiológicos que enlazan el tabaquismo con muchos trastornos oftalmológicos, entre ellos el glaucoma (131).

16-Ejercicio físico. La disminución de la PIO observada con el ejercicio físico está en relación con la acidosis metabólica generada y la disminución de la osmolaridad sistémica. El ejercicio aeróbico regular se asocia con una reducción de la presión intraocular elevada y puede representar una intervención no farmacológica eficaz para los pacientes con sospecha de glaucoma (132, 133).

17- Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Recientemente, se ha asociado al desarrollo del glaucoma ya que esta condicionaría un incremento de la PIO, una alteración de su ritmo circadiano y una disminución de la presión de perfusión ocular (134). El propio tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño con terapia continua con presión positiva de oxígeno, que actualmente se utiliza para tratarla, produciría un incremento de la presión intratorácica que aumenta la presión venosa y, a nivel de las venas episclerales acusaría una resistencia al drenaje del HA incrementado la PIO (135).

## 2.7.-DETECCIÓN DEL GLAUCOMA.

El diagnóstico de glaucoma constituye un proceso basado en la exploración y evaluación de los “elementos” comprometidos en la enfermedad: el nervio óptico, la capa de fibras nerviosas de la retina y el campo visual. Sin embargo, no existe una definición consistente y universalmente aceptada de qué criterios diagnósticos deben emplearse para definir un glaucoma, tanto en la evaluación de los elementos estructurales (nervio óptico y capa de fibras) como en la esfera funcional (agudeza visual, sensibilidad al contraste, campo visual, visión de los colores (105).

Hoy sabemos que la simple determinación de la PIO no puede considerarse un parámetro que permita establecer un diagnóstico de la enfermedad glaucomatosa (98, 104, 105), por lo que se considera una práctica insuficiente en el manejo de la enfermedad (104).

El glaucoma es una enfermedad que se caracteriza por cambios estructurales a nivel del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), así como por cambios funcionales que se manifiestan especialmente por la pérdida de campo visual.

Empleando pruebas diagnósticas, tanto estructurales como funcionales, se puede mejorar la detección precoz de esta enfermedad puesto que, como se ha demostrado en recientes ensayos clínicos randomizados. En ocasiones, la enfermedad se manifiesta primero con daños estructurales pero en otras se detecta primero el daño funcional. La detección de ambos depende de numerosos factores (136, 137):

- El tipo y estadio de la enfermedad. El cambio en el daño estructural puede ser más difícil de detectar en ojos con avanzado glaucoma que en ojos con glaucoma en fase temprana.
- Los instrumentos utilizados para el diagnóstico.
- La frecuencia del examen: cuanto más frecuente son los test diagnósticos más posibilidades de detectar cambio tempranamente.
- Los requerimientos en la escala de medición del cambio y su reproducibilidad.

El diagnóstico del glaucoma pretende objetivar el daño anatómico y funcional en la capa de fibras nerviosas y en la cabeza del nervio óptico. Este diagnóstico se basa en tres puntos:

- Alteraciones características en el campo visual.
- Cambios específicos en la papila y la capa de fibras del nervio óptico.
- Detección de una PIO por encima de la normalidad. Este punto es importante aunque no es condición necesaria, como ya dijimos anteriormente.

Las principales técnicas de exploración diagnóstica que permiten apreciar el cambio de la imagen normal de la capa de fibras y del disco óptico, es decir, que nos ayudan a evaluar el daño estructural son las siguientes:

- Oftalmoscopia: en la oftalmoscopia, tanto directa como indirecta, es, probablemente, el método más comúnmente utilizado en la práctica clínica para la evaluación de la cabeza del nervio óptico (CNO) en el glaucoma (138).

La oftalmoscopia directa permite una visión monocular y una observación directa de estructuras intraoculares tales como la macula, papila (disco óptico), y arcadas vasculares, como también el resto de estructuras del globo ocular.

Aunque es un método sencillo y de bajo coste, la falta de visión estereoscópica para la valoración tridimensional de la CNO y de la CFNR, supone una merma importante que limita su utilización, por lo que para el diagnóstico del glaucoma se hace necesario realizar pruebas complementarias (139).

La oftalmoscopia indirecta es poco recomendada para la valoración de la neuropatía glaucomatosa, pues no parece adecuada para la detección de pequeños cambios estructurales en la CNO y la papila (139).

- Gonioscopia: En pacientes con PIO elevada es importante observar el ángulo de la cámara anterior para determinar si existe alguna obstrucción a la eliminación de humor acuoso y así diferenciar los distintos tipos de glaucoma. Para visualizar el ángulo, es decir, para hacer una gonioscopia, es necesaria la utilización de lentes porque el ángulo iridocorneal de un ojo normal no se ve directamente, debido a que la luz procedente del ángulo incide la interfase lágrima-aire en un ángulo plano y se refleja totalmente hacia el interior del ojo (reflexión interna total). Si, por medio de una lente, se hace que esta luz que proviene del ángulo incida sobre la córnea con un ángulo más agudo de  $46^\circ$  (ángulo crítico), la luz saldrá del ojo y las estructuras serán visibles (1, 6, 140).

Esta exploración va a aportar datos claves en el diagnóstico etiológico del glaucoma como son la amplitud del ángulo y la presencia de otros hallazgos (pigmentación, material de pseudoexfoliación, neovasos, etc.).

Para la gonioscopia se emplean dos tipos de lentes: directas e indirectas (1, 6, 48, 140).

- Tonometría: el tonómetro de aplanación de Goldmann (GAT) se basa en el principio de Imbert-Fick, que postula que en una esfera ideal, seca y de paredes delgada. La presión dentro de la esfera (P) es igual a la fuerza necesaria para aplanar la superficie (F), dividida por el área de aplanación (A), es decir,  $P=F/A$  (140). La PIO es proporcional a la presión aplicada sobre el globo ocular (en la práctica sobre la córnea) y a la delgadez de las paredes del globo ocular, es decir, el grosor corneal, que es variable. Sin embargo, el ojo humano no es una esfera ideal, pues la córnea es rígida y se resiste a la aplanación. La atracción capilar del menisco tiende a atraer el tonómetro hacia la córnea. La rigidez corneal y la atracción capilar se compensan cuando el área de aplanación tiene un diámetro de 3,06mm, como el cono del GAT (141).

La GAT es el método más extendido y, a día de hoy, sigue siendo considerado como el patrón o gold standard.

- Estudio del campo visual: El estudio de las alteraciones campimétricas que el glaucoma va a originar se realiza actualmente mediante la perimetría computarizada. En la perimetría computarizada se presentan al paciente sobre una pantalla con una iluminación constante unos estímulos luminosos inmóviles que varían en intensidad manteniéndose constante el tamaño y la duración de éstos. El paciente deberá detectar la diferencia o contraste entre el fondo y el estímulo, medimos en decibelios los umbrales luminosos diferenciales de los distintos puntos y de esta forma cuantificamos la extensión y profundidad de los defectos. La especial disposición de los defectos glaucomatosos se debe a la especial disposición de las fibras nerviosas de la retina. Los más precoces son unos escotomas que aparecen por encima o debajo de la mancha ciega que posteriormente pueden coalescer con ella. También podríamos encontrar un escalón nasal o bien defectos paracentrales aislados. Posteriormente, los defectos se van fusionando y aparecería el escotoma arqueado de Bjerrum que se extiende nasalmente desde la mancha ciega pero respetando el meridiano horizontal. En estadios muy avanzados el campo se reduciría a la región central y en situaciones terminales sólo permanecería un islote temporal (los pacientes en esta situación sólo ven un objeto si lo sitúan delante del ojo pero desplazado temporalmente) (18).

Dos puntos a destacar (18):

- Para que un defecto en el campo visual sea catalogado de glaucomatoso debe de ser de morfología compatible, reproducible y que este en concordancia con el resto de la exploración clínica.

- Debemos de obtener al menos dos campos visuales para valorar el daño campimétrico aunque si el primero es normal podemos obviar un segundo campo.

• Estudio de la papila : La papila normal tiene forma redondeada y en ella distinguimos dos zonas concéntricas: una zona central, redonda, excavada y pálida que corresponde a la excavación papilar y otra que esta alrededor de ésta, de color anaranjado o rosado, que abarca hasta los límites de la papila y que se conoce como anillo neuroretiniano. En la superficie papilar encontramos la arteria y vena central de la retina con algunas de sus ramas. Dividiendo de forma imaginaria el radio de la papila en 10 partes, la medida de la excavación papilar se expresa mediante un cociente, relación excavación-papila (E/P), en el que el denominador es 10 y el numerador es el número de partes de esas 10 que corresponden al radio de la excavación. Una papila normal suele tener una E/P de 0.3 o menor, una excavación central y redonda sin muescas, un anillo neuroretiniano rosado de grosor uniforme y ausencia de rechazo nasal de los vasos. Una papila con una E/P mayor de 0,3 no tiene que ser obligatoriamente glaucomatosa pero deberemos de sospechar un glaucoma, sobre todo si la excavación no es concéntrica o presenta muescas.

Los siguientes datos nos harán sospechar excavación glaucomatosa:

- Excavación papilar mayor de 0,3 y será especialmente sospechosa si es mayor de 0.6.

- Aumento progresivo del diámetro de la excavación aunque, sea de forma concéntrica.

- Asimetría entre ambas excavaciones igual o mayor de 0,2.

- Muecas focales en el anillo neuroretiniano.

- Desarrollo de una foseta adquirida en el disco.

- Adelgazamiento del anillo neuroretiniano mayor en las zonas superior e inferior que en la temporal.
- Hemorragia en astilla en el margen papilar.
- Signo de la bayoneta: los vasos presentan una doble curvatura al pasar por la excavación.
- Rechazo nasal de los vasos antes de abandonar la papila.

Una papila normal suele tener una E/P de 0.3 o menor, una excavación central y redonda sin muescas, un anillo neuroretiniano rosado de grosor uniforme y ausencia de rechazo nasal de los vasos. Una papila con una E/P mayor de 0.3 no tiene que ser obligatoriamente glaucomatosa pero deberemos de sospechar un glaucoma, sobre todo si la excavación no es concéntrica o presenta muescas (142).

- Otras exploraciones. Existen otras pruebas que se utilizan en el diagnóstico del glaucoma para el análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina, estudio de la papila mediante láser de barrido (143), estudio de la papila mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (144), perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC) (145), etc. que son útiles principalmente para el diagnóstico precoz en pacientes sospechosos de glaucoma y en los que otras pruebas no han podido confirmar el diagnóstico.

- Estudio oftalmológico completo: Debe incluir agudeza visual, examen biomicroscópico del segmento anterior y fondo de ojo. Las dos últimas exploraciones nos ayudarán a diferenciar los glaucomas primarios de los secundarios (142).

## 2.8.-TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA.

### 2.8.1.-Cuando iniciar el tratamiento antiglaucomatoso.

Existe una falta de uniformidad en los patrones del tratamiento de los pacientes glaucomatosos, no existiendo un consenso suficiente de cuando iniciar un tratamiento antiglaucomatoso (146). Posiblemente la falta de uniformidad en cuando tratar a un paciente glaucomatoso venga condicionada por la ausencia de

criterios uniformes para definir el glaucoma, ya que es este primer punto el que condiciona el resto de decisiones, incluida la decisión terapéutica.

### **2.8.2-Objetivo del tratamiento antiglaucomatoso.**

Aunque el curso de la enfermedad es crónico y la etiología multifactorial, y aunque entre las posibles opciones de tratamiento del glaucoma, se encuentran la reducción de PIO, la mejoría del flujo sanguíneo ocular, y el efecto neuroprotector directo, el principal tratamiento que, hasta la fecha, se ha demostrado efectivo es la disminución de la PIO, ya sea mediante tratamiento médico o quirúrgico (14).

En el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (136) la mitad de los 1.636 pacientes que participaron recibieron tratamiento tópico, mientras que los sujetos control no fueron tratados, siendo el objetivo del estudio comparar la tasa de desarrollo de GPAA entre los dos grupos. Los niveles iniciales de PIO fueron de 24 a 32 mm de Hg y el objetivo fue reducir la presión al menos en un 20% sobre la presión basal en el grupo con tratamiento, alcanzando en todo caso una PIO menor o igual a 24 mm de Hg. En el 40% de los pacientes tuvieron que ser usadas dos medicaciones para alcanzar la PIO diana establecida. Tras cinco años de seguimiento el 4,4% de los sujetos en el grupo con tratamiento y el 9,5% de los sujetos en el grupo control desarrolló un daño glaucomatoso. Estos datos muestran que el tratamiento médico de la hipertensión ocular reduce el riesgo relativo de desarrollo de daño glaucomatoso en un 54% (23).

#### **2.8.2.1.-PIO diana**

El objetivo principal del tratamiento es detener la progresión de la enfermedad o, en el peor de los casos, ralentizarla, ya que los daños ocasionados en el nervio óptico son prácticamente irreversibles a pesar del tratamiento. Para ello pretendemos disminuir la PIO hasta un nivel "seguro" en el que no exista progresión en el daño, lo que se ha venido a llamar PIO diana, y que suele ser un 30% menos de las PIO que presentó en paciente cuando fue diagnosticado como glaucomatoso (104).

Esta PIO diana no es la misma para todos los pacientes. Es difícil precisar el nivel de PIO en el que no se desarrollará un mayor daño para cada paciente y

para cada ojo, e incluso dentro del mismo paciente en el curso de la enfermedad (147). La presión objetivo varía dependiendo de (17, 104):

- El nivel de PIO previo al tratamiento
- El riesgo de lesión del nervio óptico producida por la PIO, que a su vez depende de: La PIO media, la PIO máxima y las fluctuaciones de la PIO
- El estadio del glaucoma. Cuanto mayor es el daño glaucomatoso preexistente más baja debe ser la PIO objetivo. En ojos con un daño severo preexistente, cualquier daño ulterior puede ser funcionalmente importante.
- Ritmo de progresión del daño glaucomatoso. La progresión del daño es más frecuente cuanto más alta sea la PIO, más severo sea el daño preexistente y cuántos más factores de riesgo existan.
- Edad del paciente. A menor edad mayor resistencia del nervio óptico.
- Expectativa de vida del paciente. A mayor edad, menor esperanza de vida.
- Presencia de otros factores de riesgo. El ojo puede requerir un nivel de PIO más bajo si existen otros factores de riesgo añadidos.

Las aproximaciones más sencillas para el cálculo de la PIO diana son aplicar una reducción porcentual o una cantidad fija sobre la PIO basal, o bien utilizar presiones fijas de referencia. Aunque también existen fórmulas de cálculo. Siguiendo las pautas de los defensores de la bajada porcentual el descenso de presión propuesto inicialmente sería (147):

- Glaucomas incipientes: 20-25% (17, 104)
- Glaucomas moderados: 25-35%
- Glaucomas avanzados, progresión rápida: 35-40%.

Si no está claro la PIO diana que debemos calcular, podríamos reducir inicialmente un 30% y ajustarla de acuerdo con la evolución del caso (6). Otros autores como Palmberg (148) son partidarios de establecer una reducción fija:

- Glaucomas incipientes-moderados: 17 mm de Hg.
- Glaucomas avanzados o normotensionales: 12 mm de Hg.

En el glaucoma avanzado se debería conseguir, que en todas las visitas, la PIO sea inferior a 18 mm de Hg (17, 149, 150).

Existe otra dirección de tratamiento aplicable a sujetos que presentan glaucoma con valores de PIO normales. Para ellos recurriríamos a una terapia vascular, dado que la etiopatología de su glaucoma posiblemente sea debida al factor isquémico (17, 149, 150).

### **2.8.3.-Opciones terapéuticas.**

Una vez determinada la PIO diana hay que intentar conseguir un nivel de PIO ajustado a ésta a través de las diferentes opciones terapéuticas existentes, como son el tratamiento farmacológico, o el tratamiento quirúrgico o con láser. A la hora de decidir cuál de estas opciones constituye el primer eslabón en la cadena de tratamiento se debe realizar un análisis individualizado para cada paciente, teniendo cuenta factores tan diversos como el diagnóstico, la severidad o estadio de la enfermedad, el pronóstico y los factores de riesgo (149, 151).

Tradicionalmente, la terapia farmacológica ha constituido el punto de partida, más empleado, en el esquema terapéutico del manejo del paciente glaucomatoso.

La trabeculoplastia láser y los procedimientos quirúrgicos serán alternativas de segunda línea para aquellos casos en los que no se consigue un control tensional adecuado, a pesar del tratamiento médico prescrito (17, 104, 146, 151).

El estudio "Colaboración para el Tratamiento Inicial del Glaucoma" (152, 153) incluyó 607 pacientes con glaucoma de ángulo abierto de nuevo diagnóstico, los cuales se asignaban aleatoriamente a tratamiento farmacológico o trabeculectomía. Ambos tratamientos redujeron la PIO durante los 5 años de seguimiento, alcanzando la PIO objetivo determinada al inicio del estudio. El tratamiento quirúrgico redujo la PIO un 48%, hasta una media de 14-15 mm de Hg, mientras que el tratamiento médico obtuvo una reducción de un 35% hasta una media de 17-18 mm de Hg. A pesar de la diferencia de la PIO obtenida, la progresión del campo visual no difería significativamente según la terapia aplicada inicialmente. Los resultados muestran que ambos tratamientos son útiles a la hora de reducir la PIO de forma considerable.

La terapéutica médica representa un reto que implica no sólo al facultativo sino también al paciente en base al carácter crónico y frecuentemente asintomático de la enfermedad. El diagnóstico, la severidad de la enfermedad, el pronóstico así como el condicionante de que pueda ser necesario el empleo de tratamiento durante el resto de la vida son aspectos que deben ser discutidos con el paciente. En la selección de la terapia médica del glaucoma no solo hay que tener en cuenta los objetivos del tratamiento, sino también los diferentes aspectos farmacológicos de los diferentes principios activos empleados, incluyendo el mecanismo de acción, la duración de acción, los efectos secundarios locales y sistémico, si como las contraindicaciones e interacciones que puedan tener las drogas hipotensoras con las medicaciones usadas en la enfermedad sistémicas (17, 146). Existen muchos fármacos antiglaucomatosos, la elección del tratamiento tiene que hacerse teniendo en cuenta la calidad de vida, el coste y el cumplimiento. En general, si son necesarias más de dos medicaciones tópicas para el control de la PIO, habría que considerar otras modalidades terapéuticas, como la trabeculoplastia láser o la cirugía.

La naturaleza de la enfermedad es progresiva por lo que generalmente con los años, para obtener un buen control tensional, hay que aumentar el número de fármacos, e incluso, en muchas ocasiones plantear el tratamiento quirúrgico. En el primero de los casos los pacientes deberán tomar la terapia antiglaucomatosa durante muchos años, por lo que la tolerancia al tratamiento es de vital importancia para conseguir el cumplimiento y la adherencia al mismo.

#### **2.8.4.-Tratamiento farmacológico.**

Se considera que el tratamiento hipotensor es “efectivo” cuando el efecto observado es al menos, igual al medio publicado para esa misma molécula en una población similar. Si la monoterapia de primera elección no es efectiva o no es bien tolerada, es preferible cambiar a otro fármaco tópico en monoterapia. Si la primera elección en monoterapia es bien tolerada y efectiva, pero resulta insuficiente para alcanzar la PIO objetivo, entonces puede asociarse cualquier otro fármaco tópico (17, 146). Con los años la monoterapia se muestra insuficiente y casi un 40% de los pacientes precisan de dos o más medicaciones a los 5 años de

tratamiento, en cuyo caso se recomienda tengan distintos mecanismos de acción para obtener un efecto sinérgico (154).

El esquema clásico del manejo del paciente glaucomatoso consta de los siguientes pasos (146):

- Establecer y documentar la situación “basal” del paciente (funcional y estructural) cuantificando la existencia y grado de daño glaucomatoso: diagnóstico de la enfermedad.

- Determinar y calcular una “PIO diana” en el caso que sea necesario iniciar un tratamiento.

- Disminuir la PIO: Intentar conseguir un nivel de PIO ajustado a la PIO diana a través de las diferentes opciones terapéuticas existentes.

- Monitorización y seguimiento del paciente, evaluando la consecución de la PIO establecida así como la estabilidad o progresión del glaucoma.

- Modificar y reevaluar la PIO “diana” así como las posibles intervenciones terapéuticas dependiendo del curso evolutivo de la enfermedad.

En la realización de los pasos descritos se debe incluir los siguientes principios:

- Minimizar los efectos adversos tanto oculares como sistémicos del tratamiento y su impacto en el estado de salud general y calidad de vida de los pacientes.

- Educar a los pacientes sobre su enfermedad e involucrarlos en el manejo de su enfermedad.

Todas las modalidades de tratamiento tienen como objetivo reducir la PIO mediante dos mecanismos principales: disminución en la producción de HA y/o el aumento del flujo de salida del HA, a través de las vías convencionales o no convencionales. (1; 19).

Clásicamente los  $\beta$ -bloqueantes han sido los fármacos de primera elección en el glaucoma ya que son eficaces y, generalmente, bien tolerados. En los últimos años, los derivados de las prostaglandinas han superado a los  $\beta$ -bloqueantes como fármacos de primera elección. Sin embargo, las características de los pacientes nos pueden hacer considerar otros fármacos como terapia de

primera elección como los simpaticomiméticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, tópicos u orales, y colinérgicos (1,19).

#### 2.8.4.1.-Agonistas adrenérgico de uso tópico.

Estos fármacos estimulan los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , y producen una inhibición de la adenilciclase y una reducción del adenosin monofosfato ciclico (AMPC) intracelular, lo que se traduce en una disminución de la producción de humor acuoso por el epitelio ciliar (151).

Se dividen en dos grupos: los agonistas no selectivos y los agonistas selectivos  $\alpha_2$  (Tabla 2).

**Tabla 2.** Principios activos simpaticomiméticos.

<b>Agonistas adrenérgicos</b>	No selectivos	Dipivefrina 0,1% Epinefrina 0,25% y 2%
	$\alpha$ -2 selectivos	Apraclonidina 0,5% y 1% Brimonidina 0,2% Clonidina 0.125%-0.5%

- Simpaticomiméticos no selectivos.

El mecanismo de acción de los simpaticomiméticos no selectivos incluyen la eliminación del HA a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral, a la par que disminuye la producción en el cuerpo ciliar disminuyendo de este modo la PIO. Están indicados en cualquier tipo de glaucoma excepto en los que existe un ángulo estrecho por peligro de glaucoma agudo al producir midriasis.

Como efectos adversos pueden aparecer hiperemia, quemazón, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño y reacciones alérgicas muy frecuentes. A nivel sistémico sequedad de boca, cefalea, hipotensión, etc. No deben prescribirse en pacientes con tratamiento antidepresivos tipo inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), por la posibilidad de crisis hipertensivas (155).

Se consideran fármacos de segunda elección debido a la gran cantidad de reacciones adversas locales y sistémicas que presentan.

- Simpaticomiméticos selectivos.

Los principios activos de acción simpaticomimética selectiva se unen a receptores  $\alpha_2$ , lo que conlleva una disminución en la producción de HA por disminución de flujo sanguíneo en el cuerpo ciliar, a la par que se ve incrementada su eliminación a través de la malla trabecular disminuyendo la presión en las venas episclerales.

Estos compuestos pierden su acción en 1-3 semanas (17).

Están contraindicados en ingesta concomitante con antidepresivos tricíclicos (ATD), inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), y en niños menores de 8 años por sus efectos sedantes (156).

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de  $\alpha_2$  agonistas aparecen a nivel local (17; 141, 157). La aparición de conjuntivitis foliculares alérgicas es la principal limitación para el uso crónico de estos fármacos. Los efectos adversos derivados de la estimulación de los receptores  $\alpha_1$  (midriasis y retracción palpebral) son poco frecuentes con la brimonidina. La vasoconstricción que producen en las mucosas puede dar lugar a sequedad de boca y nariz. A nivel sistémico son fármacos seguros sin tener, prácticamente, efectos adversos importantes a dosis terapéuticas.

La **clonidina** no tiene uso clínico debido a los efectos secundarios que a nivel sistémico presentan sedación e hipotensión arterial severa.

La **apraclonidina**, disponible desde 1988, presenta una estructura amino derivada de la clonidina, menos lipófila y con menos efectos adversos a nivel central. Su mecanismo de acción se basa en la disminución de la producción de HA en torno a un 12%, a su vez aumenta en un 53% su eliminación a través de la trabécula, y provoca una reducción de la presión en las venas episclerales. De esta manera, 1 hora después de su administración, se reduce la PIO en un 20%. Alcanza su efecto máximo a las 4-5h tras su administración. El efecto farmacológico tiene una duración de 12h. Su administración a largo plazo conduce a taquifilaxia, por lo que, sólo, se recomienda en la prevención de picos

tensionales tras la realización de iridotomía láser o trabeculoplastia, instilándose una gota 1 hora antes y otra justo después del procedimiento (17; 141).

Al 0.5% se emplea cada 12 horas en asociación con otros colirios hipotensores pero sólo durante breves espacios de tiempo (máximo tres meses) por la rapidez con que pierde efecto (taquifilaxia) (18). Su mayor polaridad limita la penetración a través de la barrera hematoencefálica, por lo que sus reacciones adversas a nivel central son menores (14).

El otro principio activo que incluimos en este grupo es la **brimonidina**. Puede disminuir la PIO, hasta en un 27%, mediante una disminución en la producción del HA, así como un incremento en el flujo uveoescleral (158). Será empleado en el tratamiento de glaucoma como fármaco de primera elección (159), especialmente recomendado para el uso crónico en pacientes con enfermedad cardiopulmonar asociada o con contraindicaciones a los  $\beta$ -bloqueantes

Su posología es de una gota cada 12 horas, ya que su efecto dura hasta 12h., A las seis horas de la instilación la eficacia del fármaco disminuye con descensos de PIO que oscilan entre el 14 -16%.

Su alta selectividad va acompañada de una ausencia de RA locales.

Presenta una buena biodisponibilidad en la retina y un efecto neuroprotector en modelos experimentales (14, 65, 146).

La activación de los receptores  $\alpha$ -2 por la brimonidina parece aumentar la supervivencia y la funcionalidad de las células ganglionares de la retina en modelos experimentales de lesión del nervio óptico e isquemia retiniana (160). La administración intravítrea de brimonidina ha demostrado aumentar la producción de una neurotrofina, el factor de crecimiento derivado del cerebro, la cual parece tener un importante papel y la protección celular nivel del sistema nervioso central cuando éste es sometido a situaciones de estrés (161).

Estudios comparativos con Timolol al 0,5%, administrado dos veces al día, han probado que la brimonidina tiene una eficacia similar en los picos del fármaco, mientras que lo largo del día el Timolol parece mantener, de una forma más estable, las cifras de PIO (17, 146). En el tratamiento de los picos tensionales tras trabeculoplastia, la brimonidina al 0,2% presenta una eficacia similar a la apraclonidina 1% (162).

#### 2.8.4.2.-Antagonistas adrenérgicos de uso tópico:

Se consideran una opción farmacológica de primera línea, ya que el descenso de la PIO que producen se cifra entre un 20% y 25%, y este porcentaje de descenso es prácticamente común para todos los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos

Están indicados para cualquier tipo de glaucoma siempre que no existan problemas sistémicos, en especial en aquellas patologías en los que los  $\beta$ -bloqueantes estén proscritos como en insuficiencia cardiaca, bloqueos cardiacos, asma, EPOC (158).

Actúan disminuyendo la producción de humor acuoso al bloquear los receptores  $\beta$  de los procesos ciliares. Se tratan de principios activos antagónicos no selectivos de los receptores  $\beta$ , por lo que actúan sobre receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . En consecuencia, tras la absorción sistémica, pueden producir efectos sobre los receptores bronquiales y cardiacos (Tabla 3). El betaxolol se considera una excepción dentro de este grupo dado que se trata de un antagonista selectivo  $\beta_1$ , mejorando de esta forma las RAM propias de los principios activos no selectivos (19, 159, 163).

**Tabla 3.** Principales contraindicaciones de los principios activos  $\beta$ -bloqueantes antiglaucomatosos.

B-bloqueante	Contraindicaciones
No selectivo	Asma, historia de enfermedad pulmonar obstructiva, bradicardia sinusal (<60 lats/min), bloqueo cardiaco o insuficiencia cardiaca.
B1-selectivos	Contraindicación relativa en asma, enfermedad pulmonar obstructiva, bradicardia sinusal (<60 lats/min), bloqueo cardiaco o insuficiencia cardiaca.

Su posología es de una gota cada doce horas, con dos excepciones: el levobunolol, que puede ser administrado una vez al día (149), y el maleato de Timolol en gel, que puede utilizarse cada 24 horas (164).

El tiempo de lavado, tiempo necesario para que los  $\beta$ -bloqueantes pierdan completamente su acción, es de 2 a 5 semanas (17).

Entre los efectos secundarios destacamos a nivel local hiperemia conjuntival, disconfort, escozor, etc. Normalmente derivados de los vehículos en los que van formulados, fundamentalmente el cloruro de benzalconio (17; 48, 141).

A nivel general encontramos efectos adversos sistémicos, que pasamos a describir a continuación:

- Efectos adversos a nivel cardiopulmonar (149, 165): el bloqueo  $\beta$  se caracteriza por una disminución en la frecuencia cardiaca, una disminución en la contractilidad y un enlentecimiento de la conducción (149, 166). Pueden producir bradicardia, arritmia, insuficiencia cardiaca y síncope. En los sujetos jóvenes, la administración de  $\beta$ -bloqueantes se ha relacionado con una menor tolerancia al ejercicio (167).

-Efectos adversos a nivel pulmonar: el bloqueo  $\beta_2$  induce una broncoconstricción, que producen broncoespasmos y obstrucción de la vía aérea. En neonatos la administración de  $\beta$ -bloqueantes se ha relacionado con episodios de apnea (168).

- Otros: incremento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (depresión, ansiedad, disminución de la libido y alteraciones del sueño). Edema distal, hipotensión e hipoglucemia, que puede ser enmascarada en pacientes diabéticos insulino-dependientes (17, 141). También se ha relacionado con hipotensión arterial nocturna, lo que podría constituir un riesgo para la progresión del daño óptico glaucomatoso (158, 169, 170).

Presentan las siguientes interacciones farmacológicas (149):

- Con los antagonistas del calcio, orales o intravenosos: se deben tomar precauciones si se asocian  $\beta$ -bloqueantes y antagonistas del calcio por la posibilidad de trastornos de la conducción aurículo-ventricular, insuficiencia cardiaca izquierda e hipotensión.

- Con digitales: el uso conjunto de digital y  $\beta$ -bloqueantes puede producir efectos aditivos en el alargamiento del tiempo de conducción.

- Con fármacos depleccionantes de catecolaminas: posibilidad de efectos aditivos y de producción de hipotensión y/o bradicardia marcada.

El **Timolol** fue el primer  $\beta$ -bloqueante utilizado para el tratamiento del glaucoma (1978) y su introducción supuso una revolución en el tratamiento del glaucoma ya que, en comparación con la medicación existente en esa época, tenía una eficacia excelente, una administración espaciada y unos efectos oculares mínimos (17; 141). Posteriormente aparecieron otros  $\beta$ -bloqueantes para uso tópico, como el Carteolol, Betaxolol y Levobunolol. El Timolol es uno de los más populares principios activos usado en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular. Durante años ha sido el referente con el que debía compararse cualquier nuevo fármaco hipotensor. En la actualidad esta posición de privilegio es compartida con los análogos de las prostaglandinas, fármacos con una mayor eficacia hipotensora y mejor perfil de seguridad sistémica (17, 141, 157).

Sus efectos pueden perderse tras un consumo crónico debido a la tolerancia que se crea. El **maleato de Timolol** es una fórmula mejorada farmacéutica que utiliza un heteropolisacárido aniónico sumamente purificado derivado de la goma gelán como un vehículo, que en contacto con los cationes de la película lagrimal, se transforma en un gel que persiste durante más tiempo en contacto con el ojo. Se prescribe solamente una vez al día, lo que aumenta el cumplimiento por parte del paciente (14).

**Carteolol** es un agente antiglaucoma con cierta actividad simpaticomimética intrínseca. Presenta una eficacia muy alta, se utiliza en todas las formas de glaucoma, se tolera bien y se prefiere en pacientes con hipercolesterolemia, ya que modifica la curva de lípidos. La vida media de su metabolito activo, 8-hidroxycarteolol, es el doble que la de la sustancia básica, presentando una alta biodisponibilidad y una mayor duración de acción en comparación con otros antagonistas adrenérgicos  $\beta$  (70).

**Betaxolol**: bloqueante selectivo  $\beta$ -1. Es el primer cardio-antagonista adrenérgico selectivo utilizado en oftalmología. Su acción hipotensora ocular es

más baja frente a otros  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, le confieren una reducción en la PIO ligeramente por debajo del 20%. Sin embargo, los efectos secundarios, especialmente los cardiopulmonares, en los ancianos, se reducen, debido a la ausencia de bloqueo  $\beta_2$ . No deben ser usados en pacientes con patología respiratorias de base, siendo preferible utilizar un fármaco de otra familia (171).

Ha demostrado tener una acción neuroprotectora (14). Algunos estudios han atribuido al betaxolol una cierta actividad bloqueadora de los canales de calcio. El exceso de calcio intracelular es uno de los acontecimientos fundamentales en la muerte neuronal, por lo que a aquellas sustancias que bloquean la entrada de calcio, en este caso por bloqueo del canal L, a la célula se les supone una función neuroprotectora (17, 141).

En un ensayo clínico que compara Timolol, betaxolol y carteolol en 153 pacientes (280 ojos) con glaucoma de ángulo abierto, se observó una reducción significativa de la PIO con los 3 medicamentos aunque en algunos pacientes con betaxolol no se consiguieron los objetivos en reducción de la PIO hasta transcurridos 12 meses de tratamiento. La reducción en la PIO fue similar entre Timolol y carteolol, tal y como se había demostrado en estudios previos. A los 7 años del ensayo seguían con monoterapia el 43% de los que iniciaron el tratamiento con Timolol, el 34% con carteolol y el 29 % con betaxolol requiriendo el resto de los pacientes terapia adicional o trabeculectomía (172).

**Levobunolol hidrocloreuro** es un principio activo antagonista  $\beta$  adrenérgico no selectivo Disminuye la producción de humor acuoso. La posología adecuada es una instilación cada 24 horas. Las reacciones adversas más frecuentes son Bradicardia, disminución de presión arterial, broncoconstricción. Disminuyen la PIO entre un 20-27% (158). Son los únicos que han demostrado reducir la progresión del defecto del campo visual, aunque no se han evidenciado diferencias entre los diferentes  $\beta$ -bloqueantes en la reducción de la afectación del campo visual ni en la disminución de la PIO (173).

#### 2.8.4.3.-Análogos de las prostaglandinas:

El uso de análogos de las prostaglandinas como hipotensores oculares en el tratamiento del glaucoma se propuso a principio de los años ochenta por Camras

y Brito (174). Desde entonces se han comercializado cinco principios activos, de los agonistas de los receptores prostanoides aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la Europea Medicines Agency (EMA).

Las prostaglandinas son metabolitos biológicamente activos, que actúan como mediadores en una gran variedad de efectos fisiológicos y farmacológicos. Sus acciones están mediadas por receptores de superficie celular unidos a membrana, acoplados a proteínas G. En el ojo están presentes principalmente la dinoprostona ( $PGE_2$ ) y dinoprost ( $PGF_{2\alpha}$ ) las cuales ejercen un gran número de acciones farmacológicas, reducen la PIO, inducen la vasodilatación, aumentan la permeabilidad vascular y causa constricción de la pupila. Las acciones de las  $PGE_2$  están mediadas por los receptores específicos EP-E. Las acciones del  $PGF_{2\alpha}$  está mediado por receptores FP (7).

Su mecanismo de acción antihipertensivo consiste en la unión del principio activo a receptores prostanoides, favoreciendo el drenaje del HA por vía uveoescleral.

Pueden ser utilizados en cualquier tipo de glaucoma excepto en el glaucoma inflamatorio, y con cautela en glaucoma afáquicos.

La posología es la misma para todos los análogos: una gota una vez al día, preferiblemente por la tarde.

Los prostanoides son actualmente los principios activos de primera elección entre los fármacos antihipertensivos oculares, en términos de eficacia, seguridad, adherencia del paciente y economía médica (7). Han demostrado una elevada potencia hipotensora ocular, superior a los  $\beta$ -bloqueantes tópicos, tanto en pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto como en glaucoma de ángulo estrecho (175, 176). Si a esto sumamos la baja incidencia de complicaciones sistémicas, puede entenderse que sean considerados fármacos antiglaucomatosos de primera línea en el momento actual (1, 153, 163).

Es sabido que los análogos de prostaglandinas causan pigmentación iridiana, crecimiento de las pestañas e hiperemia conjuntival. Si bien estos fenómenos son esperables con el uso del nuevo prostanoides, se ha observado que a diferencia del Latanoprost, el Tafluprost no incrementa la melanogénesis en las células melánicas cultivadas *in vitro* (177).

**Latanoprost 0,005%:** Es un profármaco análogo de la prostaglandina PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , con un potente efecto hipotensor.

Desde el año 2002 está autorizado su uso como fármaco de primera línea en el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma (17).

El Latanoprost supone por una parte, minimizar los efectos adversos generales de los  $\beta$ -bloqueantes y como valor añadido, presenta una dosificación más cómoda lo que supuso una evidente mejoría en el cumplimiento por parte de los pacientes, aunque tampoco están totalmente exentos de efectos secundarios, si bien en la mayoría de los casos son casi exclusivamente locales y tienen lógicamente sus propias contraindicaciones (171).

El Latanoprost es absorbido a través de la córnea, donde las esterasas hidrolizan el profármaco dando lugar a un ácido libre que es el responsable del efecto hipotensor. Actúa incrementando la salida de humor acuoso por la vía uveoescleral, siendo este el principal mecanismo por el que hacer descender la PIO (178). Este aumento en la salida del HA se debe a la interacción del fármaco con los receptores prostanoideos del músculo ciliar, lo que provoca un incremento en la biosíntesis de metaloproteinasas, de modo que se altera el colágeno del músculo ciliar reduciendo la resistencia hidráulica de la vía uveoescleral (179).

En el apartado "Latanoprost" de la presente tesis se verá más ampliado este principio activo.

**Travoprost 0,004%:** El travoprost es un potente análogo sintético de la prostaglandina PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , con una alta afinidad y selectividad por los receptores prostanoideos. Estructuralmente es similar a otros análogos de las prostaglandinas PGF<sub>2</sub> $\alpha$  como el Latanoprost. Al ser instilado, las esterasas de la córnea lo hidrolizan rápidamente. El travoprost no muestra afinidad prácticamente por ninguno de los otros receptores conocidos, lo que disminuye la incidencia de efectos secundarios (17; 141).

En cuanto a su eficacia hipotensora, el travoprost 0,004% se ha mostrado en todos los estudios, superior al Timolol 0,5% administrado dos veces al día, con diferencias que oscilan entre 0,9% y 2,4 mm de Hg (180). El descenso tensional obtenido tras el tratamiento con travoprost oscilan, según los distintos estudios, entre el 27 y el 35% (181).

**Tafluprost** es un agonista de receptores-FP prostanoïdes recientemente aprobado. Se trata de un éster de isopropil que, en contacto con la superficie ocular, es hidrolizado rápidamente por las esterasas corneales convirtiéndose en un metabolito clínicamente activo (182). Fue el primer análogo activo libre de conservantes aprobado para su comercialización. Se ha observado que a diferencia del Latanoprost, el Tafluprost no incrementa la melanogénesis en las células melánicas cultivadas *in vitro* (177). Sin embargo, Sutton et al. realizaron un estudio que concluye con una mayor incidencia de hiperemia conjuntival y fotofobia en el grupo de pacientes tratados con Tafluprost frente al grupo que recibió Latanoprost (183).

**Bimatoprost 0,03%:** El Bimatoprost imita el mecanismo de acción de las prostamidas. Las prostamidas son miembros de la familia de los ácidos grasos que incluyen la anandamida, la odeamida y la palmitiletanolamida. Las prostamidas se sintetizan a partir de la anandamida por acción de la ciclooxigenasa-2 (141).

Los responsables del fármaco defienden que el Bimatoprost no actúa como un profármaco, sino que su potencia hipotensora es intrínseca y no requiere, como en el caso del Latanoprost, ser hidrolizado a un metabolito activo para poder ejercer su acción (184). Estos estudios no han podido demostrar hasta el momento cuál es el receptor al que se une el Bimatoprost. Otra serie de estudios han demostrado que el Bimatoprost sufre un mecanismo de hidrólisis similar al del Latanoprost, dando lugar a un metabolito prácticamente igual al resultante de la hidrólisis del Latanoprost. Este metabolito (17-fenil PGF<sub>2</sub>) presenta una alta afinidad por los receptores prostanoïdes (185), y sería el responsable principal de la acción hipotensora del fármaco. Esto pondría en duda el concepto de prostamida y asemejaría el Bimatoprost a las otras prostaglandinas conocidas (141). En ensayos de eficacia hipotensora comparando el Bimatoprost administrado una vez al día con el Timolol 0,5% administrado dos veces al día, el Bimatoprost se mostró como un hipotensor más potente, disminuyendo 2-3 mm de Hg más la PIO (121, 186).

Brandt et al. documentaron una reducción media de la PIO con respecto a la basal de 9,1 mm de Hg (35,2%), a los tres meses de tratamiento, en el grupo del Bimatoprost y de 7,8 mm de Hg (26,2%) en el grupo del Timolol (121).

#### 2.8.4.4.-Inhibidores de la anhidrasa carbónica:

Disminuyen la producción del HA por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica, necesaria para la formación del HA en el cuerpo ciliar (187). Además, incrementan las concentraciones de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) en los tejidos. El CO<sub>2</sub> es un potente vasodilatador, por lo que se ha propuesto que los inhibidores de la anhidrasa podrían tener un papel importante en la vasorregulación, incrementando el aporte sanguíneo a los tejidos, lo que tendría un efecto beneficio en la progresión del daño glaucomatoso y vendría a sumarse al efecto hipotensor que estos fármacos producen (188). Aún está por terminar el papel exacto que esto puede suponer en el manejo y la progresión del daño glaucomatoso (141).

No se consideran fármacos de primera elección en el tratamiento del GPAA y en la hipertensión ocular. Se suele administrar en pacientes que tiene contraindicados los  $\beta$ -bloqueantes. En pacientes con endotelio corneo comprometido puede causar edema irreversible por afectar a la funcionalidad de las de las células endoteliales (189).

Su posología es de 3 veces al día, lo que incide desfavorablemente en la adherencia del paciente (14).

El tiempo necesario para perder su actividad completamente es de una semana en los tópicos y de 3 días en los sistémicos (17).

Este tipo de principio activo para el tratamiento del glaucoma está disponible en formulaciones oftálmicas así como en preparaciones orales. Las primeras se consideran alternativas terapéuticas de segunda línea, mientras que la administración oral se deja únicamente reservada como uso complementario cuando la terapia tópica máxima es inadecuada o para personas intolerantes al tratamiento tópico (153).

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica **orales** El más conocido es la acetazolamida. Se empezó usar en el tratamiento del glaucoma en 1954. Se usan cuando la medicación tópica no es efectiva o factible. El uso asociado de inhibidores de la anhidrasa tópicos y sistémicos no es aditivo ni deseable (17).

Entre sus efectos adversos el más significativo es el desarrollo de nefrolitiasis. Al aumentar la dosis puede aumentar la incidencia de somnolencia y/o parestesias. Otros efectos secundarios que producen son pérdida de apetito, síntomas gastrointestinales. Depresión, discrasias sanguíneas. Son posibles la acidosis metabólica y el desequilibrio electrolítico. Si el paciente está en tratamiento con otros diuréticos orales, se deben monitorizar los electrolitos séricos (17, 141).

Estos compuestos son sulfamidas, por lo que pueden ocurrir cualquier reacción adversa de los derivados de las sulfamidas: anafilaxia, fiebre y rash (eritema multiforme), síndrome de Stevens-Johnson, depresión de la médula ósea, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia y agranulocitosis (17, 141).

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica **tópicos** Comercializados desde finales de los años 90. La estructura molecular de la dorzolamida y la brinzolamida es muy similar. La principal diferencia es que la brinzolamida es más lipofílica, lo que permite utilizar menores concentraciones para obtener el mismo efecto que la dorzolamida. Esto redundará en una menor incidencia de efectos adversos tanto a nivel local como sistémico (17, 48, 141, 157).

Las reacciones adversas aparecen generalmente a nivel local. Se relacionan más frecuentemente con la dorzolamida, que presenta un pH más ácido en su formulación lo que frecuentemente provoca la aparición de picor, escozor y quemazón ocular (17, 48; 141). La brinzolamida es mejor tolerada aunque puede producir visión borrosa tras su aplicación con más frecuencia que la dorzolamida. Ambos fármacos pueden producir edema corneal en pacientes con endotelios dañados previamente, ya que la anhidrasa carbónica es uno de los dos mecanismos enzimáticos de los que se vale el endotelio corneal para mantener el estroma corneal con bajo grado de hidratación (190). Cuando el endotelio es normal, el efecto de estos fármacos sobre el mismo es insignificante. Entre los efectos sistémicos encontramos sabor amargo (metálico), cefalea, urticaria, angioedema, prurito, astenia, vértigo, parestesias y miopía transitoria (17, 48; 141).

La **dorzolamida** al 2% produce un descenso en la PIO que oscila entre el 11 y el 16%. Comparada con los  $\beta$ -bloqueantes, produce un descenso en la PIO similar al obtenido con betaxolol e inferior al que produce el maleato de Timolol 0,5% administrado dos veces al día. La dorzolamida únicamente es más eficaz que el Timolol durante la noche, con menores fluctuaciones de PIO (191).

La **brinzolamida** al 1% produce un descenso de la PIO en torno al 14-16%. Las comparaciones entre los dos fármacos, brinzolamida al 1%, dos veces al día, y dorzolamida al 2%, administrada 3 veces al día, no han demostrado diferencias en cuando a la respuesta hipotensora (192).

#### 2.8.4.5.-Colinérgicos.

Los principios activos de acción parasimpaticomimética, directa o indirecta, ejercen un efecto miótico. Contrayendo la pupila se consigue la mayor apertura de la los canales de la red trabecular, lo que reduce la resistencia al flujo de salida del HA. Es de destacar que un exceso de miosis puede restringir seriamente el flujo de HA desde la cámara posterior a la cámara anterior, en consecuencia estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados (1).

Las principales indicaciones de estos fármacos incluyen el GPAA, glaucoma crónico de ángulo cerrado y glaucoma agudo de ángulo cerrado, si bien estos principios activos son pocos utilizados en el tratamiento del glaucoma debido a la necesidad de dosis frecuentes y a la aparición de RAM graves y frecuentes (153, 163, 187).

Estarían contraindicados principalmente en el glaucoma inflamatorio y en casos de alergia a este fármaco (aunque es bastante infrecuente una alergia de contacto a este fármaco). En jóvenes es mal tolerado por la miopía fluctuante que induce.

Los efectos adversos de los mióticos incluyen (171):

- a) miosis con la consecuente disminución de visión nocturna, disminución de visión en personas con cataratas y contracción del campo visual,
- b) espasmo de acomodación con miopía
- c) cefalea frontal y

d) efectos sistémicos como sudoración e hiperactividad gastrointestinal que son muy poco frecuentes.

#### 2.8.4.6.-Agentes hiperosmóticos.

Reducen la PIO por extracción de agua del vítreo hacia los vasos sanguíneos al aumentar la osmolaridad sanguínea.

Se indican sobre todo en situaciones en las que necesitamos un descenso rápido de la PIO como en el glaucoma agudo de ángulo cerrado y en hipertensiones agudas postoperatorias.

El más utilizado es el manitol al 20% que se administra intravenoso a una dosis de 1-2 gr/kg de peso a pasar en unos 45 minutos. Otros agentes hiperosmóticos son el glicerol, que se da vía oral en solución al 50 % a una dosis de 1-2 gr/kg de peso, y el isosorbide en solución al 45 %, que también se administra vía oral a la misma dosis. El principal inconveniente es la posibilidad de sobrecarga cardiocirculatoria por lo que se administrará con mucha precaución en cardiópatas y nefropatías (193).

#### 2.8.4.7.-Antagonistas del calcio.

El desarrollo de ciertas enfermedades del nervio óptico se ha relacionado con un flujo sanguíneo ocular insuficiente. En el caso del glaucoma, su desarrollo podría deberse en parte al compromiso de la circulación de la cabeza del nervio óptico asociado al aumento de la PIO.

Son ampliamente empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial y las enfermedades coronarias, reducen el tono de los vasos sanguíneos inhibiendo la entrada de calcio en las células, lo que causa una relajación del músculo liso y un aumento regional del flujo sanguíneo en diversos tejidos. Distintas investigaciones sugieren que el uso sistémico de calcio-antagonistas podría mejorar el pronóstico de al menos parte de los pacientes con glaucoma, al incrementar el flujo sanguíneo ocular y tener un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina, dado que la hipoxia de las células ganglionares de la retina parece estar relacionada, al menos en parte, con el aumento de los niveles de calcio intracelular (194). Sin embargo, el uso de estos productos en el

glaucoma es controvertido, ya que recientemente se ha publicado que el uso de antagonistas del calcio podría estar ligado a una mayor tasa de glaucoma primario de ángulo abierto, lo que iría en contra de su uso, previamente recomendado por algunos autores, en el glaucoma primario de ángulo abierto (195).

En general, el uso de calcio-antagonistas puede provocar la aparición de efectos secundarios derivados del bloqueo de los canales de calcio a nivel de las arterias periféricas como hipotensión, palpitaciones, taquicardia refleja, edemas periféricos y vértigo. Actualmente existe evidencia de que el efecto de la lomerizina a nivel de la presión sanguínea es menor que en el resto de calcio-antagonistas, debido a que ésta inhibe selectivamente la entrada de calcio dependiente de canales de  $Ca^{2+}$ /CIK más potentemente a nivel de las arterias cerebrales que de las mesentéricas (182).

#### 2.8.4.8.-Antagonistas de la endotelina.

Las endotelinas son una familia de isopéptidos (ET1, ET2 y ET3). Las ET1 y ET2 actúan como potentes vasoconstrictores, a diferencia de la ET3 que actúa como un débil vasoconstrictor en comparación con las anteriores. Además de los efectos vasoactivos producen múltiples efectos en tejidos no vasculares, incluyendo el tejido nervioso. Las endotelinas han mostrado jugar un papel importante en la homeostasis tanto de la cámara anterior como posterior del ojo. Parece ser que la ET1 juega su papel en la regulación de la PIO. Además de intervenir en la homeostasis del ojo, las endotelinas podrían jugar cierto papel en la patogénesis del glaucoma (76, 196,197).

Estudios recientes intentan evaluar la capacidad de los antagonistas de los receptores de las endotelinas para actuar como neuroprotectores, barajándose distintos mecanismos de acción (182).

#### 2.8.4.9.-Antioxidantes:

Los tejidos en el segmento anterior del ojo son particularmente vulnerables al estrés oxidativo. Para minimizar el estrés oxidativo, los tejidos oculares utilizan una variedad de antioxidantes, que incluyen sistemas de defensa no enzimáticos

y enzimáticos, en combinación con los sistemas de reparación y la chaperona. Sin embargo, a medida que envejecemos nuestros sistemas de defensa antioxidantes se ven disminuidos lo que provoca un incremento del estrés oxidativo y, en consecuencia, un daño a los tejidos del ojo con la aparición de diversas patologías oculares tales como opacidad de la córnea, cataratas y glaucoma (198).

En el suero y en el humor acuoso de pacientes glaucomatosos se detectaron altos niveles de daño oxidativo al ADN, así como una disminución del estado antioxidante total (199). Sin embargo, un estudio epidemiológico prospectivo mostró poca relación entre el consumo de antioxidantes y el riesgo de GPAA (200). A pesar de estos resultados dispares, estudios recientes han demostrado la disfunción celular que implica el estrés oxidativo de las células de la lámina cribosa de los pacientes con glaucoma, conduciendo a la muerte celular por apoptosis (201).

Un nuevo enfoque en el tratamiento sería la administración de antioxidantes no enzimáticos como vitamina E, N-Acetil-Cisteína (195), Luteína y Zeoxantinas para impedir el incremento en el estrés oxidativo y las patologías oculares asociadas (202).

En pacientes glaucomatosos se ha comprobado que un suplemento con  $\alpha$ -tocoferol reduce el nivel de peroxidación lipídica en suero y mejora el campo visual (200).

#### 2.8.5.0.-Antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato:

Como ya hemos explicado anteriormente el glutamato al unirse a su receptor específico NMDA provoca un incremento en la entrada de calcio al interior de la neurona. Un incremento de glutamato induciría un exceso de calcio intraneuronal lo que provocaría la apoptosis neuronal.

Sobre la excitotoxicidad hay una gran variabilidad de resultados. En 1996, Dreyer et al. (88), realizaron un estudio en el que se mostró un incremento de glutamato en el cuerpo vítreo de sujetos con glaucoma, sin embargo estos resultados no pudieron ser replicados posteriormente (203, 204). A pesar de todo ello, varios principios activos antagonistas de los receptores de NMDA, como

Mementina, Eliprodil o Tacrina, han demostrado tener un efecto neuroprotector en animales (65,191, 192).

#### 2.8.5.1.-Neurotrofinas.

Aunque parece claro que la mayoría de los agentes neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), podrían ser útil en el tratamiento del glaucoma, existen limitaciones para este tipo de tratamiento, sobre todo, porque son paliativos y no curativos.

Tienen una vida media corta cuando se administran a nivel tópico, sistémico o intraocular. Algunos tienen graves reacciones adversas, la administración de neurotrofina puede incluso regular a la baja de los receptores de factores neurotróficos en el tejido diana.

El tratamiento debe repetirse a lo largo de la vida del paciente, por lo que el cumplimiento se convierte en un serio problema.

El principio activo debe alcanzar el segmento posterior del ojo, la retina, lo que implica una inyección en el globo ocular, que generará problemas de seguridad. Por último, las células ganglionares presentes deben ser viables, lo que limita el uso del agente neurotrófico en el glaucoma avanzado (207).

Otros factores tróficos que se han ensayado en modelos de hipertensión ocular (HTO) son el GDNF (factor neurotrófico derivado de células gliales, glial cell line-derived neurotrophic factor) y el CNTF (208, 209). Se ha descrito que la administración intravítrea de GDNF encapsulado en microesferas, neuroprotege el 64% de las CGR, un 50% más que en las retinas sin tratamiento (209).

#### 2.8.5.2.-Gingko Biloba.

Es un árbol de origen chino, cuyo extracto estandarizado, EGb761, tiene propiedades antioxidantes y vasotrópicas. En ratas, con hipertensión ocular inducida por cauterización en venas episclerales, se observó que el tratamiento con EGb761 reducía la pérdida de CGR de un 29.8% a un 4.6% (210). En un estudio doble ciego con placebo o con extracto de Gingko Biloba, se observó una mejoría significativa en el campo visual de algunos pacientes con glaucoma normotesional (211).

#### 2.8.5.3.-Proteínas de choque térmico.

Muestran función de chaperonas, cuya síntesis se desencadena en respuesta al estrés. Su función es restablecer la homeóstasis tisular tras un daño e incrementar la resistencia frente a agresiones posteriores, sin embargo los tratamientos farmacológicos o los choques térmicos utilizados para inducir HSP tienen numerosos efectos secundarios, por lo que se ha desarrollado un nuevo método basado en la hipertermia local usando nanopartículas supramagnéticas (212).

#### 2.8.5.4.-Melatonina.

Es una neurohormona secretada por la glándula pineal que está implicada en gran variedad de procesos fisiológicos, entre otros el mantenimiento de los ciclos circadianos. Además de ser un potente antioxidante, antidepresivo e hipotensor, se ha demostrado en hombres, primates, y conejos que disminuye la PIO (213). Los pacientes glaucomatosos además de la pérdida de visión, sufren cambios en su ritmo circadiano, insomnio, depresión y ansiedad (214)

#### 2.8.5.5.-Neuroprotección.

Actualmente se están desarrollando nuevas terapias. La tendencia actual es la neuroprotección de células ganglionares de la retina frente a una muerte prematura, por la acción de endo o exotoxinas o isquemia. Se ha propuesto que en el glaucoma podrían utilizarse fármacos neuroprotectores, que actuarán directamente sobre estas vías patogénicas de muerte celular y evitarán la muerte de las células ganglionares (215).

Varios estudios experimentales han demostrado las posibilidades de este tipo de tratamiento en modelos animales de lesión neuronal, tanto *in vivo* como *in vitro* (210, 216, 217), pero todavía no se ha podido demostrar la utilidad de este tratamiento en seres humanos.

Dicha neuroprotección se logra mediante la combinación de agentes antihipertensivos con fármacos que protegen el nervio óptico, mediante la promoción de la supervivencia celular y la inhibición de las señales neuronales que inician la apoptosis.

El tratamiento también debe preservar la hemodinámica ocular, garantizar el cumplimiento adecuado del paciente y estar libre de efectos secundarios (14).

Para que una terapia neuroprotectora se considere satisfactoria, el agente neuroprotector ha de cumplir las siguientes premisas (218):

- tener una diana específica en la retina y/o nervio óptico,
- incrementar la supervivencia de las CGR en un modelo experimental
- alcanzar la concentración adecuada a su diana en su dosis clínica
- neuroproteger en ensayos clínicos humanos.

Gupta propone a la leptina como potencial agente neuroprotector del glaucoma. La leptina ha mostrado potencial neuroprotector en un número de enfermedades neurodegenerativas, y ha habido una creciente evidencia de que la neurodegeneración glaucomatosa es análoga a otras enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central (219).

En la siguiente tabla (tabla 4), encontraremos resumidos los principios activos que actualmente se están usando en el tratamiento del glaucoma.

**Tabla 4.** Principales tipos de principios activos antiglaucomatosos.

Tipos de principios activos	Nombres del Principio activo
<b>Agonistas adrenérgicos</b>	
Agonistas adrenérgicos selectivos $\alpha 2$	Apraclonidina, Brimonidina.
Agonistas adrenérgicos no específicos	Dipivefrina, Epinefrina.
<b>Antagonistas adrenérgicos de uso tópico</b>	
Selectivos $\beta 1$	Betaxolol
No selectivo	Timolol
No selectivo con actividad intrínseca interna	Cartelol
No selectivo	Levobunol
<b>Prostamidas y derivados de prostaglandinas de uso tópico</b>	
Prostamidas	Bimatoprost
Derivados prostaglandinas	Latanoprost, Travoprost, Tafluprost.
Docosanoides	Unoprostona
<b>Colinérgicos</b>	
Agonista de acción directa	Pilocarpina, Aceclidina, Carbacholina, Acetilcolina
Agonista de acción indirecta	Bromuro de demecario
<b>Inhibidores de la anhidrasa carbónica</b>	
Tópicos	Brinzolamida, Dorzolamida
Sistémicos	Acetazolamida
<b>Agentes osmóticos de uso sistémico</b>	
Glicerol, manitol intravenoso.	
<b>Combinaciones de principios activos anti glaucomatosos</b>	
Timolol y Bimatoprost, Timolol y Latanoprost, Timolol y Travoprost, Timolol y Brimonidina, Timolol y Dorzolamida, Timolol y Pilocarpina, Carteolol y Pilocarpina	
<b>Antagonistas del calcio</b>	
Lomerizina, Flunarizina, Iganidipina	
<b>Anatagonistas de la endotelina</b>	
Sulfisoxazol, Bunazosina	
<b>Antioxidantes</b>	
Vitamina E, Vitamina C, Acetil-cisteina....	
<b>Antagonistas de receptores NMDA</b>	
Mementina , Eliprodil, Tracrina	
<b>Neurotrofinas</b>	
BDNF, GDNF ,CNTF.	
<b>Otros</b>	
Gingko Biloba, Melatonina, neuroprotección...	

A continuación nos centraremos en un análogo de las prostaglandinas, Latanoprost, principio activo en torno al cual gira la presente tesis doctoral.

## 2.9.-LATANOPROST.

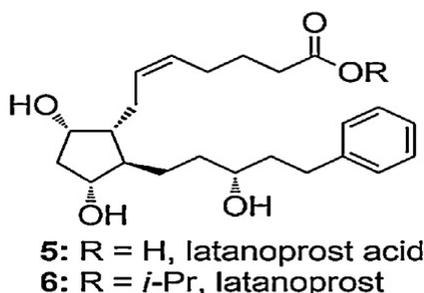
Sin duda la estrella del final del siglo XX en cuanto al tratamiento antiglaucomatoso fue la aparición de los prostanoides. Hacia 1993 se conocieron los primeros resultados sobre la PIO en el ojo humano.

El uso de Latanoprost supone, por una parte minimizar los efectos adversos generales de los  $\beta$ -bloqueantes y por otra, logra una dosificación mucho más cómoda lo que se traduce en una evidente mejoría en la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Aunque, tampoco están exentos de reacciones adversas en la mayoría de los casos son casi exclusivamente locales y tienen lógicamente sus propias contraindicaciones (146).

Latanoprost se comercializó por primera vez en Europa en 1996 (220). Ahora está ampliamente disponible en toda Europa y los EE.UU.

### 2.9.1.-Farmacodinamia del Latanoprost.

Latanoprost presenta un peso molecular de 432,58 Dalton y pertenece al grupo farmacoterapéutico S01EE01 (Código Anatómico Terapéutico Químico). Su fórmula química la podemos observar en la siguiente figura (Figura 10).



**Figura 10.** Estructura química del Latanoprost (modificado de 7.)

Es un isopropil éster sintético análogo de la prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ); que reduce la presión intraocular mediante el aumento de flujo de salida uveoescleral (158, 221).

La reducción de la presión intraocular comienza, en torno a las 2-4 horas de la primera administración y su efecto farmacológico máximo se alcanza en torno a las 8-12 horas. El máximo descenso de la PIO se alcanza en torno a las 3-5 semanas del comienzo del tratamiento. El tiempo necesario para que las prostaglandinas pierdan su acción completamente es de 4 a 6 semanas (17).

Latanoprost se presenta como preparación oftálmica en forma de colirio, indicado para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular, siendo la dosis recomendada de una gota (50 mg / ml) una vez al día, preferiblemente por la noche. Estas mismas indicaciones, utilizando la misma dosis, también se aplicarán para la formulación objeto de este estudio, así como las contraindicaciones y advertencias, aplicadas a esta formulación de Latanoprost son las mismos que los aplicados al producto de referencia Xalatan®.

Latanoprost es un agonista altamente selectivo de los receptores específicos para la protaglandina F2 $\alpha$ : receptores FP. Este receptor se expresa en el epitelio corneal, el epitelio ciliar, la porción circular del musculo ciliar, el estroma y las células musculares lisas del iris no observándose receptores FP en la retina (7).

La acción hipotensora del Latanoprost se atribuye a un incremento de la salida del humor acuoso a través de la vía uveoescleral de hasta un 60%. Puede también tener un pequeño efecto en la vía trabecular, se acepta que los análogos de PGF2 $\alpha$  causan una disminución de la matriz extracelular alrededor de las células del músculo liso ciliar después de 4 a 8 días de tratamiento, mecanismo por el cual ejercen su efecto (222).

El aumento de la permeabilidad de la vía uveo-escleral se ha asociado con diversos cambios en el músculo ciliar, incluyendo la expansión de los espacios extracelulares, la reducción del colágeno y el aumento de las metaloproteinasas de la matriz (223).

EL Latanoprost inducen la secreción a nivel del cuerpo ciliar de estas proteasas denominadas metaloproteínas, capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular, lo que altera el colágeno contenido en el musculo ciliar,

reduciendo de este modo la resistencia hidráulica de la vía uveo esclera aumentando el drenaje por esta vía, y disminuyendo en consecuencia la presión intraocular. De esta forma es posible que la biosíntesis de metaloproteínas vaya aumentando, progresivamente, durante las primeras semanas de aplicación del Latanoprost, aumentando progresivamente el flujo de drenaje uveoescleral, y disminuyendo por lo tanto la PIO (224, 225).

Los distintos principios activos que conforman el grupo de prostanoïdes antihipertensivos muestran un perfil de eficacia heterogéneo debido a las diferentes afinidades que presentan por el receptor específico.

Un estudio realizado con 108 pacientes los cuales tras una semana de lavado de su terapia hipotensora fueron aleatorizados para recibir Latanoprost o unoprostona en función del grupo asignado. Tras 8 semanas de tratamiento Latanoprost redujo la presión intraocular un 28%, mientras que unoprostona lo hizo en un 14%, siendo estas diferencias significativas a favor de Latanoprost. La conclusión encuentra su explicación en la afinidad por el receptor de la unoprostona, 100 veces menor que la del Latanoprost (225)

Un estudio que engloba tres estudios comparativos entre Latanoprost y Timolol concluye que el descenso tensional medio obtenido con Latanoprost es de 7,7 mm de Hg (31%), mientras el obtenido tras el tratamiento con Timolol es de 6,5 mm de Hg (26%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (226). Asimismo, con el Latanoprost se alcanzaron presiones objetivo significativamente más bajas que con el Timolol. La eficacia hipotensora del Latanoprost se mantiene estable a largo plazo. En las comparaciones realizadas con el resto de fármacos hipotensores, Latanoprost también se ha mostrado superior con diferencias estadísticamente significativas con todos de ellos (141) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Eficacia de la monoterapia con porcentaje de reducción de la PIO de principios activos actualmente disponibles como medicamentos tópicos para el glaucoma (modificado de 193).

Débil (10-20%)	Medio (20-25%)	Fuerte (25-35%)
Betaxolol	Simpaticomiméticos $\alpha \beta$ adrenérgicos	Latanoprost
Unoprostona	Colinérgicos	Bimatoprost
Inhibidores de la anhidrasa carbónica		Travoprost

### 2.9.2.-Seguridad del Latanoprost.

Latanoprost fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el 5 de junio de 1996 (227).

#### 2.9.2.1.-Efectos adversos sistémicos.

La gran ventaja de los análogos de las prostaglandinas en general, y del Latanoprost en especial, es su seguridad sistémica. Las reacciones adversas son infrecuentes debido a sus características farmacocinéticas: rápida eliminación y corta vida media (17 minutos de vida media en plasma). Además la concentración plasmática después de la administración tópica se ha demostrado que no alcanzar niveles suficientes para estimular los receptores FP no oculares (228).

- Agravamiento del asma: Por su mecanismo de acción se supone que debe existir un leve descenso en la capacidad respiratoria de individuos tratados con Latanoprost, sin embargo en un estudio aleatorizado cruzado, de sujetos asmáticos expuestos a 6 días de administración de Latanoprost seguidos de 6 días de lavado, no se observaron diferencias significativas en el pico de flujo respiratorio, volumen de espiración forzada al primer segundo, y la relación de este con la capacidad de ventilación forzada en 24 pacientes con glaucoma recién diagnosticado. Las infecciones de la vía aérea superior fueron el efecto adverso más frecuentes observado en los ensayos clínicos con Latanoprost, con una incidencia del 4% (228).

- Hipertensión arterial: Se puede considerar un vasoconstrictor sistémico, dosis dependiente, en aorta y arterias coronarias, por lo que puede producir vasoconstricción en las arterias coronarias provocando episodios de hipertensión, taquicardia y angina de pecho, principalmente en pacientes con angina inestable (229, 230).

- Reacción alérgica en la piel tipo erupción cutánea, con una incidencia entre 1-2% (228).

#### 2.9.2.2.-Efectos adversos locales:

- Hiperemia conjuntival: la hiperemia es el efecto adverso más frecuentemente asociado a los análogos de las prostaglandinas (231, 232), variando según estudios, y según el tipo de prostaglandina utilizada, llegando a documentarse su aparición hasta en más del 60% (94). Es ligeramente menor con Latanoprost comparado con Travoprost y Bimatoprost (233). La variabilidad en la aparición de hiperemia en pacientes tratados con diferentes prostaglandinas puede ser un reflejo de las diferentes químicas en su estructura molecular. Para reducir esta hiperemia el doble enlace entre los carbonos 13 y 14 fue saturado en la molécula de Latanoprost (234).

La hiperemia es generalmente moderada. En la mayoría de los casos aparece a los dos días del inicio del tratamiento con prostaglandinas y tiende a disminuir entre las dos y cuatro semanas, aunque puede mantenerse en el tiempo (233).

- Queratitis epiteliales o herpéticas: También se han relacionado con la aparición de queratitis epiteliales y recidivas de queratitis herpéticas, que no parecen estar relacionadas con el cloruro de benzalconio (235-239). Se ha documentado una asociación entre utilización de Latanoprost, la recurrencia de queratitis por herpes simple y la falta de respuesta a la terapia antiviral hasta que se suspende el tratamiento con Latanoprost. También es capaz de provocar una reactivación de la enfermedad latente durante años (240).

- Uveítis anteriores: Se han descrito casos de uveítis anteriores, un efecto secundario potencial muy infrecuente de las prostaglandinas., las cuales pueden activar la fosfolipasa II, incrementando la producción de eicosanoides

inflamatorios. A favor de esta asociación, se ha documentado que la inflamación parece ocurrir únicamente en los ojos tratados y no en los contralaterales, que mejoran tras la suspensión del fármaco y que reaparece al reiniciarlo (241). Un estudio detectó una incidencia de uveítis anterior en pacientes con antecedentes reciente de cirugía ocular y glaucomas uveíticos (242-244) por lo que en principio debería limitarse su uso en estas ocasiones, aunque trabajos más recientes lo consideran una alternativa segura (245).

- Hiperpigmentación de la piel periocular: El oscurecimiento de la piel de los párpados y de otras zonas alrededor del ojo ha sido identificado como un efecto adverso asociado a las PG, incluso en pacientes de raza negra (246). La pigmentación suele desarrollarse en los primeros meses del inicio del tratamiento, más frecuentemente entre el tercer y sexto mes (247), y más precozmente con Bimatoprost que con Latanoprost, frente a tres meses respectivamente, aunque también puede aparecer transcurridos tres años (248), se resuelve sin secuelas al cesar el tratamiento, en 3-12 meses para el Bimatoprost y en semanas para el Latanoprost (247, 248).

- Edema macular quístico: La participación de las prostaglandinas en la alteración de la barrera hematorretiniana comporta que se las haya relacionado con la aparición de edema macular cistoide (EMC) que revierte al retirarlas (249). Aunque en la mayoría de los casos existía alguna condición de riesgo para la aparición de EMC en otros no (13), por lo que se sospecha la existencia de un EMC subclínico en muchos pacientes y se recomienda la retirada de los análogos de las prostaglandinas previa intervención quirúrgica (250, 251).

- Pigmentación iridiana: El oscurecimiento del iris es un efecto secundario conocido, significativo y de una incidencia muy variable según diferentes estudios, situándose entre un 5% y un 70% de la población tratada, siendo los individuos jóvenes los menos predispuestos a su desarrollo (229, 252). El incremento de la pigmentación parece ser debido a la interacción entre el fármaco y los receptores prostanoideos presentes en los melanocitos iridianos, produciendo un aumento de la cantidad de melanina contenida en los melanocitos, pero sin incrementar el número de estos (253). Este cambio en pigmentación es irreversible o muy lentamente reversible (254), tiende a manifestarse a partir del tercer mes de

tratamiento, progresando durante 7 meses en la mayoría de los pacientes afectados (75%) para estabilizarse después entre los 12 y 36 meses (255).

- Hipertriosis: Todas las PG provocan un aumento en la longitud, número, coloración y grosor de las pestañas, que afecta a un 45-57% de los pacientes a partir de los 6-12 meses de tratamiento. Esta situación es reversible al suspender la medicación, ya que las pestañas se renuevan cada 12 semanas. (225, 256).

- Quistes en iris: La aparición de quistes del iris reversible es una rara complicación documentada tras el uso de Latanoprost (257, 258). Se ha relacionado con el flujo de presiones entre el músculo ciliar y el espacio intraepitelial del iris posterior creado por el incremento de drenaje uveoescleral en sujetos predispuestos. Su rápida regresión y la ausencia de recurrencias hacen muy improbable la posibilidad de su proliferación o malignización (258).

### **2.9.3.-Farmacocinética del Latanoprost.**

#### **2.9.3.1.-Absorción**

Los medicamentos de administración oftálmica, con excepción de los insertos oftálmicos, pueden ser absorbidos a través de muchas rutas, y la mayor parte de los principios activos y excipientes incluidos en los tratamientos para el glaucoma probablemente pasarán a circulación sistémica en una alta concentración, derivándose de ello posibles reacciones adversas.

Se ha estimado que sólo del 1 al 5% de la droga activa administrada, vía tópica en forma de gotas oftálmicas, penetra en el ojo (259), lo que significa que hasta 80% del principio activo puede alcanzar la circulación general (260). Debido a su relativamente escasa penetración en el tejido ocular, los fármacos oftálmicos, generalmente contienen altas concentraciones de su principio activo (261).

La pobre biodisponibilidad de la mayoría de los tratamientos oculares tópicos, principalmente debido a la complejidad de la penetración en los ojos requiere el uso de altas dosis del principio activo dentro de las soluciones oculares lo que conlleva un mayor riesgo de transferencia sistémica. Además el volumen de una gota de tratamiento ocular es de aproximadamente 50 µl,

volumen mayor que la capacidad de almacenamiento de 30  $\mu\text{L}$  que posee el menisco de la frontera inferior del párpado. Sobre 20  $\mu\text{L}$ , es decir un 40% de la gota destinada al ojo no toca la córnea, ruta principal de absorción, sino que va directamente al aparato de drenaje lagrimal altamente vascularizado (261).

La córnea parece funcionar como un depósito de liberación lenta para el ácido Latanoprost en la parte anterior del ojo. Tras un estudio *in vitro* realizado con plasma humano (262) se determinó que tras la administración tópica la concentración máxima del ácido Latanoprost biológicamente activa, en el humor acuoso, fue aproximadamente 1000 veces mayor que en el plasma. La biodisponibilidad sistémica del Latanoprost tras administración tópica es de un 45% (263).

#### 2.9.3.1.1.-Rutas de absorción del principio activo.

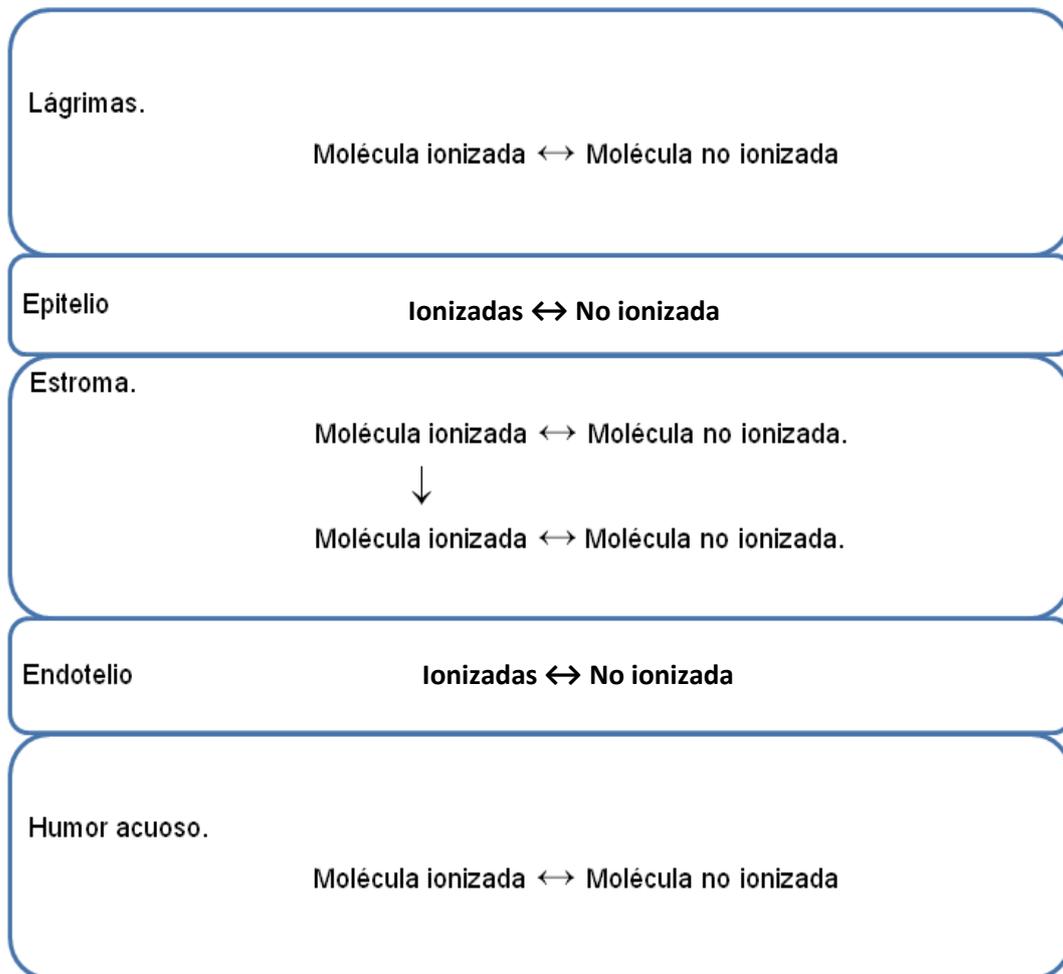
- Rutas de acceso al ojo del principio activo.

Más de 80% del principio activo que en realidad penetra en el ojo pasa a través de la córnea (264). La penetración a través de la misma depende de complejos mecanismos: el epitelio corneal puede ser comparado a una membrana de lípidos complejos que lleva moléculas no ionizadas, mientras el estroma corneal puede ser descrito como una aguada estructura más permeable a las moléculas ionizadas. Como resultado, la cantidad de principio activo que pasa a través de la córnea depende del equilibrio relativo entre su forma ionizada y no ionizada (coeficiente de disociación) y entre los lípidos y el agua (Figura 11)

Las gotas para los ojos pueden ser absorbidos a través de los canales linfáticos de la conjuntiva. Aunque esto es poco importante en la salud de los ojos, la inflamación y la consiguiente irrigación conjuntival puede incrementar el fenómeno de la absorción.

La estructura de la esclerótica presenta una mayor permeabilidad a moléculas hidrofílicas que la córnea, lo que proporciona un acceso directo al vítreo.

Sin embargo, la conjuntiva que rodea impide la entrada de todo el principio excepto una pequeña parte del ingrediente que es capaz de penetrar en el ojo de esta manera (261).



**Figura 11.** Movimiento de moléculas ionizables a través de la córnea (modificado de 261).

- Rutas de acceso a la circulación sistémica del principio activo.

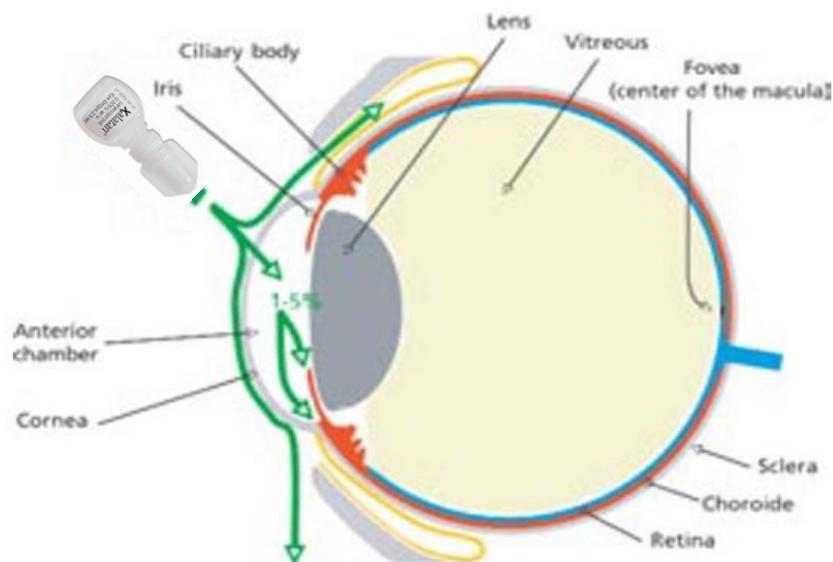
La principal ruta por la que los principios activos pasan a la circulación general es a través del sistema drenaje lagrimal (Figura 12).

Como ya hemos comentado, 50 microlitros ( $\mu\text{L}$ ) es el volumen que tiene una instilación de la preparación oftálmica, 30  $\mu\text{L}$  es la capacidad de almacenamiento, por lo que los 20  $\mu\text{L}$  restantes llegan, por los canaliculos lagrimales, hasta el saco lagrimal, de aquí al conducto nasolagrimal y finalmente al conducto nasal, donde

los principios activos son absorbidos pasando a la circulación general y evitando el primer paso hepático.

También existe una absorción con paso a la circulación sistémica a través de la conjuntiva, ya que su superficie de contacto, 17 centímetros (cm), es mucho mayor en comparación que la que presenta la córnea, 1cm (263).

Por último, una parte del ingrediente activo que penetra en el ojo también puede pasar a la circulación sistémica después de su absorción a través de los vasos uveal (iris o el cuerpo ciliar) o por el flujo de salida del humor acuoso (filtración a través de la trabécula en los vasos episclerales antes llegar a la circulación general).



**Figura 12.** Esquema de las estructuras oculares y de las principales vías por las que los principios activos pasan al sistema circulatorio (modificado de 261).

### 2.9.3.1.2.-Factores que regulan la biodisponibilidad ocular.

La biodisponibilidad es un factor muy importante en los preparados oftálmicos. Hace referencia a la penetración del fármaco a través de las estructuras oculares. Se debe facilitar la penetración a través de la córnea en el caso de fármacos antiglaucomatosos, ya que su principio activo debe ejercer su acción en el interior del globo ocular (265).

Tanto las propiedades fisicoquímicas del medicamento así como el estado clínico del ojo determinan la biodisponibilidad del ingrediente activo.

En función del grado de disolución que encontremos muchas gotas para los ojos son suspensiones en las cuales las sustancias solidas insolubles estimulan las terminaciones nerviosas de la córnea durante la instilación provocando la salida de agua del ojo y reduciendo de este modo la penetración del principio activo.

Sin embargo, cuando se trata de soluciones encontramos el principio activo disuelto e ionizado, hecho que limita su absorción a través del epitelio corneal

Otros factores que determinan la absorción transcorneal del medicamento son (263):

- Concentración de principio activo en cada unidad de dosificación, correlacionado con el tiempo de contacto y la velocidad de absorción.
- Peso molecular del principio activo, es inversamente proporcional a la velocidad de difusión, así grandes moléculas como antibióticos polipeptídicos demostraran una débil difusión.
- Propiedades electroquímicas.
- % de unión a proteínas lagrimales, el incremento en la concentración de proteínas dentro de la cámara anterior del ojo puede modificar el equilibrio en el complejo fármaco / proteína, bien dando lugar a un sistema de administración de fármacos tipo depósito en caso de aumentar la relación, o por el contrario causar una mayor rotación de principio activo al ser menor su porcentaje de unión a proteínas lagrimales.
- Tasa de evaporación lagrimal (264).
- Metabolización del principio activo en el área corneal. Tras la administración tópica, el Latanoprost se absorbe a través de la córnea, y el éster

isopropílico, pro-fármaco, es completamente hidrolizado a la forma de ácido biológicamente activo (265).

- El estado clínico de los ojos también determina la absorción transcorneal, esta es mayor cuando el epitelio está alterada o el estroma de la córnea es edematoso. Así la adición de un antiséptico para las soluciones oculares facilita la penetración del fármaco transcorneal ya que por su toxicidad altera la superficie epitelial ocular (263).

#### 2.9.3.2.-Distribución.

La mayoría de la dosis absorbida de Latanoprost administrado por vía tópica se distribuye en los tejidos anteriores del ojo.

Latanoprost también llega a la circulación sistémica, sin embargo, la concentración plasmática después de la administración tópica se ha demostrado que no alcanza niveles suficientes para estimular los receptores prostanoideos no oculares.

Estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza, aproximadamente, a las dos horas de la administración tópica. (266). Después de la administración tópica a monos, Latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior sólo llegan cantidades mínimas del fármaco (267).

La unión a proteínas del ácido Latanoprost, en el plasma del hombre, se sitúa entre el 62 al 90%.

En un estudio realizado en monos tras marcaje del principio activo, se observó la no existencia de diferencias significativas entre administración tópica e intravenosa, en el volumen de distribución y el aclaramiento o vida media de eliminación (263).

En un estudio realizado para la determinación de la farmacocinética sistémica de Latanoprost en humanos se concluyó que después de su aplicación tópica, Latanoprost se hidroliza rápidamente en la córnea donde las esterasas se hidrolizan dando lugar a un ácido libre, que es el responsable del efecto hipotensor. La concentración máxima de fármaco activo, el ácido de Latanoprost, se detectó en el humor acuoso 1-2 horas después de la administración tópica de la

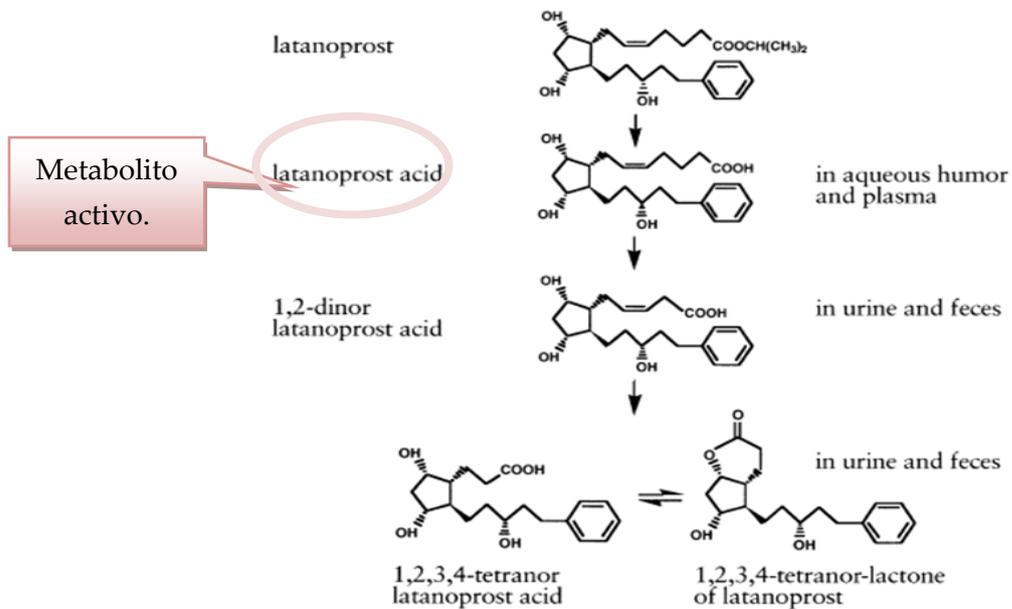
dosis clínica y ascendió a 15-30 ng/ml. La vida media del ácido de Latanoprost en el humor acuoso fue de 2-3 horas. En la circulación sistémica, la concentración máxima de ácido de Latanoprost apareció 5 minutos después de la aplicación tópica y alcanzaron un nivel de 53 pg /ml, con una semivida de eliminación de 17 minutos. En los pacientes que habían estado tratados de forma crónica durante más de 1 año, 5 de cada 10 tenían los niveles plasmáticos de ácido de Latanoprost por debajo del límite de detección (30 pg /ml) (265).

#### 2.9.3.3.-Metabolismo

Estudios realizados *in vitro* con plasma humano y en la córnea porcina, así como *in vivo* en conejos y monos han demostrado que la hidrólisis del éster de Latanoprost es rápida y completa.

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de Latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado tras una  $\beta$ -oxidación. La semivida plasmática es de 17 minutos en el hombre. En los estudios en animales los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1, 2, 3, 4-tetranor, ejercen una actividad biológica nula o débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en orina (265).

De este modo podemos afirmar que el metabolismo del Latanoprost comprende a nivel corneal una hidrólisis del éster formando el ácido activo (figura 13), y a nivel hepático, una posterior  $\beta$ -oxidación dando lugar a los metabolitos que posteriormente serán eliminados vía renal. Por lo tanto, después de entrar en la circulación sistémica Latanoprost se metaboliza y se elimina de manera eficiente (263, 267).



**Figura 13.** Metabolismo de Latanoprost (modificado de 263).

2.9.3.4.-Eliminación

Los metabolitos se excretan casi por completo en orina.

El aclaramiento plasmático medio del Latanoprost, tras aplicación tópica en dosis terapéuticas, es de 0,40-0,04 l/h/ kg, y el volumen de distribución fue de 0,16-0,02 l/kg tras la administración intravenosa administración. Las cifras correspondientes después de la administración ocular fueron de 0,88 l/h/kg y 0,36 l/kg (263, 265).

2.10.-PREPARACIONES OFTÁLMICAS Y SUS CONSERVANTES

La Real Farmacopea Española (RFE) (268) define las preparaciones oftálmicas como preparaciones estériles, líquidas, semisólidas o sólidas, destinadas a ser administradas en el globo ocular o en la conjuntiva, o bien a su inserción en el saco conjuntival.

Pueden distinguirse varios tipos de preparaciones oftálmicas:

- baños oculares,
- polvos para colirios y baños oculares,
- preparaciones oftálmicas semisólidas,
- insertos oftálmicos, y
- colirios, que son disoluciones o suspensiones estériles, acuosas u oleosas, de uno o más principios activos, destinados a su instilación en el ojo.

La superficie ocular puede reaccionar ante una amplia gama de agresiones externas como pueden ser factores ambientales tales como la contaminación, a agentes infecciosos y a los tratamientos de gotas oftálmicas en especial si este tratamiento es de uso crónico (129, 131,269-275).

Hay una gran cantidad de pruebas a partir de estudios experimentales y clínicos que demuestran que, el uso a largo plazo de medicamentos tópicos oftálmicos puede inducir cambios en la superficie ocular, causando malestar ocular y respuesta inflamatoria conjuntival con activación local de células inmunes, fibrosis subconjuntival, apoptosis epitelial y el deterioro de la superficie corneal. La inflamación subclínica también ha sido descrita en pacientes que reciben tratamientos contra el glaucoma durante largos períodos de tiempo (271, 276).

Con la experiencia adquirida hasta el momento, se puede concluir que la administración sucesiva de formulaciones con conservantes genera un efecto tóxico sobre la superficie ocular y, particularmente, en aquellos pacientes cuya superficie está comprometida. Sin embargo, tal y como se recoge en la RFE, el uso de conservantes es obligado en el caso de las formulaciones multidosis, ya que la contaminación bacteriana aparece con el empleo del envase durante dos semanas dos veces al día. En la RFE se cita: "Las preparaciones acuosas que se presenten en envases multidosis contienen un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, con el fin de evitar la contaminación de la preparación durante el tiempo de utilización, excepto cuando la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas" (268). De esta manera, se pretende evitar o limitar la proliferación microbiana tras abrir el

acondicionamiento primario multidosis, lo que podría inducir a un riesgo de infección ocular, potencialmente severa, así como a una alteración en la formulación medicamentosa.

El mecanismo de acción de los conservantes citados se puede dividir en dos categorías principales: tensioactivos y oxidantes (277).

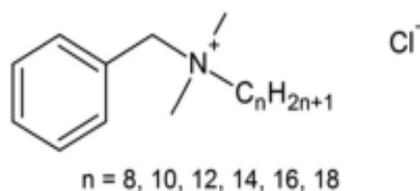
Los tensioactivos actúan sobre los microorganismos alterando la membrana celular y produciendo lisis del contenido del citoplasma, actuando como un detergente en las paredes bacterianas. Las células de los mamíferos no pueden neutralizar los conservantes químicos así que el conservante se incorpora en la célula y da lugar al efecto tóxico. El ejemplo clásico de este tipo de agentes es el cloruro de benzalconio (BAC) (278).

Los conservantes de acción oxidante son generalmente moléculas más pequeñas que interfieren con la función celular. Pueden desestabilizar las membranas aunque en menor grado que los químicos. Resultan menos tóxicos para las células de los mamíferos equipadas con enzimas capaces de catalizar la descomposición del peróxido de hidrógeno siempre y cuando el conservante se encuentre en concentraciones bajas. Los complejos de cloro y oxígeno estabilizados y el perborato sódico son ejemplos de conservantes oxidantes (277).

#### **2.10.1.-Cloruro de benzalconio.**

El cloruro de benzalconio (BAC) se ha utilizado como conservante en preparaciones oftálmicas desde 1950, y actualmente es el conservante más utilizado en las preparaciones oftálmicas dado sus bajos efectos alérgicos y el buen perfil de seguridad que presenta. Es comúnmente usado en concentraciones que oscilan entre los 0,004 y 0,025% (271, 279).

Se trata de una mezcla de cloruro de alquilbencildimetilamonio, cuya fórmula general es:  $C_6H_5CH_2N(CH_3)_2RCl$ , donde R representa los radicales alquilo de C8 a C18 (Figura 14). Se trata de un catión nitrogenado perteneciente al grupo de los amonios cuaternarios (271).



**Figura 14.** Formula química del cloruro de benzalconio (246).

Posee tres tipos de categorías de uso: como un biocida, un agente tensioactivo catiónico, y un agente de transferencia para la industria química (271).

Los amonios cuaternarios son compuestos bipolares, altamente hidrosolubles y con propiedades tensioactivas. Esta última propiedad le confiere el poder detergente, bien por incorporarse a las membranas epiteliales celulares mediante sus cadenas lipofílicas creando aberturas para las sustancias acuosas o iónicas en el espacio intracelular, bien por ruptura de las zonas de adherencia entre las células epiteliales, abriendo así un paso para las sustancias acuosas o iónicas, de cualquiera manera acaba disolviendo las membranas bacterianas. Dicha propiedad bactericida es rápida, siendo mayor a los 37°C y en un medio alcalino. Su espectro de actividad se centra principalmente en las bacterias Gram + (*Staphylococcus*), incluso en concentraciones muy bajas. Su actividad bactericida contra las bacterias Gram - (*P. aeruginosa*) se incrementa cuando es combinado con EDTA 0,1%. Los amonios cuaternarios son también excelentes espermicidas y fungicidas, particularmente activos contra *C. Albicans* y *Aspergillus fumigatus* (271).

Un estudio realizado en 2006 ilustra este potente efecto antimicrobiano entre cinco conservantes estudiados: BAC/EDTA, parabenos, clorobutanos, complejo de cloruro de plata, y oxicluro Purite®, sólo BAC/EDTA cumple los criterios fundamentales para la conservación antimicrobiana frente a todos los microorganismos ensayo (280). Sin embargo, otro estudio muestra que tras un uso continuado de 15 días de envases oftálmicos multidosis con BAC como excipiente se alcanzó una tasa de contaminación del 34,8%, lo que demuestra la muy relativa

eficacia que ofrece el conservante (281). Del mismo modo se ha encontrado una nueva resistencia adquirida, cepas de *P. Aeruginosa* resistentes a BAC (282).

Por otra parte, se ha demostrado que BAC se acumula en el espacio conjuntival, ya que una sola gota de BAC podría causar cantidades medibles en la conjuntiva hasta 7 días después de la instilación. No hay datos disponibles para la malla trabecular, pero lo más probable es que BAC se acumule en los tejidos profundos después de la administración prolongada (271).

### **2.10.2.-Efectos perjudiciales del cloruro de benzalconio.**

El cloruro de benzalconio (BAC) es un hapteno causando relativamente pocas reacciones secundarias a corto plazo. Aparece en los ensayos clínicos como un eficaz y seguro agente antimicrobiano, especialmente en comparación con los derivados de mercurio o clorhexidina, anteriormente utilizados en preparaciones oftálmicas.

Como amonio cuaternario es eficaz como antimicrobiano causando efectos citotóxicos en los microorganismos existentes. Esta eficacia no se puede lograr sin una mínima cantidad de toxicidad en los tejidos donde se aplican los conservantes. Sin embargo los efectos adversos oculares inducidos por conservantes pueden aumentar en determinadas circunstancias: la combinación de conservantes con efectos sinérgicos, la pureza química, su concentración, la frecuencia de instilación, la duración de tratamientos, el estado de la córnea y el uso de lentes de contacto (283).

Este compuesto ha demostrado que causa: (271)

- Inestabilidad de la película lagrimal por interacciones directas con los componentes lipídicos de las membranas de la película lagrimal (284), lo que se traduce en que el paciente pueda generar una mayor evaporación de las lágrimas y sequedad lagrimal, dando lugar a un posible síndrome del ojo seco como patología concomitante, lo que puede implicar daños en la superficie corneal y una clínica de severidad variable, incluyendo sequedad, ardor / escozor, picazón, irritación, lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, sensación de arenilla, enrojecimiento y visión borrosa (285). Un resultado similar se obtuvo al comparar terapias antiglaucomatosas conservados, y no conservadas, en el que la prueba de

Schirmer y el tiempo de ruptura lagrimal fue significativamente menor en aquellos pacientes con terapia hipotensora tópica conservada (284).

- Lesión del epitelio corneo-conjuntival, con un aumento de la permeabilidad conjuntiva (286).
- Pérdida de células caliciformes, y por tanto metaplasia escamosa conjuntival.

Las células caliciformes se forman por mitosis a partir de células madres situadas en el estrato basal del epitelio conjuntival. Empujadas por la formación de nuevas células, se desplazan hacia la superficie, y a lo largo de este camino van madurando, durante esta maduración sintetizan y segregan mucina, una glicoproteína con diversas funciones, la mayoría de ellas encaminadas al mantenimiento de la película lagrimal, ya que mantiene el agua de la superficie corneal gracias a su naturaleza hidrofílica (287).

Córneas humanas expuestas a soluciones con una concentración de 0,01% BAC durante 15 minutos fueron examinadas por microscopía electrónica de transmisión, observándose una alteración en la mucina precorneal (288).

Un estudio realizado en sujetos sanos, evaluó prospectivamente varias concentraciones de BAC en preparados de lágrimas artificiales con una posología de 8 veces al día durante 7 días, encontrándose que, incluso a una baja concentración de BAC, existía una pérdida de células caliciformes. Esta pérdida de células mucosas junto con la modificación de la película lagrimal se asociaría al desarrollo de fibrosis conjuntival (289).

En sujetos sanos sin problemas oculares, que recibieron instilaciones de cloruro de benzalconio cada 12 horas durante tres meses, el grado de metaplasia es comparable al de los pacientes tratados a largo plazo con antiglaucomatosos, y superior al de los sujetos son control (290).

- muerte de las células conjuntivas. Esta muerte celular tras la exposición a BAC puede ser mediada por un mecanismo de apoptosis a concentraciones más bajas, sin embargo en altas concentraciones, un mecanismo necrótico sería el responsable de la misma (279, 291).

- alteración de la barrera epitelial de la córnea, reduciéndose la densidad de células epiteliales superficiales mientras que se incrementa la densidad de las células epiteliales basales, este hecho se demostró en un estudio en el que se comparó terapia antiglaucomatosas con o sin conservantes (292). Estas modificaciones histomorfológicas del epitelio pueden aparecer rápidamente al cabo de dos semanas del inicio del tratamiento antiglaucomatoso (293).

Ya en 1981, se midió la citotoxicidad de BAC tras 98,9 segundos de exposición a 37 ° C, lo que causó daños a 50% de las células expuestas (294). Posteriormente Ayaki et al. (295,296) midieron el efecto de los conservantes en células endoteliales corneales humanas, encontrando que la supervivencia fue significativamente menor en las células expuestas a BAC que en controles.

- Daño a los tejidos oculares más profundos, como una fibrosis subconjuntival, que también pueden encontrarse a la altura de la trabécula. La infiltración de células inflamatorias observada en estos pacientes se asocia generalmente a un aumento significativo de la densidad de fibroblastos en la sustancia propia subepitelial (297).

- Estrés oxidativo y reacción inflamatoria, se produce, sobretodo, en aquellos pacientes con tratamiento crónico, siendo un reflejo de la misma el incremento en las citoquinas proinflamatorias.

- Reacciones inmunoinflamatorias: Tras la aplicación crónica de colirios conservados se observa una aparición de reacciones inmunoinflamatorias con el consiguiente incremento de linfocitos, macrófagos, y células de Langerhans en las capas más superficiales del epitelio (298, 299). Baudouin y su equipo (299) detectaron una expresión anómala de antígenos HLA-DR y CD23 (receptor IgE de baja afinidad) en la superficie de las células epiteliales según la impresión conjuntival de pacientes tratados con antiglaucomatosos desde hacía al menos seis meses y que no presentaban ninguna lesión córneo-conjuntival. Esta reacción infraclínica se observó en, aproximadamente, un 50% de los pacientes tratados con uno o varios colirios que contienen cloruro de benzalconio. En comparación, no se pudo detectar ningún marcador en la impresión conjuntival de los sujetos normales o con hipertensión no tratada.

Este resultado fue confirmado, más recientemente, por otro equipo que observó una sobreexpresión de las moléculas HLA-DR, en la superficie de los linfocitos T, en pacientes tratados a largo plazo con colirios antiglaucomatosos en monoterapia y sin ningún signo de inflamación clínica.

- Efectos secundarios no oculares. Cuando el volumen de la película lagrimal preocular es mucho menor que el volumen de una gota administrada, el exceso de volumen puede llegar a la mucosa nasofaríngea, produciéndose una absorción del excedente, especialmente cuando el paciente se infunde más de una gota, lo cual es bastante común, ya sea debido al mal uso de gotas para los ojos o simplemente a la polimedicación antiglaucomatosa oftálmica, ya que aproximadamente el 50% de los pacientes son tratados con dos o más antiglaucomatoso en ambos ojos. En tal caso, los efectos de la absorción sistémica o incluso de BAC en el tracto bronquial es subestimada. A finales de 1980, una serie de estudios demostró que BAC era un potente broncoconstrictor cuando se inhala por los pacientes con asma. Se demostró que BAC era un potente broncoconstrictor (sólo ocho veces menos potente que la histamina) a través de una combinación de la activación de mastocitos y estimulación de las vías nerviosas. De este modo, se señaló que la inclusión de BAC causa broncoconstricción marcada en una proporción significativa de los pacientes con asma, mientras que sin conservantes broncodilatadores no mostraron estos efectos. El impacto de BAC en la mucosa respiratoria aún debe ser evaluado, pero a la luz de lo expuesto en BAC, que podría ser la hipótesis de que repite instilaciones de BAC, solos o en interacción con el compuesto activo, por ejemplo, betabloqueantes o análogos de prostaglandinas, podrían desempeñar un papel en el sistema respiratorio (300).

El cloruro de benzalconio (BAC) tiene demostrado de forma consistente sus efectos tóxicos a través de estudios experimentales y clínicos (49). Es un compuesto débilmente alergénico, sin embargo sus efectos tóxicos se muestran dosis-tiempo-dependientes.

Ya en 1989 se demostró que una concentración de tan sólo 0,01% BAC era suficiente para causar el cese de la citocinesis normal y actividad mitótica en las células de la córnea humana. Posteriormente, un estudio expuso células

epiteliales de la conjuntiva humana a diversas concentraciones de BAC encontrándose con una muerte celular dosis dependiente (58).

En un estudio cruzado aleatorizado en pacientes glaucomatosos (293), destacó que Latanoprost al 0,005% (1 gota al día durante dos semanas) con una concentración doble de cloruro de benzalconio (0,02%) generó modificaciones conjuntivales y una disminución de la calidad de la película lagrimal (prueba de Ferning) más importantes que Timolol al 0,5% instilado dos veces al día durante dos semanas y con una concentración menor de cloruro de benzalconio (0,01%).

Por tanto parece aconsejable utilizar soluciones libres de benzalconio siempre que sea posible, especialmente en aquellos pacientes con una exposición más prolongada al tratamiento o bien repetidas instilaciones al cabo del día, en aquellos que sufren enfermedades de la superficie ocular ya sea preexistente o concomitante, y en aquellos que experimentan efectos secundarios relacionados con la superficie ocular (271).

Son muchos los estudios que demuestran una relación directa entre la presencia de conservantes y los síntomas experimentados durante la terapia antiglaucomatosa, por ello las autoridades, cada vez más preocupados por estos temas toxicológicos, actualmente tienden a favorecer el desarrollo por la industria farmacéutica de nuevas formulaciones libres de conservantes. Una reciente declaración de la EMEA, centro su interés en los conservantes comentando que: Los pacientes que no toleran los colirios con conservantes y aquellos con tratamiento a largo plazo, deberán utilizar la concentración de excipiente antimicrobiano en el nivel mínimo compatible con la función antimicrobiana satisfactoria en cada preparación individual, también se deberá promover nuevas preparaciones oftálmicas sin ningún tipo de conservante mercurial (301).



### **3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



### **3.-OBJETIVOS.**

#### 3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL.

Demostrar la eficacia del preparado oftálmico Latanoprost libre de conservantes, en comparación con el preparado oftálmico conservado comercializado Xalatan®, en el mantenimiento en cifras fisiológicas de la presión intraocular (PIO), en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.

#### 3.2.-OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Evaluar la evolución de la agudeza visual en los sujetos tratados con el preparado oftálmico Latanoprost libre de conservantes, en comparación con el preparado oftálmico conservado comercializado Xalatan®, durante los 28 días de tratamiento.

- Valorar las modificaciones observadas en la oftalmoscopia en los sujetos tratados con el preparado oftálmico Latanoprost libre de conservantes, en comparación con el preparado oftálmico conservado comercializado Xalatan®, durante los 28 días de tratamiento.

- Evaluar las modificaciones observadas en la tensión arterial sistémica en los sujetos tratados con el preparado oftálmico Latanoprost libre de conservantes, en comparación con el preparado oftálmico conservado comercializado Xalatan®, durante los 28 días de tratamiento.

- Evaluar las molestias oculares observadas en los sujetos tratados con el preparado oftálmico Latanoprost libre de conservantes, en comparación con el preparado oftálmico conservado comercializado Xalatan®, durante los 28 días de tratamiento.

- Evaluar la seguridad del medicamento objeto de investigación en los sujetos tratados con el preparado oftálmico Latanoprost libre de conservantes, en comparación con el preparado oftálmico conservado comercializado Xalatan®, durante los 28 días de tratamiento.



## **4.- MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## **4.-MATERIAL Y MÉTODOS.**

El presente estudio se ha diseñado y realizado conforme a las normas de buena práctica clínica de la guía tripartita armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y de acuerdo con el art.34 del Real Decreto 223/2004, y la Ley del medicamento 29/2006.

### **4.1.-TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.**

Se diseñó un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, simple ciego, multicéntrico, con dos brazos paralelos, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de Latanoprost 50 mg/mL gotas oftálmicas en comparación con el preparado oftálmico comercial de Latanoprost (Xalatan®) en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

### **4.2.-POBLACIÓN OBJETO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

La muestra fue reclutada de los pacientes que acudían a consultas externas de oftalmología de todos los hospitales del ámbito nacional.

Los primeros sujetos fueron reclutados el 13 de diciembre de 2011 y el último reclutado fue inscrito el 26 de Abril del 2013. El final del seguimiento fue el 4 de junio del 2013.

#### **4.2.1.-Criterios de inclusión**

Con el fin de ser incluidos los pacientes tenían que cumplir cada uno de los siguientes criterios:

- Hombre o mujer con edad igual o mayor a 18 años.
- Diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular uni o bilateral, y en tratamiento con un análogo de la prostaglandina reductor de la PIO al menos durante los últimos 6 meses, y una PIO real mayor a 21 mm de Hg,

obtenida como la media de PIO de los dos ojos en dos mediciones de al menos una hora de diferencia.

- La agudeza visual igual o mayor a 20 de 100 correspondiente a logMAR de 0,7 en ambos ojos.
- Expectativa del investigador colaborador de que la PIO se mantendría controlada con un tratamiento de Latanoprost sin daño del nervio óptico o de la progresión de la pérdida del campo visual.
- Sujetos capaces de comprender el estudio y clínico y dispuestos a cumplir los procedimientos y requisitos del estudio.

#### **4.2.2.-Criterios de exclusión**

La presencia, de al menos uno, de los siguientes criterios sería motivo de exclusión del ensayo clínico:

- Sujetos cuyo tratamiento para el glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular no consista en un monopreparado de análogos de prostaglandinas.
- Sujetos con antecedentes de enfermedades de los ojos, trauma ocular crónica o recurrente inflamatoria, o infecciones.
- Sujetos con factores de riesgo para edema macular, incluyendo edema macular cistoide.
- Sujetos con enfermedad de la retina clínicamente significativa o progresiva.
- Sujetos con glaucoma de ángulo cerrado.
- Sujetos que se hayan sometido a cirugía ocular o trabeculoplastia laser, los 6 meses anteriores al estudio.
- Sujetos a los que se les haya cambiado el tratamiento del glaucoma dentro del mes anterior a la visita de selección
- Sujetos con antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias reactivas como el asma

bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

- Sujetos con disfunción hepática o renal.
- Sujetos en tratamiento con corticosteroides sistémicos o locales.
- Sujetos que durante los 30 días previos al comienzo del ensayo clínico hayan recibido dosis estables de cualquier medicamentos que pudiera afectar a la presión intraocular (por ejemplo, clonidina).
- Sujetos con antecedentes de hipersensibilidad alérgica o mala tolerancia a cualquier componente de los productos intervinientes en el estudio.
- Sujetos con bradicardia sinusal, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca manifiesta o shock cardiogénico.
- Sujetos que en el momento de las mediciones presenten hipertensión arterial.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Sujetos que participaron en otro ensayo clínico, en los tres meses anteriores al inicio del estudio.
- No desear dar su consentimiento para el almacenamiento y la transmisión de datos médicos.
- Sujetos cuya condición no les hace elegibles para el estudio, según el investigador.

#### 4.3.-TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS.

##### 4.3.1.-Composición de los productos intervinientes en el estudio.

Serán dos los posibles tratamientos administrados. No fue posible su enmascaramiento por los diferentes acondicionamientos primarios que presentan:

- Medicamento objeto de investigación:

Latanoprost sin conservante, presentado con una forma farmacéutica de preparado oftálmico acondicionado en envases unidosis. Se desarrolló como una especialidad farmacéutica genérica (EFG) en base al art. 8 apartado g de la Ley

29/2006, perteneciente a la misma autorización de comercialización global a los efectos de la aplicación del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE.

La posología establecida consistió en una gota administrada una vez al día por la noche, en los ojos afectados, durante 28 días consecutivos.

La composición cualitativa y cuantitativa del medicamento experimental se muestra en la tabla 6.

**Tabla 6:** Descripción cuantitativa y cualitativa del producto objeto de investigación.

Principio activo y excipientes	Concentración/ml	Función
Latanoprost	0.05 mg	Principio activo
Lauril sulfato de trietanolamina- (Texapon-T-42)	73.00 µg	Agente de superficie
Cloruro de sodio	4.10mg	Agente isotónico
Propilenglicol	0.66µl	Humectante
Fosfato monosódico monohidratado	4.60mg	Corrector de pH
Fosfato disódico anhidro	4.74mg	Corrector de pH
Agua purificada c.s.p.	1.0ml	Vehículo

El medicamento objeto de investigación fue fabricado por el laboratorio Novocat, conforme a las normas de correcta fabricación, el cual, y tal y como dicta el R.D. 223/2004, ha de estar autorizado para el ejercicio de su actividad de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1564/1992.

- Medicamento de referencia:

Se trata de un medicamento comercializado que lleva por nombre de fantasía: Xalatan<sup>®</sup>. Se presenta con una forma farmacéutica de preparado oftálmico acondicionado en envase multidosis. La posología establecida consistió en una gota administrada una vez al día, por la noche, en los ojos afectados, durante 28 días consecutivos.

La composición cualitativa y cuantitativa del medicamento de referencia se muestra en la tabla 7.

**Tabla 7:** Descripción cuantitativa y cualitativa del medicamento de referencia.

Principio activo y excipientes	Concentración/ml	Función
Latanoprost	0.05 mg	Principio activo
Cloruro de benzalconio (BAC)	73.00 µg	Conservante
Agua purificada c.s.p.	1.0ml	Vehículo

El medicamento de referencia fue fabricado por el laboratorio Pfizer conforme a las normas de correcta fabricación, el cual, y tal y como dicta el R.D. 223/2004, ha de estar autorizado para el ejercicio de su actividad de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1564/1992.

#### 4.3.2.-Modo de uso de los tratamientos.

Al comienzo del estudio, se le proporcionó a cada paciente, junto con el producto asignado aleatoriamente, una "Tarjeta de referencia de aplicación" (Anexo 4) donde se detallaban las condiciones de uso correcto de los productos intervinientes en el estudio (Xalatan® y Latanoprost sin conservantes). De este modo nos aseguramos la correcta y uniforme aplicación de los medicamentos así como evitamos los posibles sesgos debidos a la diferente aplicación en los medicamentos.

La tarjeta de referencia de aplicación incluyó los siguientes puntos:

- Deben lavarse las manos adecuadamente antes de la administración del colirio en el caso de ser auto-administrado, si fuera administrado por terceros recaerá en dicho sujeto.
- A los pacientes que usan lentes de contacto se les advertirá que los productos a estudio pueden contener BAC, un compuesto conservante que puede dañar las lentes de contacto por lo que deben retirarse del ojo antes de la

administración del producto y no deben volver a colocarse hasta pasados 15 minutos después de la administración.

- Para la instilación se separará con suavidad el párpado inferior del ojo utilizando el dedo. A continuación se colocará la punta del frasco cerca del ojo, pero sin llegar a tocarlo. Apretará el frasco con cuidado de manera que únicamente caiga una gota en el ojo. Retire el dedo del párpado inferior. Tras la instilación del medicamento tópico, presione con el dedo el ángulo interno del ojo afectado, en la parte cercana a la nariz. Ejercer la presión durante 1 minuto, manteniendo su ojo cerrado.

- Se debe conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C), y protegido de la luz en su correspondiente acondicionamiento secundario.

- El plazo máximo de conservación del colirio multidosis es de 30 días, sin embargo cada envase unidosis debe desecharse una vez utilizado.

La oclusión nasolagrimal y el cierre de los párpados durante 1 minutos evitará que el exceso de medicamento se salga en los conductos lagrimales y disminuirá considerablemente el riesgo de efectos sistémicos.

Además de proporcionarles a los sujetos estas instrucciones en forma escrita, también se les instruyó de forma oral. Serán los oftalmólogos los encargados de realizar una explicación verbal del modo de uso de los medicamentos intervinientes, asegurándose su comprensión.

#### **4.3.3.-Grupos de tratamientos previos y concomitantes.**

Cualquier tratamiento farmacológico administrado antes y durante el período de seguimiento se registró en el cuaderno de recogida de datos (CRD), siendo el investigador colaborador quien decide la continuidad del paciente en el estudio.

La medicación concomitante y su dosis, debe mantenerse estable.

Cualquier nuevo tratamiento que pueda interferir en la evaluación de los parámetros del estudio general no se permitió, así como los usos incontrolados de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que requieren una estrecha monitorización de sus niveles, como la digoxina, warfarina, acenocumarol, litio, etc.
- Más de 4 tratamientos concomitantes. En este caso, estos tratamientos deben haber sido pautados al menos 3 meses antes del inicio del estudio.

#### **4.3.4.-El cumplimiento del tratamiento.**

Se estima en un 28-59% el incumplimiento del tratamiento del glaucomatoso (105), debido en la mayoría de los casos por los siguientes motivos (17):

- Falta de instilación de gotas, así como una técnica ineficaz al administrárselas, como ya hemos comentado se evitara este punto con la entrega de la tarjeta de aplicación.
- Uso excesivo de gotas.
- La autoadministración de gotas que no han sido administradas.
- No respetar la hora de la administración de gotas o la administración de gotas equivocadas

Dado que los tratamientos se administraron por los pacientes en su casa, se realizó el control del cumplimiento al final del tratamiento, mediante inspección de la cantidad de solución en la botella.

Se pidió al paciente que tras la finalización del tratamiento procediera a la devolución del acondicionamiento primario. En el caso de envases multidosis se procedió a medida, bien por volumen o por pesada, estimando de esta forma el grado de adherencia del paciente al tratamiento. En el caso de envases unidosis se solicitará a los pacientes la devolución de dichos envases sobrantes, y se hará el recuento de los mismos, para estimar el grado de adherencia del paciente al tratamiento.

En ambos casos, se registró en el cuaderno de recogida de datos (CRD) la cantidad de vuelta, y se comprobó de este modo la adherencia al tratamiento.

#### **4.3.5.-Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento.**

Se llevó a cabo con un generador informático de números aleatorios (Epidat v.4.0), por una persona ajena a la unidad de investigación dando lugar a la llamada aleatorización ciega.

Tras la firma del consentimiento informado y del paso de los criterios de inclusión/exclusión, a cada individuo se le asignó un código de aleatorización que le hizo pertenecer a uno de los dos grupos experimentales (grupo A = medicamento objeto de investigación, grupo B: medicamento de referencia (Xalatan®).

Fue el promotor quien determinó la correspondencia entre A / B - Experimental / Control, aunque posteriormente fuera un ajeno quien hiciera la asignación a cada sujeto. Se elaboró un documento de aleatorización donde quedó reflejado el tipo de producto asignado a cada sujeto.

#### **4.3.6.-Cegamiento.**

Se trata de un estudio simple ciego, dado la imposibilidad de asemejar los acondicionamientos primarios de los dos medicamentos intervinientes.

Ambos fármacos fueron etiquetados para el presente estudio clínico, e identificados con un código de protocolo y el código del paciente.

El lugar del ensayo clínico tuvo que contar con personal de ensayos clínicos ciegos y no-ciegos. El personal cegado hizo todos los contactos con los pacientes y realizaron todos los exámenes clínicos relacionados con el estudio, mientras que el personal no cegado fue el responsables de la distribución de la medicación del ensayo clínico (visita 0), así como de la recogida de los envases una vez finalizado el estudio. A los pacientes y el personal no cegado se les advirtió el deber de no revelar la asignación de ensayo clínico al personal cegado. Los registros de ensayos clínicos que indican las asignaciones régimen de tratamiento no estaban disponibles para el citado personal.

El personal que analizó todos los datos también estuvo cegado en todo momento.

#### 4.4.- VARIABLES A ESTUDIO.

Los resultados de todas las variables citadas a continuación fueron estimadas por un evaluador externo, cegado en cuanto al tratamiento se refiere. Se anotaron en el correspondiente CRD, y se guardaron los datos origen de cada variable/paciente.

##### **4.4.1.-Variable principal de eficacia.**

###### 4.4.1.1.- Presión intraocular diurna.

El Parámetro principal de eficacia fue la PIO diurna, la cual se determinó a través de tonometría de aplanación con un tonómetro tipo Perkins.

Existen numerosos factores que pueden producir un error en la toma de la PIO, por ello se estandarizó entre todos los oftalmólogos participantes en el estudio, los siguientes criterios: calibración correcta del tonómetro, el método utilizado para la apertura palpebral, la cantidad y calidad de la película lagrimal, la cantidad de fluoresceína instilada.

La PIO se realizó en 4 ocasiones a lo largo del desarrollo de la parte experimental del presente estudio: en situación basal (día 1), en cada una de las visitas realizadas por el sujeto (días 7 y 14), así como al final de la fase experimental (día 28).

La PIO, en cada una de las visitas, se midió tres veces al día (08.00, 10.00, 16.00h) en cada ojo tratado, y la media de los valores se calculan en cada visita. La media de PIO al inicio del estudio se comparó con los valores medios después de 4 semanas de tratamiento (último día de observación y la media por paciente).

Acorde con el objetivo principal del presente EC, la no inferioridad en términos de eficacia, de Latanoprost 50 g/ml sin conservantes en comparación con Latanoprost conservado y comercializado (Xalatan®), la variable principal fue valorada por el mantenimiento dentro de cifras fisiológicas de la PIO promedio medida en la primera y última visita (valores basales y finales). Se realizó estudio comparativo entre las PIO obtenidas en la visita final de cada grupo, y se consideró las PIO obtenidas en la primera visita como covariables (ANCOVA).

Para valorar la evolución de la PIO a lo largo del estudio se realizó estudio comparativo entre los valores de PIO obtenidos en las cuatro visitas en ambos grupos a estudio (ANOVA para dos factores fijos).

#### **4.4.2.-Variables secundarias de seguridad.**

##### 4.4.2.1.-Agudeza visual

Se evaluó a través del logaritmo del mínimo ángulo de resolución (LogMAR).

El valor de la agudeza visual se calculó con los optotipos ETDRS (diseño logarítmico) contando el número de letras acertadas y calculando el valor de LogMAR:

$$\text{LogMAR}=(85 - \text{letras acertadas}) \times 0,02$$

Se determinó los días 1 (basal), 7, 14 y 28 del estudio, y se evaluó mediante las diferencias entre los valores basales y finales.

##### 4.4.2.2.-Oftalmoscopia directa.

Se llevó a cabo por el oftalmólogo, quien con la ayuda de un oftalmoscopio cuantificará la excavación papilar del sujeto a ensayo mediante oftalmoscopia directa.

Para la protocolización de la técnica:

- el paciente estará sentado mirando al frente y hacia arriba (inclinación 45<sup>o</sup>), en una sala con iluminación disminuida.

- se aplicó un midriático para la dilatación de la pupila.

- en el oftalmoscopio se utilizarán lentes en función de la ametropía del paciente.

-Se realizó los días 1 (basal), 7, 14 y 28 del estudio, y se evaluó mediante las diferencias entre los valores basales y finales.

#### 4.4.2.3.- Malestar ocular tras aplicación del colirio.

Los sujetos fueron encuestados sobre la existencia de malestar ocular (si/no) secundaria al tratamiento los días 1 (basal), 7, 14 y 28 del estudio.

#### 4.4.2.4.- Medición de la tensión arterial:

Se realiza con el fin de prevenir una posible crisis hipertensiva como efecto secundario de los medicamentos intervinientes. La medición se llevó a cabo los días 1 (basal), 7, 14 y 28 del estudio. Anotándose en los correspondientes cuadernos de recogida de datos. En caso de crisis hipertensiva será el investigador quién valorará su continuidad en el estudio.

#### 4.4.2.5.- Registro de acontecimientos adversos:

Las reacciones adversas (RAMs) fueron denominadas acontecimientos adversos para evitar juicios de valor prematuros de los fármacos en investigación.

Como criterio de imputabilidad se siguió la clasificación de Karch y Lasagna, en la que se definen las siguientes categorías: Altamente probable, probable, posible, condicional, y no relacionada.

Fue considerado Acontecimiento Adverso (AA), estuviera o no relacionado con el tratamiento, a:

- cualquier signo o síntoma desfavorable no intencionado.
- una nueva enfermedad o el deterioro de una enfermedad preexistente.
- una alteración clínicamente relevante en los valores analíticos (hematológico, bioquímico, hormonal) o en las pruebas complementarias (ECG, Rayos X).

En el protocolo del estudio se estableció que los acontecimientos adversos observados durante la realización del estudio clínico, bien sea recogidos por el investigador o bien referidos por el propio sujeto, debían ser registrados en el formulario de descripción de acontecimientos adversos (Anexo 3). Este formulario se encuentra en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) de cada participante en el estudio.

Dichos registros contienen información sobre la naturaleza, la gravedad, la fecha de inicio y la duración del acontecimiento adverso acaecido, las acciones llevadas a cabo para revertirlos y la probabilidad de que estos efectos adversos guarden relación con el tratamiento del ensayo. Además, podría incluirse cualquier otra información que se considere oportuna.

#### 4.4.2.6.- Resultados analíticos.

Se realizó un análisis de bioquímica sanguínea donde se determinaron los valores de las enzimas GOT, GPT, GGT, LDH y de bilirrubina para la valoración de la función hepática, y biomoléculas tales como urea y creatinina para la valoración de la función renal. Así mismo, se realizó un hemograma para la valoración de la serie roja, blanca y plaquetas. Estos parámetros analíticos se determinaron al comienzo y al final del estudio (día 1 y 28). Dichas analíticas se realizaron tras un ayuno mínimo de 10 horas en las que el participante solo podía beber agua.

#### 4.5.-DESARROLLO DEL ESTUDIO.

##### 4.5.1.-Fase de selección (Visita de selección)

Conforme a las normas de buena práctica clínica y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, a los posibles futuros sujetos ensayo se les proporcionó una explicación verbal del estudio en el que se les proponía participar. También se les facilitó una “Hoja de información al paciente” (Anexo 1), conteniendo toda la información relevante sobre el estudio (derechos de los pacientes, las visitas de seguimiento, etc.). Como información adicional se les advirtió de la prohibición de tomar otros fármacos o drogas sin el consentimiento del investigador.

Una vez que el sujeto hubo entendido toda la información, y realizado todas las preguntas que le hubieran surgido, procedieron a la firma y fecha del consentimiento informado (Anexo 2) para poder ser incluidos en el estudio. Los sujetos a estudio también recibieron copia del consentimiento informado.

Los sujetos incluidos en el estudio, antes de llevar a cabo la fase experimental, fueron examinados y entrevistados con el fin de recoger los datos que se relacionan a continuación, los cuales fueron incluidos en el CRD de cada paciente:

- Datos personales y sociodemográficos.
  - Historia médica: en la historia de los pacientes se registraron sus datos personales, así como la historia clínica general y ocular de cada paciente.
  - Anamnesis: Se realizó una anamnesis completa y detallada, que dividimos en dos partes. En la primera parte, anamnesis general, insistimos en la existencia de alergias medicamentosas y enfermedades previas, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias, enfermedades cardiovasculares y otros problemas sistémicos, así como de antecedentes quirúrgicos generales de los pacientes. Por último, se recogió información sobre los tratamientos médicos que estaban siguiendo los enfermos en el momento de su inclusión en el estudio. En una segunda parte, anamnesis oftalmológica, se indagó en todos los problemas oftalmológicos que pudieran presentar o haber presentado los pacientes así como sus antecedentes quirúrgicos oftalmológicos. En esta segunda parte se hizo un subapartado que fue denominado anamnesis centrada en glaucoma, donde se recabó información acerca del inicio de la enfermedad, ¿Cuándo fue diagnosticado? ¿De qué fue diagnosticado? ¿Qué fármacos había usado con anterioridad? ¿Intolerancia a alguno de los fármacos?, y un apartado donde se le preguntaba al paciente acerca de los antecedentes familiares de glaucoma.
  - Por criterios de seguridad se realizó un análisis de sangre de los siguientes parámetros bioquímicos: hemograma, creatinina, transaminasas, en la primera u última visita
  - También por criterio de seguridad, a las mujeres se les proporcionó un test de embarazo en orina, el cual realizaron conforme instrucciones de uso.
  - Revisión del cumplimiento de todos y cada uno de los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
- Tras la fase de selección, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos a estudio.

#### 4.5.2.-Fase Experimental

La fase experimental consistió en las siguientes visitas, las cuales quedan esquematizadas en la tabla 8 del presente apartado.

##### Visita 0. Día 1

- Aleatorización de los sujetos ensayos, quedando asignado cada uno de ellos a uno de los dos brazos a estudio.
- Determinación de PIO, agudeza visual log MAR, oftalmoscopia y malestar ocular.
- Extracción de sangre para la determinación de las variables sanguíneas de seguridad.
- Suministro del producto en estudio conforme aleatorización y entrega de las recomendaciones de uso.

##### Día 7 ± 1

- Determinación de PIO, agudeza visual log MAR, oftalmoscopia y malestar ocular
- Registro y evaluación de la posible medicación concomitante.
- Registro y evaluación de los posibles acontecimientos adversos.

##### Día 14 ± 2

- Determinación de PIO, agudeza visual log MAR, oftalmoscopia y malestar ocular
- Registro y evaluación de la posible medicación concomitante.
- Registro y evaluación de los posibles acontecimientos adversos.

##### Visita final. Día 28 ± 2

- Determinación de PIO, agudeza visual log MAR, oftalmoscopia y malestar ocular.
- Recogida y registro de la medida de volumen restante o bien del número de acondicionamientos primarios, en el caso de envases unidos, devueltos por parte de los pacientes.
- Evaluación de la adherencia del paciente al tratamiento.

- Registro y evaluación de la posible medicación concomitante.
- Registro y evaluación de los posibles acontecimientos adversos.
- Extracción de sangre para la determinación de las variables sanguíneas de seguridad.

**Tabla 8.** Cronograma de las visitas señaladas.

	Visita de selección	Basal	Visitas de seguimiento		Visita final
Visitas clínicas	VS	V0	V1	V2	V3
Día antes y después de la base	-7 a -1	1 ± 0	7 ± 1	14 ± 2	28 ± 2
Firma del consentimiento informado.	X				
Datos personales e historia médica	X				
Criterios inclusión/exclusión	X				
Medición de tensión arterial	X	X	X	X	X
Test embarazo en orina.	X				
Aleatorización		X			
Entrega medicación		X			
Extracción sanguínea		X			X
Determinación de PIO		X	X	X	X
Determinación de Log Mar		X	X	X	X
Oftalmoscopia		X	X	X	X
Malestar Ocular		X	X	X	X
Medicación concomitante	X	X	X	X	X
Acontecimientos adversos			X	X	X
Recogida de acondicionamientos primarios					X

#### 4.6.-ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE DATOS.

Todo el estudio se realizó conforme a las Normas de buena práctica clínica (NBPC).

Para garantizar la calidad de los datos se utilizó un CRD estandarizado donde se agruparon todos los datos de los sujetos a estudio. Fue cumplimentado por cada uno de los investigadores colaboradores conforme a las NBPC.

La base de datos con los valores de las distintas variables fue validada mediante controles internos de consistencia. Los valores se corrigieron hasta su completa validación.

Posteriormente los datos fueron compilados en una base de datos SPSS v.21.0 mediante un proceso estandarizado de creación de bases de datos que facilitó el acceso a los datos para que estos pudieran ser comprobados de manera continua en cualquier fase del proceso de recogida, inserción o tratamiento de los mismos. Esta base de datos fue equipada con un sistema de doble entrada y filtros que previenen y detectan cualquier tipo de inconsistencia o error en la misma.

#### 4.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

##### 4.7.1.-Cálculo del tamaño muestral.

La variable principal del estudio es la presión intraocular diurna.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la no inferioridad de Latanoprost sin conservante frente a Xalatan® en el control de la PIO, para lo cual se compararon las medias de las PIO finales tras 28 días de tratamiento.

El margen de no inferioridad que se estableció fue de 1,5 mm Hg.

El nivel de significación se estableció en 2,5% y la potencia en el 80%.

Suponiendo una desviación estándar de la PIO de 3,3 mm de Hg se requiere una muestra de 67 pacientes evaluables por grupo de tratamiento.

Dado que el análisis primario se basa en la población por protocolo se supone una tasa de deserción del 10%. Por lo tanto, el tamaño muestral final para cada uno de los grupos será de 75 sujetos. El tamaño total será de 150 sujetos.

#### 4.7.2.-Pruebas estadísticas.

El análisis de los datos se inició con la caracterización de los pacientes incluidos. Esta caracterización incluyó información relacionada con las variables demográficas y los valores iniciales de los parámetros estudiados. Se evaluó la comparabilidad de los grupos antes del inicio del análisis. Posteriormente se ajustaron dentro del modelo estadístico.

La variable principal de eficacia fue la media en el mantenimiento dentro de cifras fisiológicas de la PIO diurna desde la visita basal hasta la final. El modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) se utilizó para analizar el cambio medio en la PIO diurna, con la medición de la PIO basal como covariable, y el tratamiento como factor. Se calculó la diferencia de tratamiento y un intervalo de confianza del 95%. Se estableció la premisa de que Latanoprost sin conservantes se consideraría que es no inferior a Xalatan<sup>®</sup>, si el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la diferencia es menor de 1,5 mm de Hg.

La evolución de la PIO se comparó entre los dos grupos con ANOVA para medidas repetidas con dos factores: factor intrasujeto (tiempo: días 1, 7, 14 y 28) y el factor intersujetos (producto experimental: Latanoprost y Xalatan<sup>®</sup>). La comparación por incluso se llevó a cabo por medio de la prueba de Bonferroni.

Los datos se analizaron por medio de la comparación de todos los parámetros al comienzo de la fase experimental (Visita 0), en las visitas intermedias (Visitas 1 y 2) y al final de la fase experimental (visita final). Se realizó un cálculo de la variación de las medias en diferentes momentos.

Las diferencias entre tratamientos fueron aceptadas para un nivel de significación menor del 5%.

Con el fin de asegurar la validez de los resultados, el análisis de datos se llevó a cabo utilizando el programa SPSS v.21.0 para Windows.

## **5.- RESULTADOS**

---



## 5.-RESULTADOS.

### 5.1.-INICIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y LA FECHA DE FINALIZACIÓN.

Los primeros sujetos fueron reclutados el 13 de diciembre de 2011.

El último reclutado fue inscrito el 26 de Abril del 2013, y el final del seguimiento fue el 4 de junio del 2013.

### 5.2.-DIAGRAMA DE FLUJO.

El diagrama de flujo para mostrar la disposición y el tratamiento de los sujetos a lo largo del estudio queda reflejado en siguiente figura (figura 15).

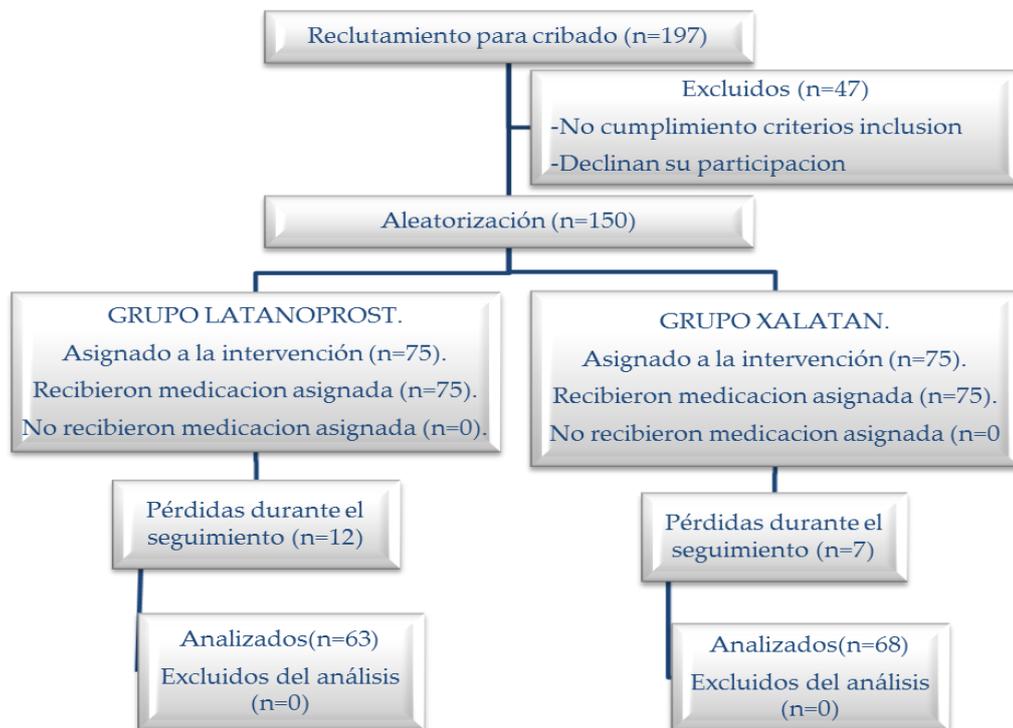


Figura 15. Diagrama de flujo de los sujetos a estudio

Como muestra el diagrama de flujo (figura 15), 197 sujetos fueron seleccionados inicialmente para participar en el ensayo clínico. De ellos, solo 150 pacientes fueron elegibles, 47 sujetos fueron excluidos bien porque no cumplían con los criterios de participación, bien porque declinaron su participación.

Los 150 sujetos seleccionados fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 75 sujetos por grupo: grupo Latanoprost y grupo Xalatan<sup>®</sup>.

La experimentación se realizó en ambos ojos, con la excepción de 7 individuos. En estos 7 sujetos la experimentación se llevó a cabo, en tres de ellos, en el ojo derecho (dos del grupo de Latanoprost y uno del grupo de Xalatan<sup>®</sup>) y, en cuatro de ellos, en el ojo izquierdo (uno del grupo de Latanoprost y tres del grupo Xalatan<sup>®</sup>). Por lo tanto, en el cómputo global tendremos, 146 ojos derechos y 147 ojos izquierdos que fueron analizados en un total de 150 sujetos (Tabla 9).

**Tabla 9.** Número de ojos tratados y analizados.

Sujetos tratados de ambos ojos		Sujetos tratados en ojo derecho		Sujetos tratados en ojo izquierdo	
143	Latanoprost: 72 Xalatan <sup>®</sup> : 71	3	Latanoprost: 2 Xalatan <sup>®</sup> : 1	4	Latanoprost: 1 Xalatan <sup>®</sup> : 3
Total		146		147	

Durante el periodo de seguimiento tuvimos 12 pérdidas (8%) en el grupo de Latanoprost, y 7 pérdidas (4,6%) en el grupo Xalatan<sup>®</sup>. De estos 19 sujetos perdidos (12,6%), sólo dos abandonaron a causa de molestias secundarias debido al tratamiento (sujeto código 7 del grupo Xalatan<sup>®</sup>, y sujeto código 52 del grupo de Latanoprost). El resto de ellos renunció por motivos personales (Tabla 10).

**Tabla 10.** Pérdidas post-aleatorización debidas a malestar ocular secundario a tratamiento.

Pérdidas post-aleatorización por malestar ocular		
Tratamiento	Latanoprost	Xalatan®
Número total de Abandonos	12	7
Abandonos por malestar ocular	1	1

Entre los individuos que abandonan el estudio, la última visita que se llevó a cabo antes de abandonar fue:

- Visita de Selección: 7 pacientes (4,6%).
- Visita 0 (Día 1): 8 pacientes (5,3%).
- Visita 1 (día 7): 3 personas (2%).
- Visita 2 (día 14): 1 sujeto (0,6%).

Los 150 sujetos tratados en el estudio fueron reclutados entre 11 hospitales diferentes, tal y como se muestra en la siguiente tabla (tabla 11).

**Tabla 11.** Distribución de sujetos en diferentes hospitales.

HOSPITAL	Frecuencia	Porcentaje
Hospital Infanta Elena	10	6,7
Hospital de Torreveja	7	4,7
Hospital del Vinalopó	33	22,0
Hospital General de Vic	3	2,0
Hospital Universitario Puerta del Mar	3	2,0
Complejo Hospitalario Carlos Haya	8	5,3
Hospital de Torrecárdenas	3	2,0
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	42	28,0
Hospital Universitario Virgen de Macarena	24	16,0
Instituto Catalán de la Retina	4	2,7
Hospital de la Paz	13	8,7
Total	150	100,0

### 5.3.-DEMOGRAFÍA DE LOS SUJETOS.

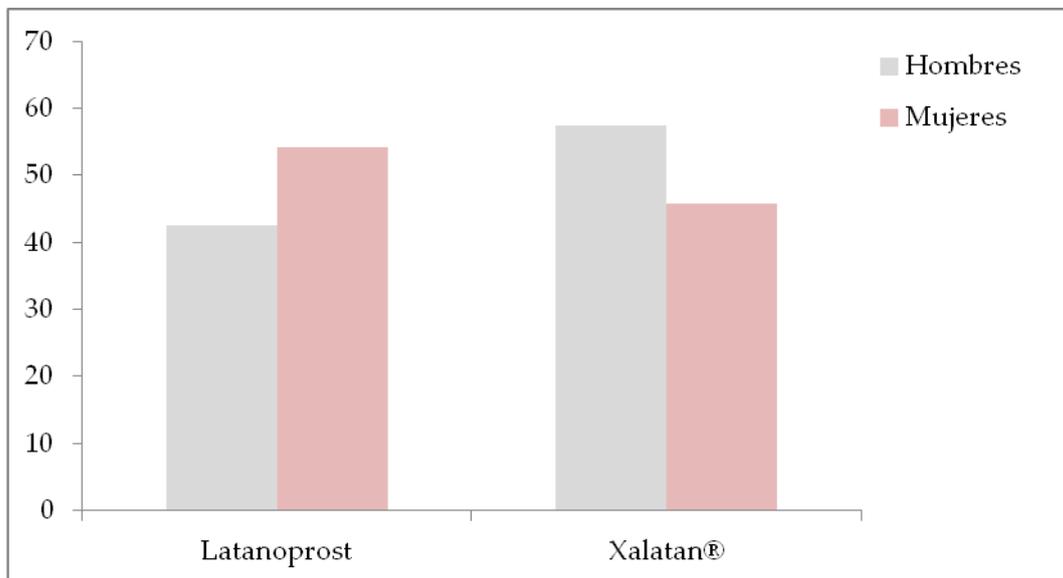
De todos los sujetos reclutados existe un leve predominio de mujeres (64%) frente a hombres (tabla 12 y figura 16), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (grupos homogéneos).

La edad media de todos los sujetos fue de  $66,1 \pm 11,5$  años. Por grupos, la edad media de los sujetos del grupo de Latanoprost fue  $66,1 \pm 12,1$  años, y la edad media de los sujetos del grupo de Xalatan<sup>®</sup> fue  $66,3 \pm 11,1$  años (tabla 13). La distribución por edad de los sujetos en los dos grupos se muestra en la figura 17.

Otros datos, como el hábito tabáquico o las variables antropométricas se detallan en la figura 18 y en las tablas 14 y 15 respectivamente.

**Tabla 12.** Distribución de los sujetos según el sexo y el tipo de producto consumido.

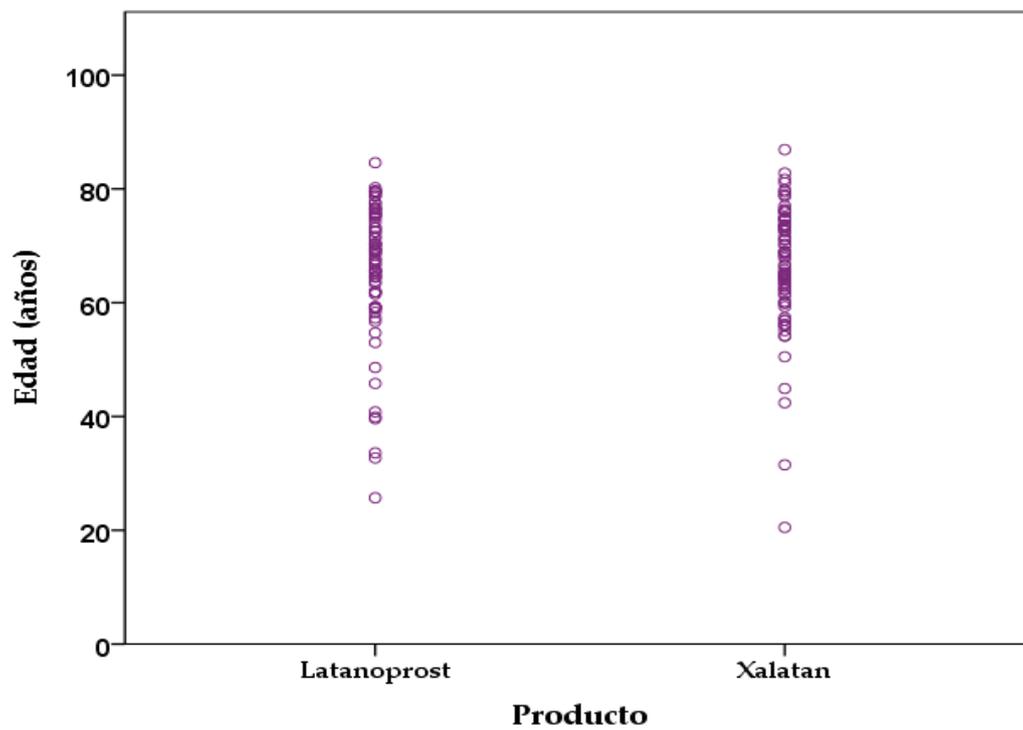
		Sexo		Total	
		Hombres	Mujeres		
Producto	Latanoprost	Número	23	52	75
		% por producto	30,7%	69,3%	100,0%
		% por sexo	42,6%	54,2%	50,0%
	Xalatan®	Número	31	44	75
		% por producto	41,3%	58,7%	100,0%
		% por sexo	57,4%	45,8%	50,0%
Total	Número	54	96	150	
	% por producto	36,0%	64,0%	100,0%	
	% por sexo	100,0%	100,0%	100,0%	



**Figura 16.** Distribución de los sujetos según el sexo y el tipo de producto consumido.

**Tabla 13.** Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de la edad (años) de los sujetos al comienzo del estudio en cada grupo.

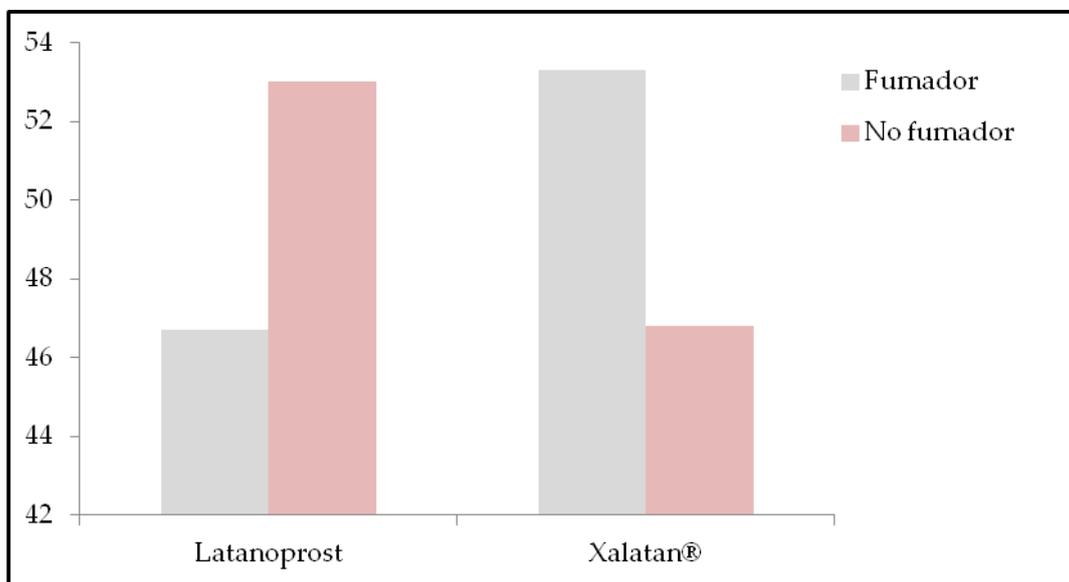
Producto	Media	Desviación estándar	N
Latanoprost	66,06	12,11	75
Xalatan®	66,27	11,07	75
Total	66,16	11,56	150



**Figura 17.** Edad (años) de cada sujeto reclutado en cada grupo de tratamiento.

**Tabla 14.** Distribución de los sujetos fumadores de cigarrillos de acuerdo con el tipo de producto consumido.

		FUMADOR		Total	
		SI	NO		
Producto	Latanoprost	Cantidad	7	59	66
		% dentro del producto	10,6%	89,4%	100,0%
		% por fumadores	46,7%	53,2%	52,4%
Producto	Xalatan®	Cantidad	8	52	60
		% dentro del producto	13,3%	86,7%	100,0%
		% por fumadores	53,3%	46,8%	47,6%
Total		Cantidad	15	111	126
		% dentro del producto	11,9%	88,1%	100,0%
		% por fumadores	100%	100%	100%



**Figura 18.** Distribución de los sujetos fumadores de cigarrillos de acuerdo con el tipo de producto consumido.

**Tabla 15.** Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de las variables antropométricas peso (Kg), altura (m), índice de masa corporal (IMC Kg/m<sup>2</sup>) de los sujetos al comienzo del estudio.

Producto		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
Latanoprost	Media	68,5	1,61	26,2
	Desviación típica	11,8	,09	4,1
	N	62	62	61
Xalatan®	Media	70,4	1,63	26,5
	Desviación típica	11,7	,09	3,5
	N	49	49	49
Total	Media	69,4	1,62	26,3
	Desviación típica	11,7	,09	3,9
	N	111	111	110

#### 5.4.-CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DEL ENSAYO EN LA FASE EXPERIMENTAL.

Los sujetos participantes debían realizar cuatro visitas una vez habían sido seleccionados, visita basal, día 7, día 14 y día 28. El marco de tiempo establecido para cada una de las visitas fue:

- Visita de selección: de -7 a -1.
- Visita Basal: 0.
- Visita 1: día 7  $\pm$  1 día.
- Visita 2: día 14  $\pm$ 2 días.
- Visita 3: día 28  $\pm$ 2 días.

Todos los sujetos a estudio realizaron las visitas en el día señalado para tal fin, acogiéndose al marco temporal en las visitas 1, 2 y 3 los casos que exponemos a continuación (tabla 16) . Ningún sujeto produjo una desviación de protocolo a excepción del que llevo a cabo la última visita el día +8.

- Visita 1: 9 personas (6 sujetos con un día -1, 3 sujetos con un día +1).
- Visita 2: 12 sujetos (2 sujetos con un día +1, 10 sujetos con un día -1).

- Visita 3: 16 sujetos (2 sujetos con un día -2, 12 sujetos con un día -1, 1 sujeto con un día +1, y 1 sujeto con un día +8).

**Tabla 16.** Visitas dentro de la ventana temporal y número de sujetos.

Nº Visita	Día experimental	Ventana temporal	Nº de sujetos	Total Nº de sujetos/día
1	7	-1	6	9
		+1	3	
2	14	-2	0	12
		-1	10	
		+1	2	
3	28	+2	0	16
		-2	2	
		-1	12	
		+1	1	
		+2	0	
		+8*	1*	

\* Sujeto causa de desviación de protocolo.

## 5.5.-ANÁLISIS DE LAS VARIABLES A ESTUDIO.

### 5.5.1.-Análisis de eficacia.

#### 5.5.1.1.-Presión intraocular.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la eficacia de Latanoprost sin conservantes en el mantenimiento, dentro de cifras fisiológicas, de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

Para demostrar el citado objetivo se recurrió a un estudio de no inferioridad dado que un estudio de superioridad frente a placebo no sería éticamente viable. De este modo se comparará la eficacia de nuestro producto en investigación frente a Xalatan<sup>®</sup>, para demostrar la no inferioridad en términos de eficacia de nuestro producto en investigación.

Por lo expuesto, para evaluar la variable principal en nuestro estudio clínico consideraremos la no inferioridad de Latanoprost sin conservantes en comparación con Latanoprost conservado (Xalatan<sup>®</sup>), apreciada por medio del mantenimiento dentro de cifras fisiológicas de la PIO media, medida entre la primera y la última visita.

La presión intraocular de los sujetos en la visita de selección fue de  $16,8 \pm 2,8$  mm de Hg para el ojo izquierdo y de  $16,8 \pm 2,9$  mm de Hg para el ojo derecho, tal y como se muestra en la tabla 17.

**Tabla 17.** Estadística descriptiva (media y desviación estándar) de las presiones intraoculares (mm Hg) de los sujetos en la visita de selección.

Producto	Medidas estadísticas	PIO en ojo izquierdo (mm Hg)	PIO en ojo derecho (mm Hg)
Latanoprost	Media	16,496	16,677
	Desviación típica	2,593	2,625
	N	71	72
Xalatan <sup>®</sup>	Media	17,060	16,963
	Desviación típica	3,082	3,122
	N	70	68
Total	Media	16,776	16,816
	Desviación típica	2,8508	2,8707
	N	141	140

El análisis de la covarianza (ANCOVA) se ha utilizado para analizar las diferencias entre las PIO finales con la medida de la PIO basal como covariable y el tratamiento como factor. Se calculó la diferencia del tratamiento y un intervalo de confianza del 95%. Se partió de la siguiente premisa: Latanoprost sin

conservantes será considerado no inferior a Xalatan® si el límite superior del intervalo de confianza para el 95% de la diferencia es inferior a 1,5 mm de Hg.

Los intervalos de confianza para la diferencia entre la presión intraocular medida después de 28 días de tratamiento con Latanoprost frente Xalatan® (PIO Latanoprost – PIO Xalatan®), calculado para cada ojo, son:

- Ojo izquierdo: (-0,676, 0,697).
- Ojo derecho: (-0,918, 0,747).

El límite superior del intervalo es menor que 1,5 para los dos ojos, por lo que consideramos que la eficacia de Latanoprost sin conservante en el mantenimiento de la presión intraocular en pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto no es menor que la eficacia de Xalatan® (Tablas 18 y 19).

**Tabla 18.** Intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre la presión intraocular del ojo izquierdo medido después de 28 días de tratamiento con Latanoprost frente Xalatan® (covariable: presión intraocular inicial).

<b>Intervalo de confianza.</b>						
<b>Variable dependiente: PIO día 28 ojo izquierdo</b>						
(I) Producto	(J) Producto	Diferencia entre medias (I-J)	Error estándar	Significación	95% IC para la diferencia	
					Límite inf.	Límite sup.
Latanoprost	Xalatan®	,010	,347	,976	-,676	,697
Xalatan®	Latanoprost	-,010	,347	,976	-,697	,676

Basado en las medias marginales estimadas.

**Tabla 19.** Intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre la presión intraocular del ojo derecho medido después de 28 días de tratamiento con Latanoprost frente Xalatan<sup>®</sup> (covariable: presión intraocular inicial).

<b>Intervalo de confianza.</b>						
<b>Variable dependiente: PIO día 28 ojo derecho</b>						
(I) Producto	(J) Producto	Diferencia		Significación (*)	95% IC para la diferencia(*)	
		entre medias (I-J)	Error estándar		Límite inf.	Límite sup.
Latanoprost	Xalatan <sup>®</sup>	-,086	,420	,839	-,918	,747
Xalatan <sup>®</sup>	Latanoprost	,086	,420	,839	-,747	,918

Basado en las medias marginales estimadas.

Para comparar la evolución de la presión intraocular durante los 28 días de seguimiento entre los dos grupos, se realizó una ANOVA de medidas repetidas con dos factores: factores intrasujeto (variable tiempo) e intersujetos (variable tratamiento).

La media de las presiones intraoculares en cada día en la que se midió esta variable y para cada grupo se muestra en las tablas 20 y 21.

**Tabla 20.** Estadística descriptiva (media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%) de la presión intraocular (mm Hg) en ojo izquierdo, en cada instante y en cada grupo de estudio.

<b>Medida de Presión intraocular en el ojo izquierdo</b>					
Producto	Tiempo	Media	Desviación estándar	95% Intervalo de confianza	
				Límite inferior	Límite superior
Latanoprost	Día 1	16,61	2,42	15,90	17,32
	Día 7	16,14	2,34	15,49	16,80
	Día 14	16,23	2,55	15,55	16,91
	Día 28	16,23	2,35	15,61	16,85
Xalatan®	Día 1	17,07	3,15	16,39	17,76
	Día 7	16,42	2,86	15,78	17,06
	Día 14	16,52	2,82	15,87	17,18
	Día 28	16,54	2,58	15,93	17,14

**Tabla 21.** Estadística descriptiva (media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%) de la presión intraocular (mm Hg) en ojo derecho, en cada instante y en cada grupo de estudio.

<b>Medida de Presión intraocular en el ojo derecho.</b>					
Producto	Tiempo	Media	Desviación estándar	95% Intervalo de confianza	
				Límite inferior	Límite superior
Latanoprost	Día 1	16,67	2,47	15,95	17,39
	Día 7	15,95	2,56	15,18	16,72
	Día 14	16,44	2,40	15,70	17,18
	Día 28	16,14	2,42	15,45	16,82
Xalatan®	Día 1	16,96	3,20	16,25	17,67
	Día 7	16,60	3,47	15,84	17,35
	Día 14	16,79	3,37	16,07	17,52
	Día 28	16,43	3,01	15,75	17,10

En el presente estudio dos tipos de resultados se obtienen por medio de la utilización de este tipo de prueba estadística:

- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento (Xalatan<sup>®</sup> y Latanoprost sin conservante): Para demostrar la homogeneidad de la muestra, para cada una de las variables a estudio, se ha realizado una comparación del valor de la variable en el estado basal para cada uno de los grupos.
- Evolución temporal de la variable: evolución en el tiempo de las variables teniendo en cuenta la muestra en su conjunto (grupo Xalatan<sup>®</sup> + grupo Latanoprost).
- Comparación entre los grupos: comparación de la evolución de las variables entre los dos grupos (Xalatan<sup>®</sup> y Latanoprost sin conservantes).

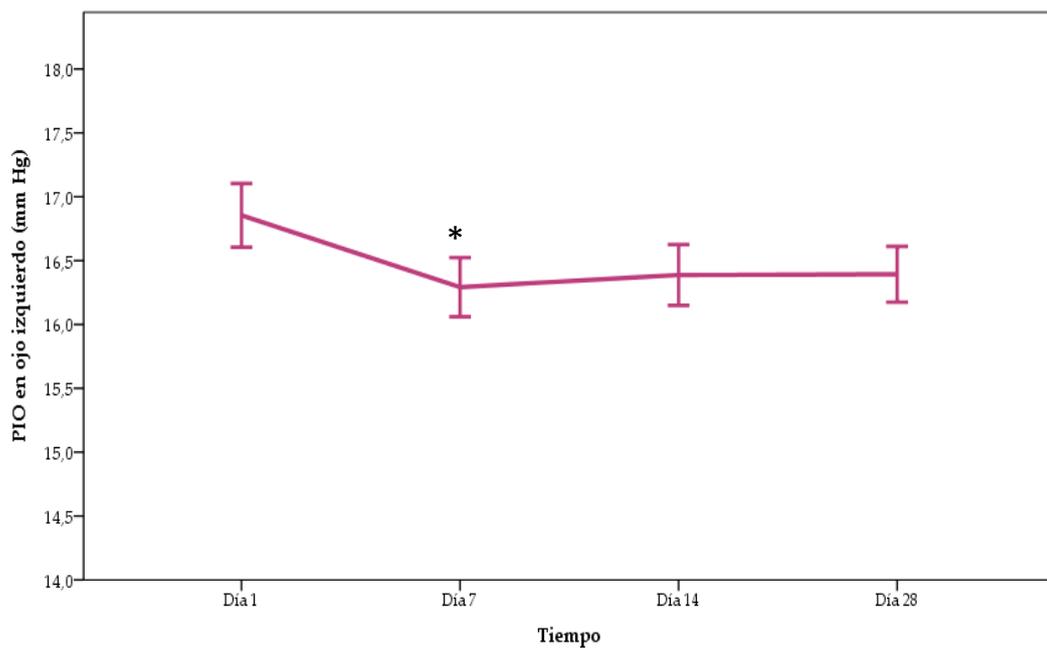
#### 5.5.1.1.1.-Resultados PIO para ojo izquierdo.

La PIO de ojo izquierdo el primer día de estudio fue de  $16,61 \pm 2,42$  mm Hg para aquellos sujetos sometidos a tratamiento con Latanoprost libre de conservantes, y de  $17,078 \pm 3,15$  mm Hg para aquellos sujetos en tratamiento con Xalatan<sup>®</sup>. Tras la instilación durante 28 días de Latanoprost sin conservante se obtiene una PIO de  $16,237 \pm 2,35$  mm Hg. Y tras la instilación de Xalatan<sup>®</sup>, durante 28 días, se obtiene una PIO de  $16,540 \pm 2,58$  mm Hg.

Los resultados para el estudio de la evolución de la presión intraocular del ojo izquierdo son:

- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento: no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,357$ ) entre ambos grupos en los valores de la PIO del ojo izquierdo en el estado basal por tanto atendiendo a esta variable, los grupos son homogéneos al inicio del estudio.
- Evolución temporal de la variable (Figura 19): Existen diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable ( $p < 0,014$ ). Existen modificaciones con respecto a la condición basal en la evolución de la presente variable (día 7 con respecto a basal  $p < 0,035$ ; día 14 con respecto a basal  $p=0,125$ ; día 28 con respecto a basal  $p=0,161$ ), es decir, la presión intraocular del ojo izquierdo disminuye durante los 7 primeros días de tratamiento y se mantiene en

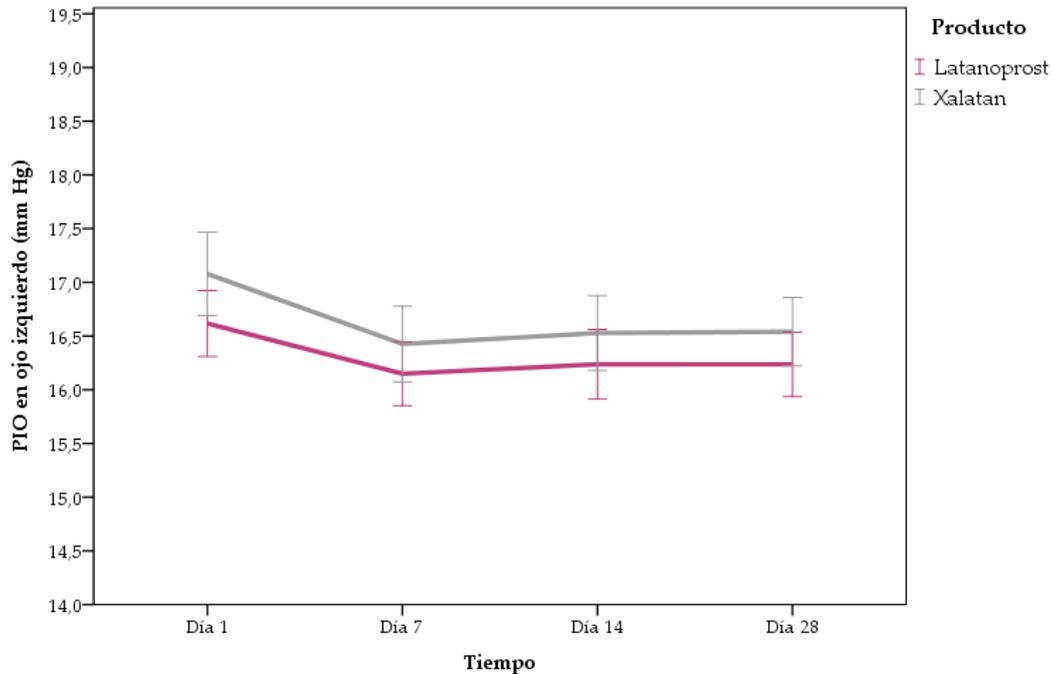
esas cifras hasta el final del estudio. Este resultado se obtiene al considerar toda la muestra de forma conjunta.



**Figura 19.** Evolución de la media de la presión intraocular del ojo izquierdo en cada instante teniendo en cuenta globalmente la muestra completa. Diferencia significativa respecto a la vista basal marcada como \* $p < 0,05$ .

Las barras de error +/- 1 ET.

- Comparación de la evolución de la variable entre cada uno de los grupos a estudio (Figura 20): no existen diferencias significativas en la evolución de la presión intraocular del ojo izquierdo entre los dos grupos, es decir, ambos tratamientos presentan la misma evolución en esta variable.



**Figura 20.** Evolución de la media de la presión intraocular del ojo izquierdo en cada instante y para cada producto.

Las barras de error +/- 1 hora.

#### 5.5.1.1.2.-Resultados PIO para ojo derecho.

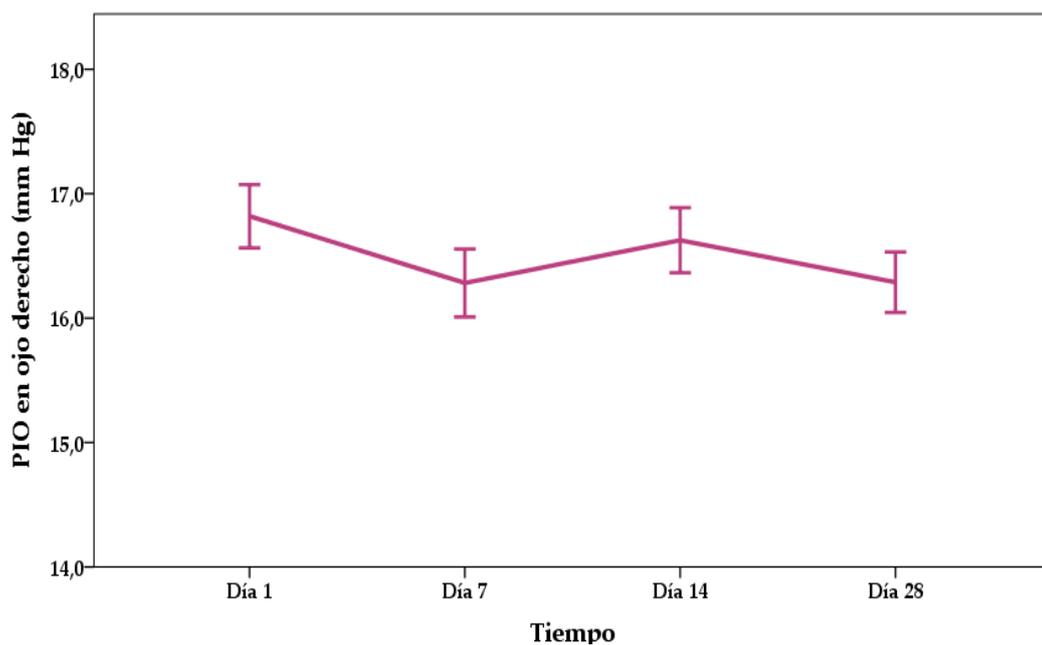
La PIO de ojo derecho el primer día de estudio, fue, de  $16,67 \pm 2,47$  mm Hg para aquellos sujetos sometidos a tratamiento con Latanoprost libre de conservantes, y de  $16,96 \pm 3,20$  mm Hg para aquellos sujetos en tratamiento con Xalatan<sup>®</sup>. Tras la instilación durante 28 días de Latanoprost sin conservante se obtiene una PIO de  $16,14 \pm 2,42$  mm de Hg. Tras la instilación de Xalatan<sup>®</sup>, durante 28 días, se obtiene una PIO de  $16,43 \pm 3,01$  mm de Hg.

Los resultados para el estudio de la evolución de la presión intraocular del ojo derecho son:

- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento: no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,575$ ) entre ambos grupos

en los valores de la PIO del ojo derecho en el estado basal por tanto, atendiendo a esta variable, los grupos son homogéneos al inicio del estudio.

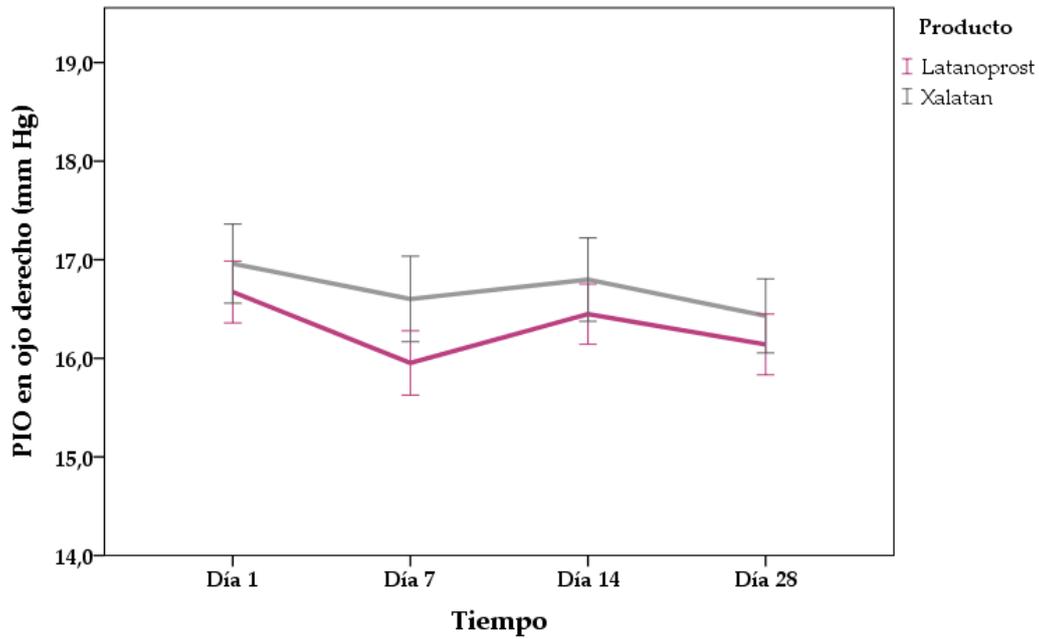
- Evolución temporal de la variable (Figura 21): existen diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable ( $p < 0,027$ ). Este resultado se obtiene al considerar toda la muestra de forma conjunta.



**Figura 21.** Evolución de la media de la presión intraocular del ojo derecho en cada instante teniendo en cuenta globalmente la muestra completa.

Las barras de error +/- 1 ET

- Comparación de la evolución de la variable a estudiar entre cada uno de los grupos a estudio (Figura 22): no existen diferencias significativas en la evolución de la presión intraocular del ojo derecho al comparar los dos grupos, es decir, ambos tratamientos presentan la misma evolución en esta variable.



**Figura 22.** Evolución de la media de la presión intraocular del ojo derecho en cada instante y para cada producto.  
Barras de error +/- 1 ET

En resumen, durante los 28 días de tratamiento, la eficacia de Latanoprost sin conservantes en el mantenimiento, dentro de cifras fisiológicas, de la presión intraocular en el glaucoma primario de ángulo abierto, no es menor que la de su homólogo conservado (Xalatan®).

La presión intraocular de ambos ojos disminuye durante los 28 días de seguimiento. La evolución de esta variable en ambos grupos es similar.

### 5.5.2.-Análisis de seguridad.

#### 5.5.2.1.-La agudeza visual

Para comparar la evolución de la agudeza visual durante los 28 días de seguimiento entre los dos grupos se ha realizado ANOVA de medidas repetidas con dos factores a estudio: un factor intrasujeto (tiempo) y un factor intersujeto (tratamiento).

La media de agudeza visual para cada día en el que se midió esta variable y para cada grupo se muestra en las tablas 22 y 23.

**Tabla 22.** Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la agudeza visual del ojo izquierdo (logMAR) en cada instante y en cada grupo de estudio.

Medidas de agudeza visual en el ojo izquierdo					
Producto	Tiempo	Media	Desviación estándar	95% Intervalo de confianza	
				Límite inferior	Límite superior
Latanoprost	Día 1	,095	,140	,061	,129
	Día 7	,101	,137	,067	,134
	Día 14	,102	,137	,068	,136
	Día 28	,099	,138	,066	,133
Xalatan®	Día 1	,085	,124	,053	,117
	Día 7	,092	,124	,061	,124
	Día 14	,088	,125	,056	,120
	Día 28	,080	,120	,049	,112

**Tabla 23.** Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la agudeza visual del ojo derecho (logMAR) en cada instante y en cada grupo de estudio.

Medida: Agudeza visual en el ojo derecho					
Producto	Tiempo	Media	Desviación estándar	Desviación estándar	
				Límite inferior	Límite superior
Latanoprost	Día 1	,084	,110	,053	,114
	Día 7	,083	,114	,053	,114
	Día 14	,079	,115	,048	,109
	Día 28	,074	,119	,043	,106
Xalatan®	Día 1	,080	,126	,051	,109
	Día 7	,086	,122	,057	,115
	Día 14	,086	,122	,057	,115
	Día 28	,080	,125	,050	,109

#### 5.5.2.1.1.-Resultados agudeza visual para ojo izquierdo.

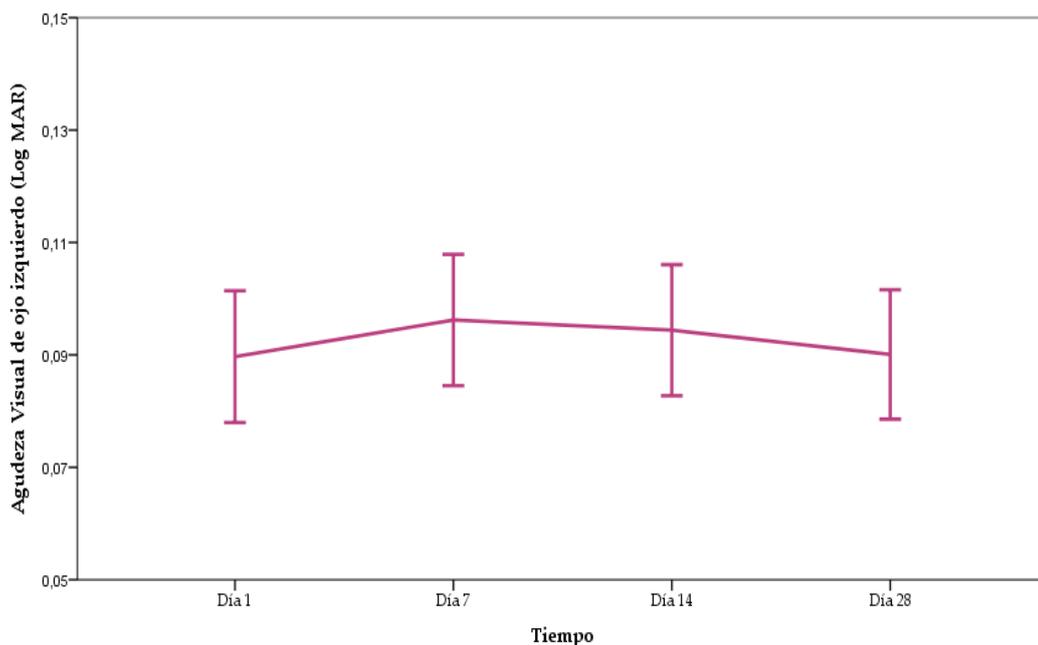
La agudeza visual del ojo izquierdo el día 1 del estudio, fue de  $0,095 \pm 0,140$  LogMAR para aquellos sujetos sometidos a tratamiento con Latanoprost libre de conservantes, y de  $0,085 \pm 0,124$  LogMAR para aquellos sujetos en tratamiento con Xalatan®. Tras la instilación durante 28 días de Latanoprost sin conservante se detectó una agudeza visual de  $0,099 \pm 0,138$  LogMAR y tras la instilación de Xalatan®, durante 28 días, se detectó una agudeza visual de  $0,080 \pm 0,120$  LogMAR.

Los resultados para el estudio de la evolución de la agudeza visual del ojo izquierdo son:

- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento: no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,670$ ) entre ambos grupos

en los valores de la agudeza visual del ojo izquierdo en el estado basal por tanto, atendiendo a esta variable, los grupos son homogéneos al inicio del estudio.

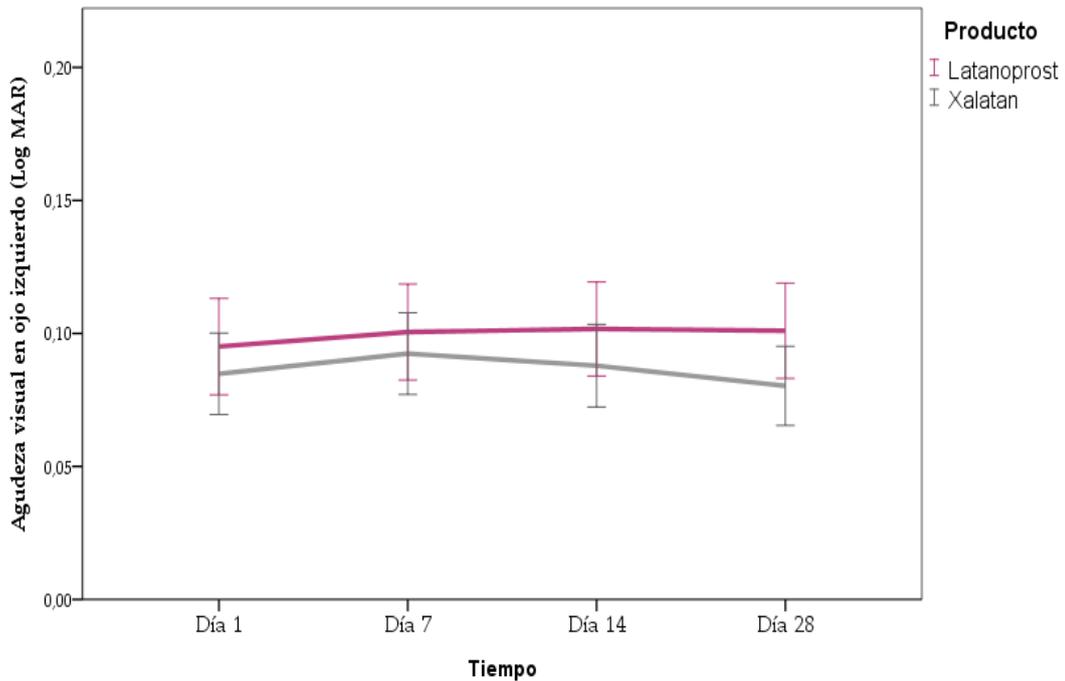
- Evolución temporal de la variable (Figura 23): no existen diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable. Por lo tanto, no hay modificaciones con respecto a la condición de línea de base en la evolución de la variable presente, es decir, la agudeza visual del ojo izquierdo no se modifica durante los 28 días del estudio si la muestra es considerada de forma global.



**Figura 23.** Evolución de la media de la agudeza visual del ojo izquierdo en cada instante teniendo en cuenta globalmente la muestra completa.

Barras de error +/- 1 ET

- Comparación de la evolución de la variable entre los grupos a estudio (Figura 24): no hay diferencias significativas en la evolución temporal de la agudeza visual del ojo izquierdo entre los dos grupos, es decir, ambos tratamientos presentan la misma evolución en esta variable.



**Figura 24.** Evolución de la media de la agudeza visual del ojo izquierdo en cada instante y para cada producto.

Las barras de error +/- 1 ET.

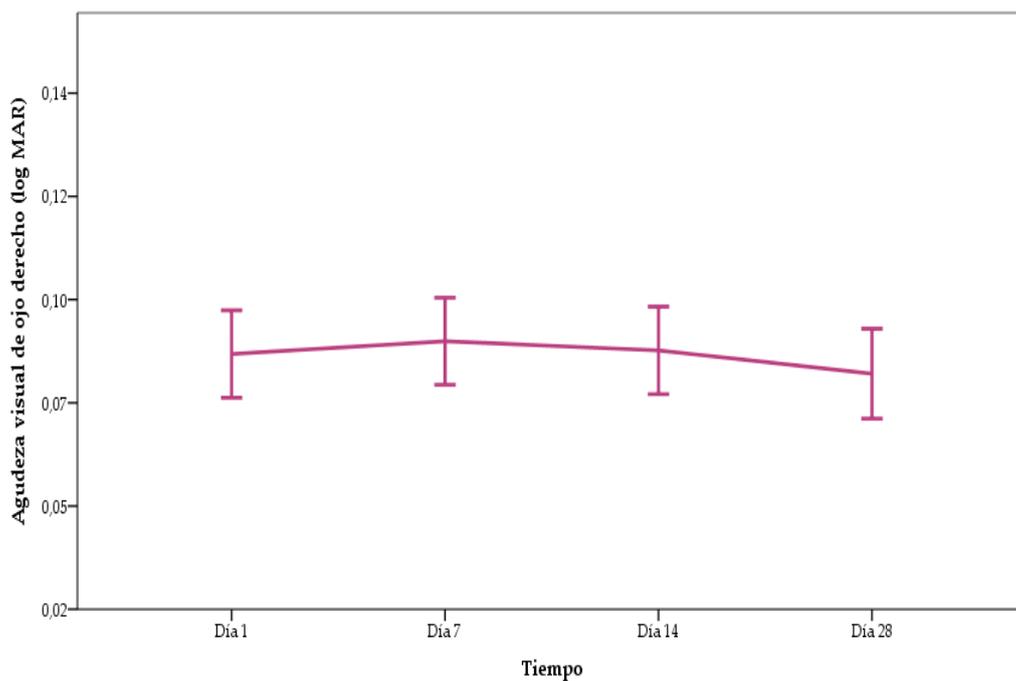
#### 5.5.2.1.2.-Resultados agudeza visual para ojo derecho.

La agudeza visual del ojo derecho el día 1 del estudio, fue de  $0,084 \pm 0,015$  LogMAR para aquellos sujetos sometidos a tratamiento con Latanoprost libre de conservantes, y de  $0,080 \pm 0,015$  LogMAR para aquellos sujetos en tratamiento con Xalatan<sup>®</sup>. Tras la instilación durante 28 días de Latanoprost sin conservante se detectó una agudeza visual de  $0,074 \pm 0,016$  LogMAR. Tras la instilación de Xalatan<sup>®</sup>, durante 28 días, se detectó una agudeza visual de  $0,080 \pm 0,015$  LogMAR.

Los resultados para el estudio de la evolución de la agudeza visual del ojo derecho son:

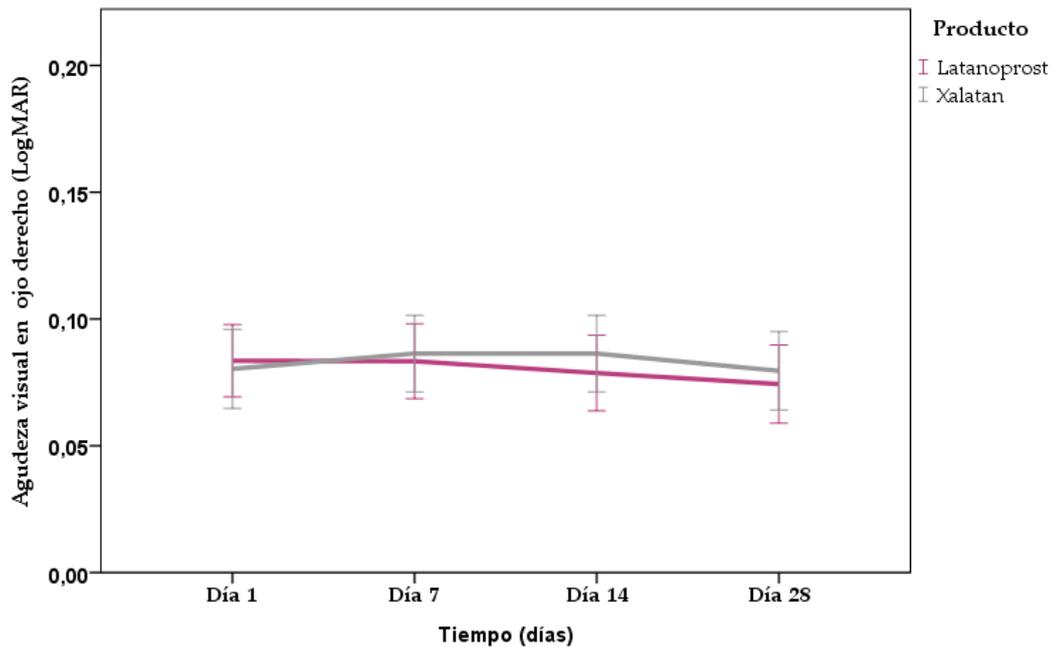
- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento: no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,881$ ) entre ambos grupos en los valores de la agudeza visual del ojo derecho en el estado basal por tanto, atendiendo a esta variable, los grupos son homogéneos al inicio del estudio.

- Evolución temporal de la variable (figura 25): no existen diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable. Por lo tanto, no hay modificaciones con respecto a la condición de base en la evolución de esta variable, es decir, la agudeza visual del ojo derecho no se modifica durante los 28 días del estudio si la muestra es considerada en su conjunto.



**Figura 25.** Evolución de la media de la agudeza visual del ojo derecho en cada instante teniendo en cuenta globalmente la muestra completa. Las barras de error +/- 1 ET.

- Comparación de la evolución de la variable entre cada uno de los grupos (Figura 26): no existen diferencias significativas en la evolución de la agudeza visual del ojo derecho entre los dos grupos, es decir, ambos grupos presentan la misma evolución temporal en esta variable.



**Figura 26.** Evolución de la media de la agudeza visual del ojo derecho en cada instante y para cada producto.

Barras de error + / - 1 ET

En resumen, la agudeza visual de ambos ojos no se modifica durante los 28 días de tratamiento, en ninguno de los dos grupos a estudio al considerar toda la muestra en su conjunto. La evolución de esta variable en ambos tratamientos es similar.

## 5.5.2.2.-Oftalmoscopia directa (excavación papilar).

Para comparar la evolución de la presión arterial durante los 28 días de seguimiento entre los dos grupos, se ha llevado a cabo una ANOVA de medidas repetidas con dos factores a estudiar: factores intrasujeto (tiempo) e intersujetos (tratamiento).

La media de excavación papilar para cada día en el que se midió esta variable y para cada grupo a estudio, se muestra en las tablas 24 y 25.

**Tabla 24.** Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la oftalmoscopia directa en ojo izquierdo (excavación papilar) en cada instante y en cada grupo de estudio.

Medida de excavación papilar en el ojo izquierdo					
Producto	Tiempo	Media	Desviación estándar	95%Intervalo de confianza	
				Límite inferior	Límite superior
Latanoprost	Día 1	,514	,160	,443	,585
	Día 7	,514	,160	,443	,585
	Día 14	,510	,159	,439	,581
	Día 28	,502	,164	,430	,574
Xalatan®	Día 1	,477	,191	,407	,547
	Día 7	,477	,191	,407	,547
	Día 14	,477	,191	,407	,547
	Día 28	,471	,192	,400	,542

**Tabla 25.** Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la oftalmoscopia directa en ojo derecho (excavación papilar) en cada instante y en cada grupo de estudio.

Medida de excavación papilar en el ojo derecho					
Producto	Tiempo	Media	Desviación estándar	95%Intervalo de confianza	
				Límite inferior	Límite superior
Latanoprost	Día 1	,514	,165	,442	,586
	Día 7	,514	,165	,442	,586
	Día 14	,518	,163	,447	,589
	Día 28	,510	,195	,437	,583
Xalatan®	Día 1	,448	,190	,376	,520
	Día 7	,448	,190	,376	,520
	Día 14	,448	,190	,377	,519
	Día 28	,450	,194	,377	,523

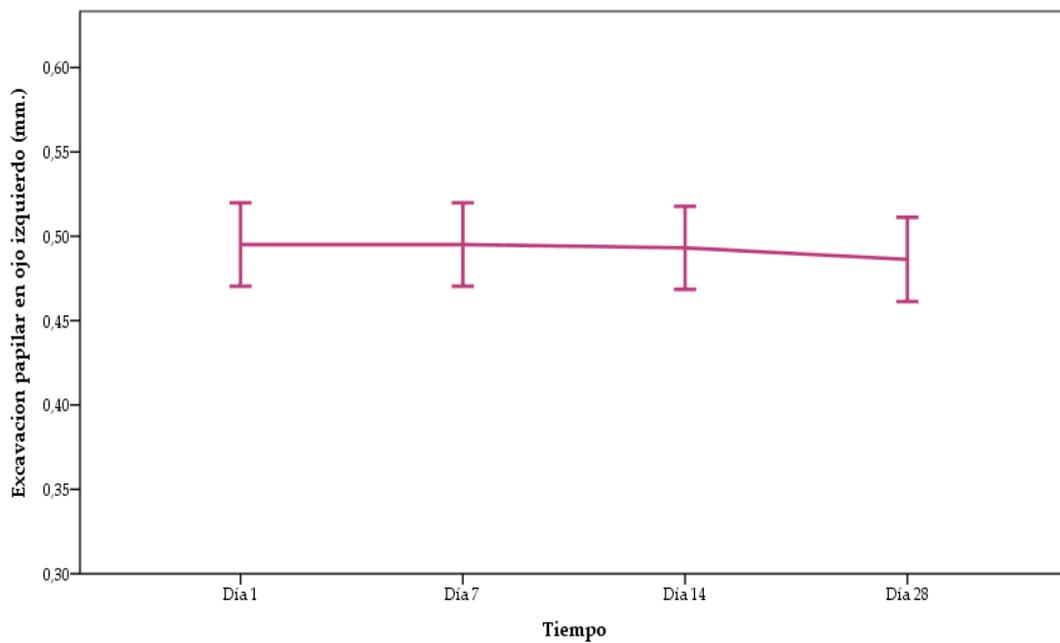
5.5.2.2.1.- Resultados de oftalmoscopia directa (excavación papilar) para el ojo izquierdo.

La excavación papilar en el ojo izquierdo el día 1 del estudio, fue de  $0,514 \pm 0,160$  mm para aquellos sujetos sometidos a tratamiento con Latanoprost libre de conservantes, y de  $0,477 \pm 0,191$  mm para aquellos sujetos en tratamiento con Xalatan®. Tras la instilación, durante 28 días, de Latanoprost sin conservante se detectó una agudeza visual de  $0,502 \pm 0,164$  mm. Tras la instilación de Xalatan®, durante 28 días, se detectó una agudeza visual de  $0,471 \pm 0,192$  mm.

Los resultados para el estudio de la evolución de la agudeza visual del ojo izquierdo son:

- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento: no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,459$ ) entre ambos grupos en los valores de excavación papilar para el ojo izquierdo en el estado basal por tanto, atendiendo a esta variable, los grupos son homogéneos al inicio del estudio.
- Evolución temporal de la variable (figura 27). No existen diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable. Por lo tanto, no hay modificaciones con respecto a la condición de base en la evolución de esta

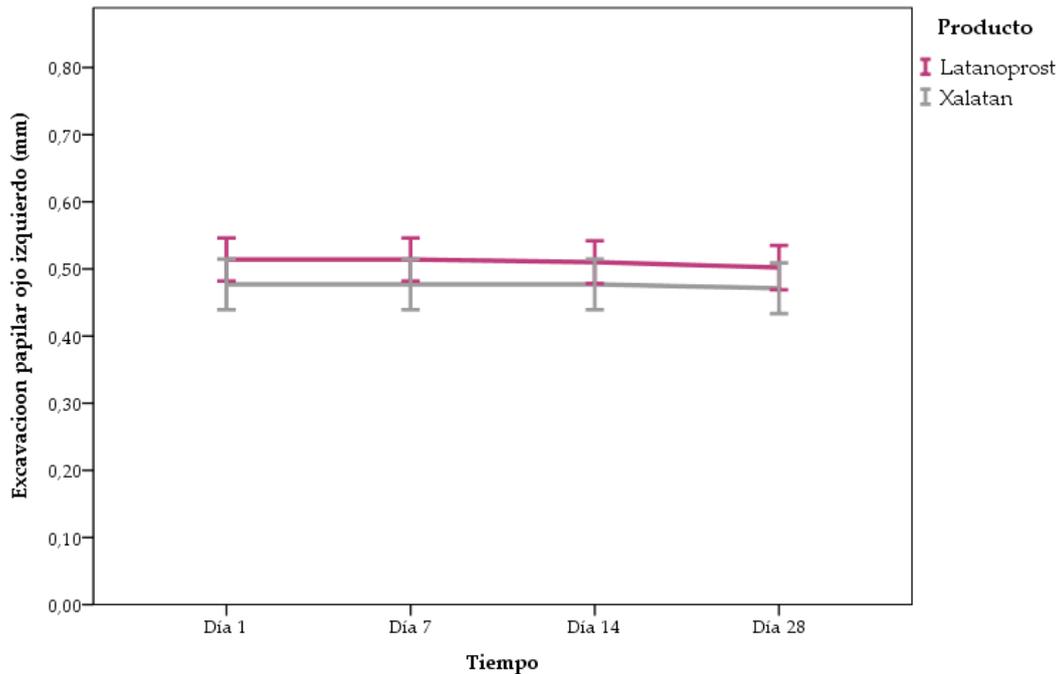
variable, es decir, la excavación papilar del ojo izquierdo no se modifica durante los 28 días del estudio si la muestra es considerada de forma global.



**Figura 27.** Evolución de la media de excavación papilar en ojo izquierdo en cada instante teniendo en cuenta la muestra completa.

Barras de error +/- 1 ET

- Comparación de la evolución de la variable entre cada uno de los grupos (figura 28): no hay diferencias significativas en la evolución temporal de excavación papilar del ojo izquierdo entre los dos grupos, es decir, ambos grupos de tratamientos presentan la misma evolución en esta variable.



**Figura 28.** Evolución de la media de la excavación papilar en el ojo izquierdo en cada instante y para cada producto.

Las barras de error +/- 1 ET.

#### 5.5.2.2.2.- Resultados de oftalmoscopia directa (excavación papilar) para el ojo derecho.

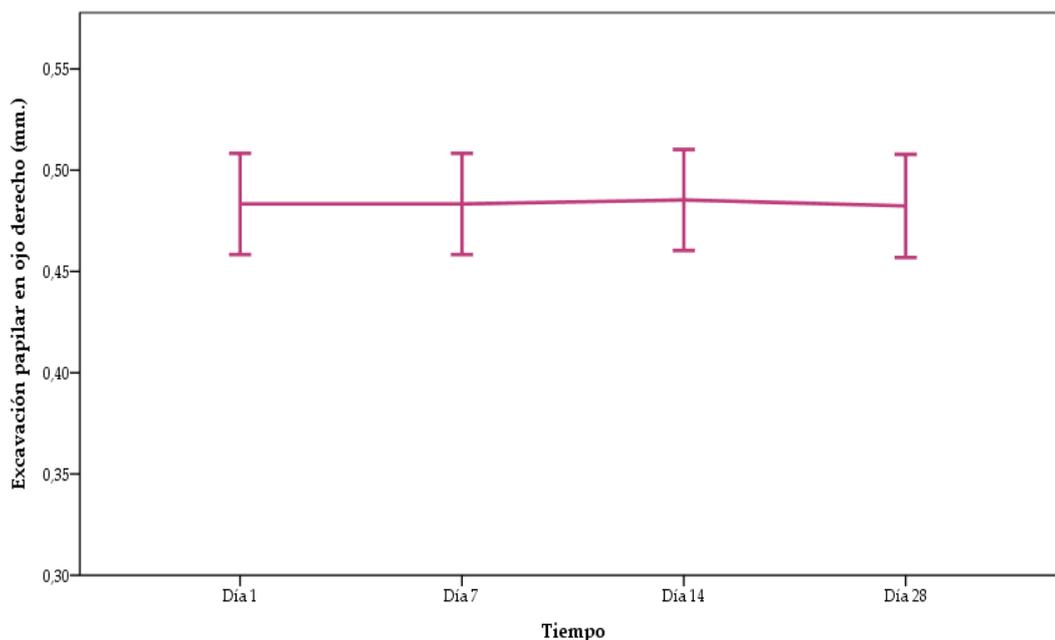
La excavación papilar en el ojo derecho el día 1 del estudio, fue de  $0,514 \pm 0,190$  mm para aquellos sujetos sometidos a tratamiento con Latanoprost libre de conservantes, y de  $0,448 \pm 0,190$  mm para aquellos sujetos en tratamiento con Xalatan<sup>®</sup>. Tras la instilación, durante 28 días, de Latanoprost sin conservante se detectó una agudeza visual de  $0,510 \pm 0,195$  mm. Tras la instilación de Xalatan<sup>®</sup>, durante 28 días, se detectó una agudeza visual de  $0,450 \pm 0,194$  mm.

Los resultados para el estudio de la evolución de la agudeza visual del ojo derecho son:

- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento: no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,197$ ) entre los grupos en

los valores de excavación papilar para el ojo derecho en el estado basal por tanto, atendiendo a esta variable, los grupos son homogéneos al inicio del estudio.

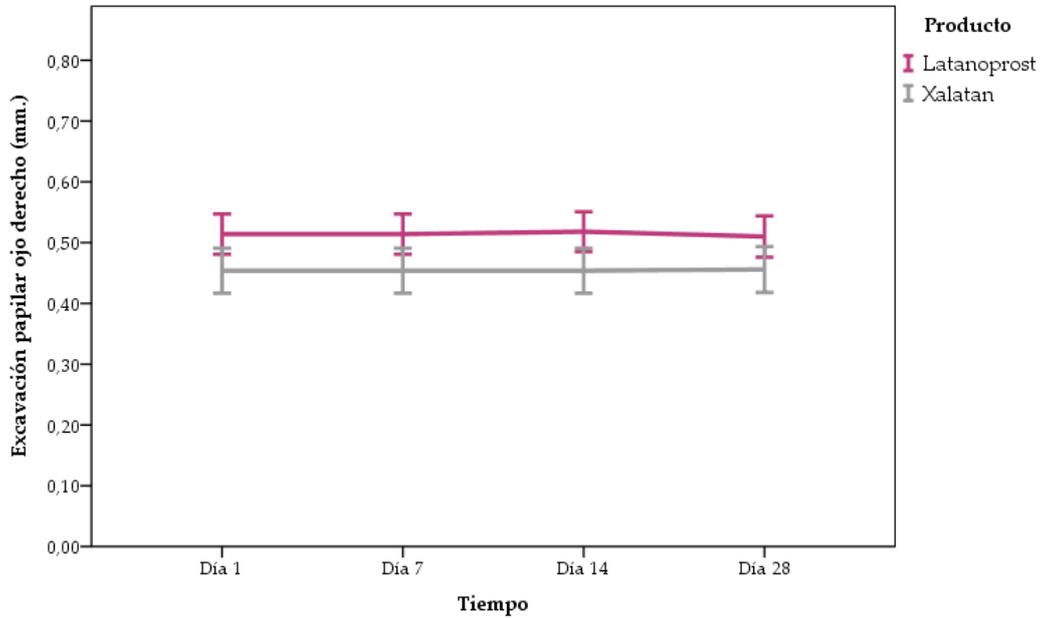
- Evolución temporal de la variable (figura 29). No existen diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable. Por lo tanto, no hay modificaciones con respecto a la condición de base en la evolución de esta variable, es decir, la excavación papilar del ojo derecho no se modifica durante los 28 días del estudio si la muestra es considerada de forma global.



**Figura 29.** Evolución de la media de excavación papilar en ojo izquierdo en cada instante teniendo en cuenta la muestra completa.

Las barras de error +/- 1 ET.

- Comparación de la evolución de la variable entre cada uno de los grupos (figura 30): no hay diferencias significativas en la evolución temporal de la excavación papilar del ojo derecho entre los dos grupos, es decir, ambos tratamientos presentan la misma evolución en esta variable.



**Figura 30:** Evolución de la media de la excavación papilar en el ojo derecho en cada instante y para cada producto.

Barras de error +/- 1 ET

En resumen, la excavación papilar de ambos ojos no se modifica, durante los 28 días de tratamiento, en ninguno de los dos grupos a estudio al considerar toda la muestra en su conjunto. La evolución de esta variable en ambos tratamientos es similar.

## 5.5.2.3.-Presión arterial

La presión arterial sistólica y diastólica de los sujetos al comienzo del estudio fue de  $129,6 \pm 14,3$  mm Hg y de  $77,1 \pm 9,9$  mm de Hg. La presión arterial media de los sujetos de cada grupo de tratamiento se muestra en la tabla 26.

**Tabla 26.** La estadísticas descriptiva (media y desviación estándar) de las presión arterial (mm Hg) de los sujetos en el inicio del estudio.

Producto	Estadística	Presión arterial sistólica (mm Hg)	Presión arterial diastólica (mm Hg)
Latanoprost	Media	127,2	76,8
	Desviación estándar	13,5	11,0
	N	54	54
Xalatan®	Media	132,5	77,5
	Desviación estándar	14,8	8,5
	N	45	45
Total	Media	129,6	77,1
	Desviación estándar	14,3	9,9
	N	99	99

Para comparar la evolución de la presión arterial durante los 28 días de seguimiento entre los dos grupos, se ha llevado a cabo una ANOVA de medidas repetidas con dos factores para estudiar: factores intrasujeto (tiempo) e intersujetos (tratamiento)

La media de la presión arterial para cada día en la que se midió esta variable y para cada grupo de estudio se muestra en la Tabla 27 y 28.

**Tabla 27.** Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la evolución de la presión arterial sistólica (mm Hg) en cada instante y en cada grupo de estudio.

<b>Medida de Presión arterial Sistólica.</b>					
Producto	Tiempo	Media	Desviación estándar	95% Intervalo Confianza	
				Límite inferior	Límite superior
Latanoprost	Día 1	127,57	11,98	123,14	132,01
	Día 7	127,04	10,24	123,43	130,65
	Día 14	129,06	14,80	124,80	133,32
	Día 28	128,20	9,70	124,27	132,12
Xalatan <sup>®</sup>	Día 1	132,79	17,78	128,03	137,55
	Día 7	132,56	14,09	128,68	136,44
	Día 14	132,43	13,82	127,86	137,01
	Día 28	132,02	16,40	127,80	136,24

**Tabla 28.** Estadística descriptiva (media, desviación estándar y el intervalo de confianza del 95%) de la evolución de la presión arterial diastólica (mm Hg) en cada instante y en cada grupo de estudio.

Medida de Presión arterial Diastólica					
Producto	Tiempo	Media	Desviación estándar	95% intervalo confianza	
				Límite inferior	Límite superior
Latanoprost	Día 1	76,22	8,58	73,46	78,98
	Día 7	76,53	8,48	73,97	79,09
	Día 14	76,06	9,04	73,43	78,70
	Día 28	75,28	7,76	72,87	77,70
Xalatan®	Día 1	77,41	10,09	74,44	80,37
	Día 7	78,25	8,78	75,50	81,00
	Día 14	75,74	8,69	72,91	78,57
	Día 28	76,17	8,58	73,58	78,77

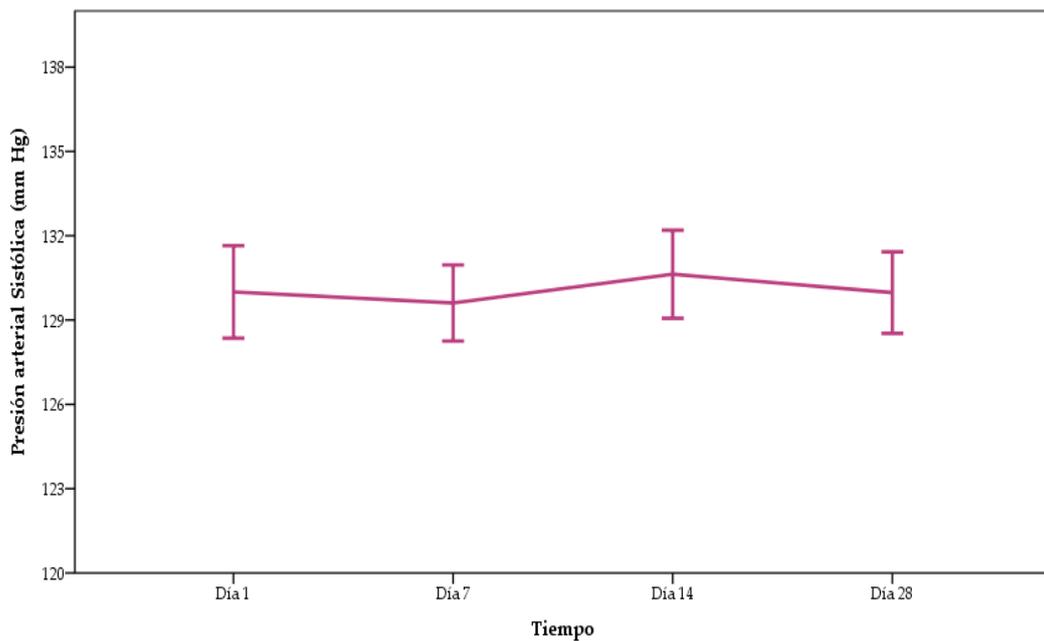
#### 5.5.2.3.1.-Resultados de presión arterial sistólica.

La presión arterial sistólica el primer día del estudio fue de  $127,57 \pm 11,98$  mm de Hg para aquellos sujetos sometidos a tratamiento con Latanoprost libre de conservantes, y de  $132,79 \pm 17,78$  mm de Hg para aquellos sujetos en tratamiento con Xalatan®. Tras la instilación, durante 28 días, de Latanoprost sin conservante se detectó una presión arterial sistólica de  $128,20 \pm 9,70$  mm de Hg, y tras la instilación de Xalatan® durante 28 días se detectó una presión arterial sistólica de  $132,02 \pm 16,40$  mm de Hg.

Los resultados para el estudio de la evolución de la presión arterial sistólica son:

- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento: no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,115$ ) entre los grupos en los valores de presión arterial sistólica en el estado basal por tanto, atendiendo a esta variable, los grupos son homogéneos al inicio del estudio.

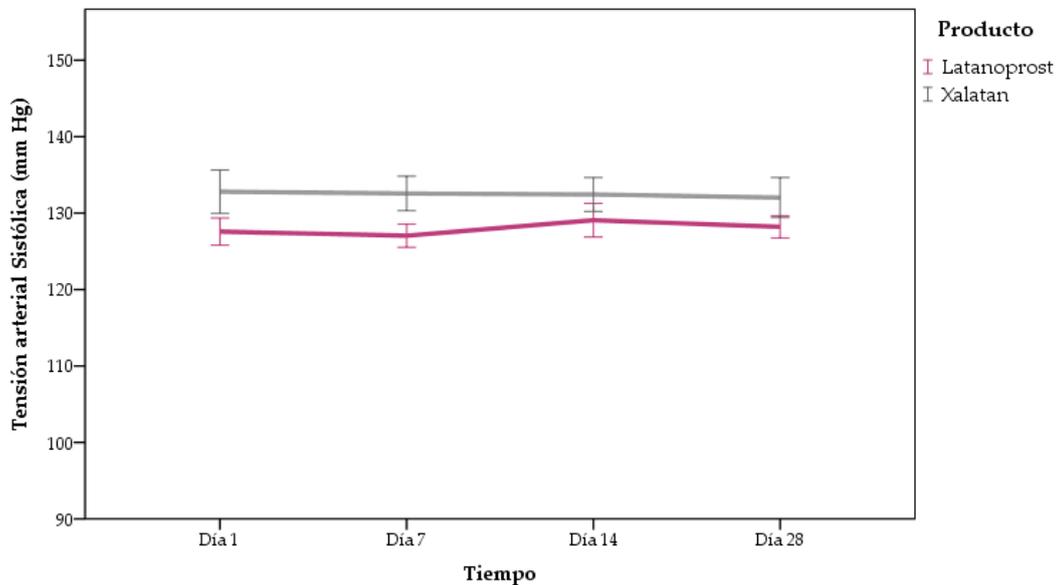
- Evolución temporal de la variable (figura 31): no existen diferencias significativas en la evolución de esta variable. Por lo tanto, no hay modificaciones con respecto a la condición de base en la evolución de esta variable, es decir, la media de la presión arterial sistólica no se modifica durante los 28 días del estudio si la muestra es considerada de forma conjunta.



**Figura 31.** Evolución de la media de presión arterial sistólica en cada instante teniendo en cuenta la muestra completa.

Barras de error +/- 1 ET

- Comparación entre los grupos (Figura 32): no existen diferencias significativas en la evolución de la presión arterial sistólica entre los dos grupos, es decir, ambos grupos de tratamientos presentan la misma evolución en esta variable.



**Figura 32.** Evolución de la media de la presión arterial sistólica en cada instante y para cada producto.

Las barras de error +/- 1 ET.

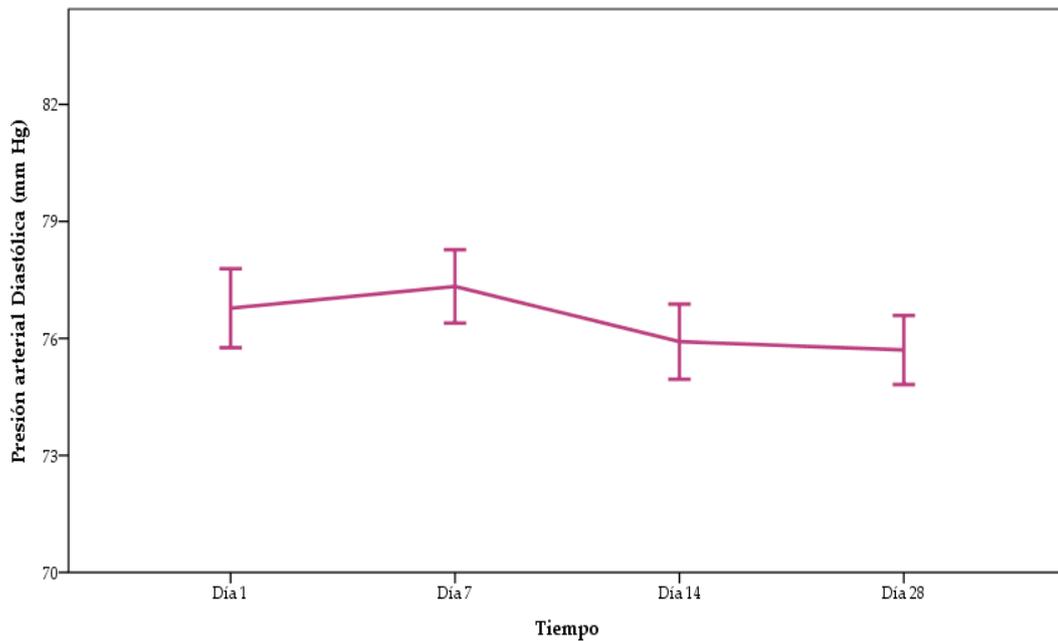
#### 5.5.2.3.2.-Resultados de presión arterial diastólica.

La presión arterial diastólica el primer día del estudio fue de  $76,22 \pm 8,58$  mm de Hg para aquellos sujetos sometidos a tratamiento con Latanoprost libre de conservantes, y de  $77,41 \pm 10,09$  mm de Hg para aquellos sujetos en tratamiento con Xalatan®. Tras la instilación, durante 28 días, de Latanoprost sin conservante se determinó una presión arterial diastólica de  $75,28 \pm 7,76$  mm de Hg. Tras la instilación de Xalatan®, durante 28 días, determinó una presión arterial diastólica de  $76,17 \pm 8,58$  mm de Hg.

Los resultados para el estudio de la evolución de la presión arterial diastólica son:

- Comparación del estado basal entre los grupos de tratamiento: no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,562$ ) entre los grupos en los valores de presión arterial diastólica en el estado basal por tanto, atendiendo a esta variable, los grupos son homogéneos al inicio del estudio.

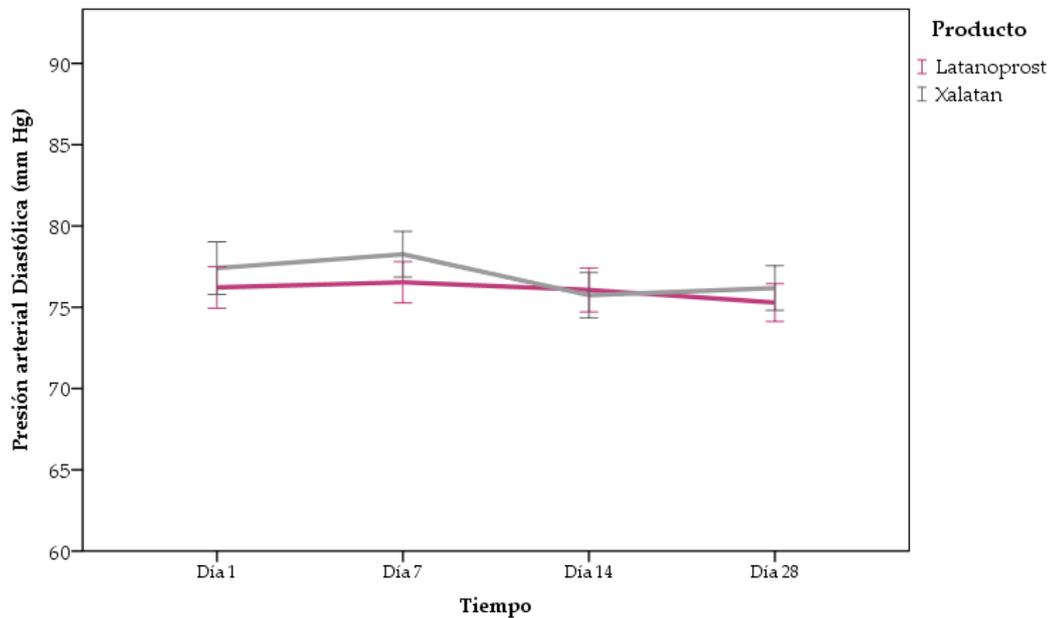
- Evolución temporal de la variable (figura 33): no existen diferencias significativas en la evolución temporal de esta variable. Por lo tanto, no hay modificaciones con respecto a la condición de base en la evolución de esta variable, es decir, la presión arterial diastólica no se modifica durante los 28 días del estudio si la muestra completa se considera conjuntamente.



**Figura 33.** Evolución de la media de presión arterial sistólica en cada instante teniendo en cuenta la muestra completa.

Barras de error +/- 1 ET

- Comparación entre los grupos (Figura 34): no hay diferencias significativas en la evolución de la presión arterial diastólica entre los dos grupos, es decir, ambos grupos de tratamiento presentan la misma evolución de esta variable.



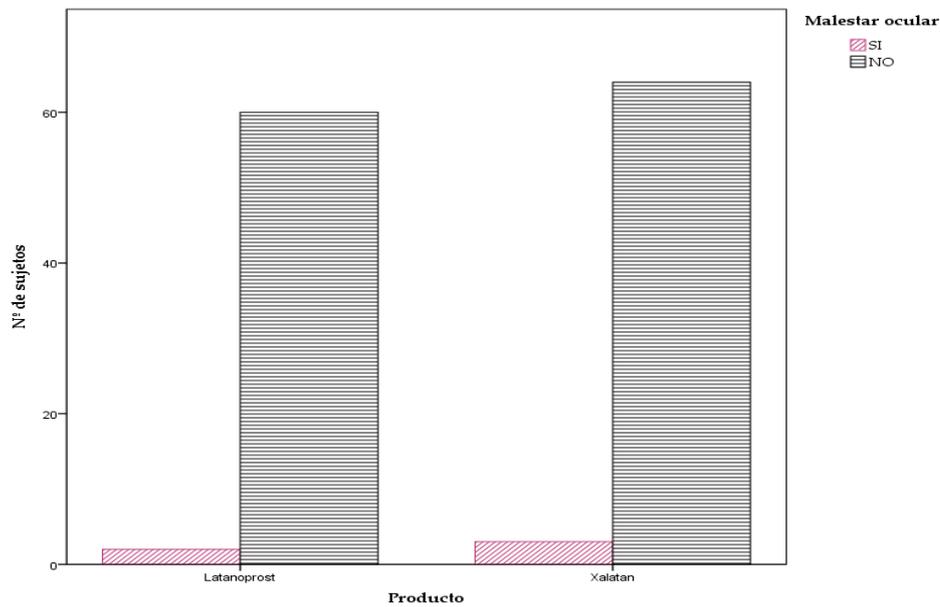
**Figura 34.** Evolución de la media de la presión arterial diastólica en cada instante y para cada producto.

Las barras de error  $\pm 1$  ET

En resumen, la presión arterial sistólica y diastólica no se modifica durante los 28 días de tratamiento en ninguno de los dos grupos de tratamiento al considerar toda la muestra en su conjunto. La evolución de esta variable en ambos grupos es similar.

#### 5.5.2.4.-Malestar ocular.

Los sujetos fueron encuestados sobre la existencia de malestar ocular secundaria al tratamiento los días 7, 14 y 28 (SI / NO) (figura 35).



**Figura 35.** Malestar ocular (Si/No) de los sujetos participantes en el estudio tras 28 días de tratamiento.

En la visita 1 (día 7), el número de sujetos que afirmó mostrar molestias oculares en el grupo de Latanoprost fue de 4 (6,2%), mientras que, en el grupo de Xalatan<sup>®</sup> este número fue de 4 (6,1%). No se encontraron diferencias significativas al comparar ambos porcentajes ( $p = 1$ ), por lo que ambos grupos muestran el mismo número de casos de molestias (tabla 29).

En la visita 2 (día 14), el número de sujetos que afirmó mostrar molestias oculares en el grupo de Latanoprost fue de 3 (4,8%), mientras que, en el grupo de Xalatan<sup>®</sup> este número fue de 4 (6,2%). No se encontraron diferencias significativas al comparar ambos porcentajes ( $p = 1$ ), por lo que ambos grupos muestran el mismo número de casos de molestias (tabla 30).

En la visita 3 (día 28), el número de sujetos que afirmó mostrar molestias oculares en el grupo de Latanoprost era 2 (3,2%), mientras que, en el grupo de Xalatan<sup>®</sup>, este número era de 3 (4,5%). No se encontraron diferencias significativas al comparar ambos porcentajes ( $p = 1$ ), por lo que ambos grupos muestran el mismo número de casos de molestias (tabla 31).

En resumen, no hay diferencias en el número de casos de malestar ocular entre los tratamientos en ninguna de las visitas.

**Tabla 29.** Presencia de malestar ocular en cada grupo después de 7 días de tratamiento.

		Malestar ocular		Total	
		Si	No		
Producto	Latanoprost	Cantidad	4	61	65
		% dentro del producto	6,2%	93,8%	100,0%
	Xalatan®	Cantidad	4	62	66
		% dentro del producto	6,1%	93,9%	100,0%
Total		Cantidad	8	123	131
		% global	6,1%	93,9%	100,0%

**Tabla 30.** Presencia de malestar ocular en cada grupo después de 14 días de tratamiento.

		Malestar ocular		Total	
		Si	No		
Producto	Latanoprost	Cantidad	3	60	63
		% dentro del producto	4,8%	95,2%	100,0%
	Xalatan®	Cantidad	4	61	65
		% dentro del producto	6,2%	93,8%	100,0%
Total		Cantidad	7	121	128
		% global	5,5%	94,5%	100,0%

**Tabla 31.** Presencia de malestar ocular en cada grupo después de 28 días de tratamiento.

		Malestar ocular		Total	
		Si	No		
Producto	Latanoprost	Cantidad	2	60	62
		% dentro del producto	3,2%	96,8%	100,0%
	Xalatan <sup>®</sup>	Cantidad	3	64	67
		% dentro del producto	4,5%	95,5%	100,0%
Total		Cantidad	5	124	129
		% global	3,9%	96,1%	100,0%

En resumen, no hay diferencias en el número de casos de malestar ocular entre los tratamientos, en ninguna de las visitas, durante los 28 días de tratamiento.

#### 5.5.2.5. Acontecimientos adversos.

En cada una de las visitas los días establecidos (7, 14 y 28 días) se registraron los detalles de cualquier evento adverso.

Los datos registrados incluyen naturaleza de acontecimiento adverso (AA), el comienzo, la duración, la gravedad, la relación con los tratamientos administrados y los resultados del evento. La siguiente tabla muestra la distribución de los eventos adversos acontecidos (tabla 32).

Hubo un total de 21 acontecimientos adversos en 17 sujetos del estudio. Ninguno de los acontecimientos adversos se consideró grave y 7 de los acontecimientos se consideraron relacionados con el tratamiento.

En el grupo de Latanoprost fueron 6 (6,7%) los pacientes que padecieron un acontecimiento adverso. Los 6 eventos adversos se distribuyen en 5 patologías distintas (figuras 31 y 32).

En el grupo de Xalatan®, fueron 15 (16%) los sujetos que experimentaron un acontecimiento adverso. Los 15 eventos adversos fueron distribuidos en 10 patologías distintas (tablas 32 y 33).

**Tabla 32.** Distribución de acontecimientos adversos acaecidos.

17 sujetos con acontecimientos adversos	
21 AA	
Relación causal 7	Producto
	Latanoprost 6
	Xalatan® 15

**Tabla 33-** Reflejo esquemático de los acontecimientos adversos referidos durante el desarrollo de la fase experimental.

Sujeto	AA	Tratamiento	Severidad	Gravedad	Relación causal	Resolución	Acción
7	Queratoconjuntivitis	Xalatan <sup>®</sup>	Moderada	No	Posible	Si	Cesar tt <sup>o</sup>
10	Dolor en ojo	Latanoprost	Leve	No	Condicional	Persiste	Ninguna
44	Incremento GTP	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Desconocido	Ninguna
52	Hiperemia conjuntival	Latanoprost	Leve	No	Muy probable	Si	Ninguna
52	Picor ocular	Latanoprost	Leve	No	Muy probable	Si	Ninguna
81	Leucopenia	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Desconocido	Ninguna
83	Anomalías hemograma	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Desconocido	Ninguna
85	Incremento GTP	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Desconocido	Ninguna
86	Trombocitopenia	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Desconocido	Ninguna
87	Leucopenia	Latanoprost	Leve	No	No	Si	Ninguna
90	Trombocitopenia	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Desconocido	Ninguna
92	Incremento Creatinina	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Desconocido	Ninguna
93	Incremento GTP	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Si	Ninguna
94	Trombocitopenia	Latanoprost	Leve	No	No	Si	Ninguna
99	Trombocitopenia	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Si	Ninguna
104	Hiperemia conjuntival	Xalatan <sup>®</sup>	Moderada	No	No	Si	Ninguna
104	Incremento GTP	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Si	Ninguna
104	Picor ocular	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	Posible	Persiste	Ninguna
104	Picor ocular	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	Posible	Persiste	Ninguna
121	Picor ocular	Latanoprost	Leve	No	Posible	Persiste	Ninguna
188	Absceso mamario	Xalatan <sup>®</sup>	Leve	No	No	Si	Tt <sup>o</sup> especifico

En nuestro estudio la evaluación de la seguridad en cuanto a los acontecimientos adversos registrados, la podemos resumir de la siguiente manera:

- No se han producido eventos adversos graves durante la ejecución del estudio.
- La mayoría de los eventos adversos en los pacientes tratados con Latanoprost sin conservantes en relación con Xalatan® son leves y éstos han sido resueltos sin ninguna acción específica.
- No se ha encontrado relación de causa-efecto entre las alteraciones analíticas observadas y el uso de los productos experimentales.



## **6.- DISCUSIÓN**

---



## 6-DISCUSIÓN.

### 6.1.-EFICACIA DEL TRATAMIENTO.

El objetivo de nuestro estudio fue demostrar la eficacia del preparado oftálmico Latanoprost libre de conservantes, en comparación con el preparado oftálmico conservado comercializado Xalatan<sup>®</sup>, en el mantenimiento en cifras fisiológicas de la presión intraocular (PIO), en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Tras los 28 días de tratamiento, se observó que la eficacia de Latanoprost libre de conservantes, no es inferior a Xalatan<sup>®</sup> en el mantenimiento de las cifras de presión intraocular, en el glaucoma primario de ángulo abierto.

La composición cuantitativa y cualitativa del principio activo es idéntica entre el producto de referencia, Xalatan<sup>®</sup> y el producto objeto de investigación, Latanoprost sin conservantes. Existe, también, una similitud esencial en lo que se refiere a las características físico-químicas de la solución. La diferencia, en cuanto a su composición estriba, principalmente, en la existencia del conservante cloruro de benzalconio (BAC) contenido en el medicamento de referencia Xalatan<sup>®</sup>.

Los conservantes se añaden, de manera rutinaria, a los medicamentos contra el glaucoma envasados en un acondicionamiento primario multidosis. El conservante más comúnmente utilizado es el cloruro de benzalconio (BAC) (302). Históricamente BAC se ha utilizado como un conservante y un potenciador de la penetración ocular de medicamentos hidrófilos de aplicación tópica, ya que actúa desnaturalizando proteínas y alterando las membranas citoplasmáticas hasta el punto de provocar citolisis, de este modo destruye las uniones estrechas y por lo tanto puede facilitar la difusión a través de la superficie ocular (286, 303-305). Esta propiedad puede dar lugar a un aumento en la concentración del principio activo en la cámara anterior, por lo tanto existirá una mayor estimulación de los receptores diana, y en consecuencia una mayor eficacia (271, 306). Este argumento es el esgrimido a favor del uso de los amonios cuaternarios en las formulaciones oftálmicas.

El hecho de que la presencia del conservante BAC provoque cambios histológicos en la barrera de la córnea es un efecto secundario relacionado con la

toxicidad, sin embargo dichos cambios histológicos provocan la potenciación del principio activo, mejorando la absorción del mismo. Es por ello que varios estudios han abordado la cuestión en términos de eficacia, a fin de mostrar la equivalencia general entre preparación con o sin conservantes (271).

Nuestro estudio refuerza la hipótesis de que la ausencia de conservante BAC en la formulación no afecta, de forma significativa, a la eficacia antihipertensiva intraocular del principio activo Latanoprost. La posible disminución en la absorción del principio activo provocada por la ausencia de BAC en la formulación del medicamento, no parece ser suficiente para disminuir el efecto farmacológico del medicamento libre de conservante frente a su homólogo conservado.

La cuestión de una posible diferencia en la eficacia de reducción de la PIO entre fármacos antiglaucomatosos con o sin BAC, se abordó por primera vez con  $\beta$ -bloqueantes, una familia de compuestos hidrofílicos, más susceptibles al hecho de que la ausencia de BAC pueda influir en una menor penetración del compuesto activo en la cámara anterior del ojo. Aunque la penetración del  $\beta$ -bloqueante teóricamente debería ser menor en ausencia de BAC, esto no se demostró en estudios con una suspensión tópica de Bataxolol (307), ni tampoco en un estudio comparativo con Cartelol, donde ambas formulaciones mostraron una reducción similar de la PIO (308).

La formulación más reciente de Bimatoprost fue diseñada para mejorar la tolerabilidad de medicamento tópico al reducir la concentración del principio activo de 0,03% a 0,01%. La cantidad de BAC se incrementó 4 veces (de 0,005% a 0,02%) en la formulación de Bimatoprost 0,01%, en un intento de compensar la reducción del 67% en la concentración de Bimatoprost, y la esperada pérdida en la biodisponibilidad. Teniendo en cuenta esto, Ogundele y Jasek (309), realizaron un estudio en el que dividieron 8 conejos en dos grupos de tratamiento: 0,01% de Bimatoprost y 0,03% de Bimatoprost. Treinta y noventa minutos después de la instilación se recogieron muestras de humor acuoso, en las que se demostró que la instilación ocular tópica de Bimatoprost 0,01% produce una concentración de principio activo significativamente menor, en el humor acuoso de los conejos, que Bimatoprost 0,03%, a pesar del aumento de 4 veces de cloruro de benzalconio que contiene Bimatoprost 0,01%. La menor concentración Bimatoprost en el HA

podría traducirse en una menor cantidad de principio activo capaz de alcanzar el lugar de acción, lo que podría comprometer el efecto reductor de la PIO de Bimatoprost 0,01%. Sin embargo, para poder llegar a las conclusiones obtenidas, este estudio debería haber abordado parámetros farmacocinéticos que no contempló, como son el área bajo la curva (AUC) o el tiempo máximo (T<sub>máx.</sub>); además debido a que las concentraciones de humor acuoso en el presente estudio se midieron sólo 90 minutos después de la dosis, no se pueden sacar conclusiones en cuanto a la penetración ocular del principio activo después de esta hora. Por el contrario, cuando se realizó un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado, donde a los pacientes se les administraban, cada 8 horas durante 12 meses, los medicamentos en investigación, se demostró una eficacia equivalente de Bimatoprost 0,01% y Bimatoprost 0,03% (310).

Un estudio realizado en monos con PIO elevada inducida por una fotocoagulación con láser de la malla trabecular, evaluó el efecto hipotensor de Latanoprost 0,005% conservado con BAC frente a su homólogo libre de conservante, obteniéndose un perfil de eficacia similar en ambas formulaciones (311).

El análogo de la prostaglandina Tafluprost se puso a prueba en un estudio farmacocinético en conejos. No se observó diferencia en las concentraciones de fármaco, en el humor acuoso, entre las formulaciones con o sin conservantes (312). Por el contrario, la penetración corneal de la ciclosporina A tópica resultó mayor cuando el vehículo de la formulación contenía BAC (313). BAC y EDTA presentan una acción sinérgica, ya que aumentan la absorción transcorneal de antibióticos y de antivirales como Aciclovir (314, 315).

En nuestro estudio ambas formulaciones presentan una similar eficacia en la reducción de la PIO. Este resultado a contradice a una nueva hipótesis en el uso de BAC, que induce a pensar que su presencia en los tratamientos antiglaucomatosos podría estimular la senescencia trabecular. Un mayor daño a la trabécula, incrementaría el flujo de salida del HA, y por lo tanto provocaría una disminución de la PIO (306).

Uusitalo et al. (316) obtuvieron, en pacientes sanos, reducciones comparables en la PIO tras el tratamiento con formulaciones de Tafluprost con y

sin conservantes, durante 8 días. Tampoco se detectaron diferencias farmacocinéticas en los distintos parámetros estudiados, tales como AUC, concentración máxima (C<sub>max</sub>) y T<sub>max</sub>. A pesar de que los resultados de eficacia coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, no se deberían tener en cuenta ya que este ensayo fue diseñado como si se tratará de un estudio en fase 1, al tener un tamaño muestral reducido y ser realizado en individuos sanos. La respuesta farmacológica observada no sería comparable a la de sujetos glaucomatosos.

Hamacher et al. (317), compararon la eficacia, como reductores de la PIO, de Tafluprost con y sin BAC, en los pacientes diagnosticados con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes, durante las 4 semanas que duró el tratamiento. Se demostró, una vez más, que la capacidad de BAC para aumentar la absorción del principio activo no se ve reflejada en un incremento significativo en la eficacia, al igual que sucede en nuestro estudio.

Se han llevado a cabo varios estudios en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, con objeto de demostrar la no inferioridad en términos de eficacia de Travoprost 0,004% sin BAC frente a la formulación conservada. Uno de los más destacados fue el realizado por la comisión de estudio de Travoprost libre de conservantes (318), con un diseño muy parecido al nuestro (no inferioridad, aleatorizado, paralelo y multicéntrico), donde se evaluó la eficacia y seguridad de un preparado Travoprost libre de conservante frente al medicamento conservado, en un total de 690 pacientes sometidos a tratamiento durante tres meses. Las conclusiones de dicho estudio fueron iguales a las nuestras tras determinar que la eficacia del preparado no se ve influenciada por la presencia o ausencia del conservante.

Posteriormente, Gross et al. (319) llevaron a cabo un estudio prospectivo, doble ciego, paralelo y con un tamaño muestral de 109 pacientes glaucomatosos, en tratamiento durante dos semanas con Travoprost con o sin conservante BAC. A pesar de que, en este caso, el tiempo de tratamiento fue inferior a 4 semanas, sus conclusiones refuerzan las obtenidas en nuestro estudio: la ausencia de BAC no se traduce en un menor efecto antihipertensivo ocular.

En los años 2008 y 2009 se demostró que el tratamiento con prostaglandinas libres de conservantes controlan la PIO con la misma eficacia que aquellas prostaglandinas entre cuyos excipientes se encuentra el BAC. Así, pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular tratados previamente con Latanoprost conservado, pasaron a ser tratados con Travoprost libre de conservantes. Todos los sujetos a ensayo mostraron una respuesta similar de la PIO (320, 321).

Actualmente, se han realizado diversos estudios de conmutación, con un periodo de tratamiento que osciló de 4 a 12 semanas. En ellos el tratamiento habitual con prostaglandinas conservadas fue sustituido por Tafluprost carente de conservante. Tras el periodo experimental no se observó variación significativa en el control de la PIO (4, 322, 323). Todas las prostaglandinas tienen un efector reductor de la PIO muy similar (7), por lo que la variabilidad de tratamiento en estos estudio no es un factor determinante que pueda impedir la comparación entre las conclusiones de estos estudios y las nuestras.

Los mismos resultados se dieron en los 114 pacientes con GPAA o hipertensión arterial, pertenecientes a un estudio clínico prospectivo y multicéntrico, en los que se sustituyó, durante 12 meses, su tratamiento con Xalatan® por un tratamiento con Travoprost sin BAC. Ambos tratamientos presentaron una eficacia comparable en la reducción de la presión intraocular (324). Este estudio nos refuerza la hipótesis de que la eficacia hipotensora de las prostaglandinas es independiente de la presencia o ausencia del conservante BAC, incluso cuando el periodo de tratamiento se prolonga, de los 28 días de nuestro estudio hasta los 12 meses del citado ensayo.

En mayo de 2014 se realizó un estudio en el que participaron 28 pacientes (28 ojos) que estaban en tratamiento con Xalatan® o Travatan Z®. Su tratamiento fue sustituido durante dos meses por un tratamiento con Tafluprost con un menor contenido en BAC (de 0,01% a 0,001%). Tras el periodo de tratamiento se observó una mejoría significativa en seguridad, aunque no existió ningún cambio significativo en la reducción de la PIO al final del estudio (9). Esto parece indicar que una reducción en el contenido de BAC en la formulación del medicamento no modifica los resultados de PIO de los sujetos a ensayo.

Los estudios clínicos, incluido el nuestro, han demostrado que la presencia o ausencia de BAC en preparados oftálmicos de prostaglandinas no afecta a la eficacia. Esto también se ha demostrado, específicamente, para los productos que contienen la prostaglandina Latanoprost como los que se describen a continuación.

Rouland, en los años 2012 (325) y 2013 (326), llevó a cabo dos ensayos clínicos (de fase II y III), con el fin de evaluar la eficacia de la presión intraocular (PIO) y la seguridad de Latanoprost libre de conservantes (T2345) frente a Latanoprost conservado BAC (Xalatan<sup>®</sup>), para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto o la hipertensión ocular.

El ensayo clínico de fase II (325), fue un estudio cruzado, con 6 semanas de tratamiento, que se llevó a cabo en 30 (2x15) pacientes. Demostró que ambos productos poseían una eficacia similar. No se hallaron diferencias significativas en los resultados de las mediciones de la PIO que se realizaron a distintas horas (8:00, 12:00, 16:00 y 20:00h) los días de visita de paciente. A nivel farmacocinético se demostró que, tras la instilación, el AUC (0-30') presentaba diferencias significativas ( $p < 0,036$ ) entre grupos, destacando el hecho de que las concentraciones plasmáticas más bajas correspondían al grupo de tratamiento con Latanoprost sin conservantes (AUC sin BAC=1,086+509 pg.min/ml y AUC Xalatan<sup>®</sup>=1,379+784 pg.min/ml). Esta menor concentración, debida probablemente a la falta de BAC y en consecuencia a la peor absorción del principio activo, no se traduce en una disminución del efecto farmacológico antihipertensivo. A pesar de que nuestro periodo de tratamiento fue de dos semanas más, este hecho no es un factor que pueda influir en los resultados de eficacia. Se podría afirmar que ambos ensayos clínicos presentan conclusiones análogas: si bien es posible un sinergismo entre BAC y Latanoprost, este no es suficiente para que se perciba una diferencia estadísticamente significativa, en términos de eficacia, entre los grupos a estudio.

El ensayo clínico de fase III (326), fue un estudio multicéntrico, internacional con investigador ciego, en el que 402 pacientes con GPAA o HTO, ya controlados con Xalatan<sup>®</sup>, fueron aleatorizados para recibir Latanoprost libre de conservantes o Xalatan<sup>®</sup> durante 3 meses, después de un período de lavado de 5 días, a fin de lograr una PIO superior a 22 mm de Hg en la línea base. La variable principal fue

la variación de la PIO entre día 0 y el día 84 en el ojo peor controlado. Los resultados del estudio de fase III mostraron que la PIO media se redujo desde el inicio hasta el día 84 en un 36% con Latanoprost libre de conservantes ( $8,6 \pm 2,6$  mmHg) y un 38% con Xalatan® ( $9,0 \pm 2,4$ mmHg). Estos resultados cumplen los límites establecidos para la no inferioridad del estudio. Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se concluyó que, la formulación libre de conservante mostró una eficacia no inferior en la reducción de la PIO a la obtenida con Xalatan®. Este resultado es equivalente al obtenido en nuestro estudio.

Debido a su mecanismo de acción, BAC presenta un efecto potenciador de la absorción del principio activo, por lo que aumentaría la cantidad del mismo disponible en la cámara anterior, mejorando así su biodisponibilidad y, en consecuencia, la eficacia del producto. Esta hipótesis no es confirmada por nuestros resultados, ya que los productos intervinientes, Xalatan® y Latanoprost libre de conservantes, no presentan diferencias significativas en cuanto a la no inferioridad en términos de eficacia, lo que nos lleva a pensar que las posibles variaciones farmacocinéticas que BAC podría provocar en la absorción del principio activo, no son suficientes para que puedan verse reflejadas en su efecto farmacológico, al menos no con fármacos lipofílicos como las prostaglandinas (271, 327).

Además, algunos estudios rango-dosis han demostrado que la reducción de la PIO no está relacionada con la cantidad de principio activo administrado. Eveleth et al. (328), llevaron a cabo un estudio con 286 pacientes con PIO entre 24 y 36 mm de Hg, a los que aleatorizaron según la dosis de Latanoprost recibida: 50 (Xalatan®), 75, 100 y 125 mg/ml; tras 4 semanas de tratamiento se observaron reducciones de la PIO respecto a la línea base, sin embargo estas reducciones no fueron estadísticamente significativas entre las distintas concentraciones utilizadas.

Nuestros resultados son consistentes con todos los ensayos clínicos publicados. Ninguno de ellos mostró diferencias significativas, en términos de eficacia de reducción de la PIO, entre las formulaciones antiglaucomatosas con BAC o sin él, en especial cuando se trata de principios activos lipofílicos como las prostaglandinas. En estos fármacos la influencia del conservante en su absorción

es mucho menor que cuando se trata de principios activos hidrófilos, como es el caso de algunos betabloqueantes, cuya capacidad de penetración en el epitelio corneal es menor debido a ese carácter hidrofílico, por lo que la presencia del conservante BAC podría mejorar su absorción al solubilizar el epitelio corneal.

## 6.2.- SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO.

Podemos afirmar, de forma general, que no existen grandes diferencias en cuanto a eficacia en las diferentes prostaglandinas usadas como antiglaucomatosas. Latanoprost es el principio activo de este grupo con mayor tolerancia ocular y menor cantidad de acontecimientos adversos. Esto sugiere un mejor ratio eficacia/tolerancia (233, 322, 329, 330).

Los beneficios en la reducción de la contaminación microbiana por acción del conservante, se ven contrastados por los efectos secundarios oculares causados por el uso continuado del mismo. Relativamente pocos estudios han sido diseñados de manera específica para evaluar los efectos secundarios de los fármacos antiglaucomatosos; la mayoría de la información se deriva de los ensayos para evaluar la eficacia de los nuevos tratamientos.

En nuestro estudio no se aprecian modificaciones, entre los dos grupos, ni en la agudeza visual, ni en la excavación papilar a los 28 días de tratamiento. La evolución de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, no se ve modificada a lo largo del estudio. Respecto al malestar ocular que pudieran sufrir los sujetos a ensayo, no existen diferencias significativas ( $p=1$ ), entre los distintos tratamientos, en ninguna de las visitas realizadas.

Los síntomas más frecuente tras la instilación de colirios conservados son picazón y ardor. La presencia del amonio cuaternario se asocia más comúnmente con reacciones tóxicas irritantes (8). Sin embargo, en nuestro estudio el picor ocular acontece por igual y en la misma intensidad en ambos grupos de tratamiento. Esto puede ser debido a que el tiempo de tratamiento fue insuficiente para poder demostrar una menor tolerabilidad del medicamento libre de conservantes.

La hiperemia conjuntival es el efecto secundario más común en el uso de las prostaglandinas (8, 271). Esta reacción ocular, en nuestro estudio, parece que no ha sido potenciada por la presencia de BAC ya que se ha distribuido por igual en los dos grupos a estudio, los dos sujetos que han mostrado dicho acontecimiento

adverso pertenecen, cada uno de ellos, a uno de los dos grupos a estudio (Xalatan<sup>®</sup> y Latanoprost libre de conservante). Sin embargo, existen estudios, con un elevado tamaño muestral, en los que se evaluó un tratamiento con prostaglandinas libre de conservantes, que sustituyó al conservado durante dos y tres meses. Trascurrido el tiempo se observó una mejora en los signos y síntomas objetivos y subjetivos, y una disminución significativa en la hiperemia conjuntival (4, 320). Estos resultados demuestran que la hiperemia conjuntival es debida a la presencia del conservante BAC, y que el tiempo de tratamiento es un factor importante para poder observar la diferente seguridad que existe entre tratamientos con y sin conservante.

Varios estudios epidemiológicos confirman que, aproximadamente, la mitad de los pacientes tratados con medicación tópica antiglaucomatosa tienen signos y/o síntomas de enfermedad en la superficie ocular (3, 331-333).

La acción tóxica de los conservantes sobre la superficie ocular ha sido ampliamente demostrada, tanto *in vitro* como *in vivo*, en seres humanos y animales (334). Hay una gran cantidad de evidencias a partir de estudios experimentales y clínicos que demuestran que, el uso a largo plazo de los fármacos oftálmicos puede inducir cambios en la superficie ocular, causando malestar ocular, inestabilidad de la película lagrimal, inflamación conjuntival, fibrosis subconjuntival, apoptosis epitelial, y deterioro de la superficie corneal. La inflamación subclínica también ha sido descrita en pacientes que reciben tratamientos contra el glaucoma durante largos períodos de tiempo. Sin embargo, los mecanismos, del principio activo y del conservante, que están implicados en la inducción de los efectos tóxicos y/o proinflamatorios de las soluciones oftálmicas, todavía se está debatiendo (271).

Numerosos estudios *in vitro* (306, 335-343) demostraron que todos los conservantes, incluso a muy baja concentración son citotóxicos, responsables de apoptosis y de generación de radicales libres. Sin embargo, los principios activos no indujeron ningún tipo de mecanismo apoptótico a las dosis de uso habituales (9). En resumen, en todos estos estudios se demostró que BAC, frente a las preparaciones no conservadas, inducía una disminución significativa en la viabilidad celular, un incremento de la oxidación celular y un incremento en las citoquinas proinflamatorias. Estos resultados, o su equivalencia en clínica, no se

observan en nuestro estudio, posiblemente porque los cambios *in vitro* no siguen el principio de analogía y no son extrapolables en su totalidad a los estudios realizados *in vivo*. Además, ha de tenerse en cuenta que, el tiempo de contacto del conservante, así como las concentraciones usadas en los estudios *in vitro*, son mayores que las usadas en la práctica clínica habitual.

Se realizó un estudio epidemiológico prospectivo en 4107 pacientes que presentaban hipertensión ocular o GPAA (334). El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de la toxicidad ocular provocada por el conservante BAC contenido en los medicamentos oftálmicos antiglaucomatosos, con Timolol o Latanoprost. Se evaluó la toxicidad ocular de ambos grupos (con o sin BAC). La presencia de malestar ocular fue significativamente más prevalente ( $p < 0.001$ ) en aquellos pacientes tratados con gotas oftálmicas conservadas, en comparación con aquellos en pacientes tratados con antiglaucomatosos libres de BAC. Estos resultados contrastan con los obtenidos en nuestro estudio, donde no se aprecian diferencias significativas de malestar ocular entre los dos grupos a estudio. Este hecho se podría explicar por la diferencia en el tiempo de tratamiento, de 4 meses en el estudio de Pisella et al. (334), a 28 días en el nuestro.

Jaenen et al. (3), en un estudio con 9658 pacientes con GPAA, compararon la prevalencia de aparición de efectos secundarios entre preparaciones oftálmicas de  $\beta$ -bloqueantes, con y sin conservantes. Concluyeron que los acontecimientos adversos registrados, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que utilizan colirios conservados, en comparación con aquellos tratados con preparaciones oftálmicas libres de BAC. De esto se deduce que, gran parte de las reacciones adversas observadas no son debidas al principio activo, sino al excipiente antimicrobiano añadido. La misma conclusión se obtuvo al utilizar células epiteliales de córnea humana para demostrar que la citotoxicidad de soluciones oftálmicas disminuye en ausencia de BAC (295).

Para evaluar los efectos a largo plazo de los conservantes, que contiene las gotas antiglaucomatosas, en la superficie ocular, Martone et al. (292) evaluaron un total de 84 pacientes, a los que dividieron en grupos según tratamiento con Timolol o con Latanoprost, conservado y no conservado. Los resultados de este estudio sugieren que las reacciones adversas de los tratamientos suministrados

pueden ser atribuibles al conservante BAC, independientemente del principio activo del que se tratará,  $\beta$ -bloqueante o prostaglandina.

En otro estudio se utilizó citología de impresión y técnicas de microscopía confocal *in vivo*, para investigar de forma prospectiva en 27 ojos de 27 pacientes, sin tratamiento previo glaucomatoso, los efectos del conservante BAC frente a las preparaciones libres de él. Después de 6 meses de tratamiento con Levobunolol se observaron cambios epiteliales en la conjuntiva, lo que sugiere que los conservantes ejercen sus efectos tóxicos en un periodo relativamente corto de tiempo, al menos, a un nivel subclínico (344).

Como agente microbicida su toxicidad es dosis-dependiente. El efecto que muestran, sobre la toxicidad ocular, los análogos de prostaglandinas, como el Latanoprost, cuando van acompañados con BAC. Las prostaglandinas conservadas con BAC parece ser que induce una menor toxicidad en las células conjuntivales que una solución de BAC a la misma concentración. Este hecho se podría explicar por el potencial antioxidante de la prostaglandina, que contrarrestaría los radicales libres originados por la actuación del conservante, con la excepción de la prostaglandina Bimatoprost, que no presenta esta propiedad antioxidante (339, 340). Este puede ser otro de los motivos por los cuales, las reacciones adversas de nuestro estudio no muestran diferencias significativas entre ambos grupos, ya que la mayor toxicidad ocular que muestra el grupo con tratamiento conservado es contrarrestada por su perfil antirradicalario.

Stevens et al. (345), realizaron un estudio con Timolol como principio activo, en el que se pretendía evaluar los efectos perjudiciales de BAC, tras instilación diaria, durante un mes de tratamiento. Trascurrido este tiempo se detectó una inflamación en la cámara anterior, que fue significativamente superior ( $p < 0.0013$ ) en el grupo con tratamiento conservado respecto a la observada en el grupo libre de conservante. Al analizar estos resultados, discrepantes con los de nuestro estudio, hemos de tener en cuenta dos aspectos; en primer lugar que la toxicidad ocular fue evaluada a nivel subclínico, y en segundo lugar que el Timolol es un  $\beta$ -bloqueante, principio activo con mayor agresividad ocular que las prostaglandinas.

Sin embargo, Uusitalo et al. (316) llevaron a cabo un estudio postcomercialización en el que se demostró una seguridad similar, tanto en el medicamento sin conservantes como en el comparador conservado, sin hallazgos de seguridad inesperados. La incidencia de hiperemia ocular fue similar en ambas formulaciones, y fue de gravedad predominantemente moderada con Tafluprost conservado (en nuestro caso con Xalatan®), y de gravedad leve con Tafluprost sin conservantes (Latanoprost en nuestro estudio), mostrando una incidencia 1:1. De forma similar a lo que ocurriera con nuestro estudio, el tiempo de tratamiento, 8 días en este caso, se podría considerar insuficiente para la evaluación clínica del malestar ocular que puedan sufrir los pacientes a estudio. Idéntica conclusión fue la obtenida tras la realización de un estudio doble ciego, donde se evaluó la seguridad de Travoprost conservado y no conservado con BAC, tras dos semanas de tratamiento (319).

Uusitalo et al. (322), posteriormente, realizaron un estudio, en el que se incrementó el tiempo de tratamiento de su estudio original a 12 semanas. Un total de 158 pacientes fueron incluidos en el ensayo, todos presentaban malestar ocular durante el tratamiento con Xalatan®, el cual fue sustituido por Tafluprost sin conservantes durante el estudio. Tras el periodo de tratamiento se observó que el número de pacientes que exhibían síntomas oculares se redujo, aproximadamente, a la mitad, en comparación con los que mostraba el medicamento Xalatan® al inicio del estudio. Este hecho refrenda la hipótesis de que el tiempo de tratamiento de nuestro estudio probablemente sea insuficiente para mostrar cambios clínicos, aún a pesar de su existencia.

En nuestro estudio el número de acontecimientos adversos registrados en cada grupo de tratamiento es diferente, 15 acontecimientos adversos registrados en el grupo de Xalatan®, y 6 en el de Latanoprost sin conservantes. Sin embargo, este número prácticamente se iguala cuando hablamos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, siendo de 3 en el grupo de Xalatan®, y de 4 en el grupo de Latanoprost. Lo mismo ocurrió en un estudio de no inferioridad realizado con Travoprost con y sin BAC, donde los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron iguales en ambos grupos, se demostró una seguridad equivalente de ambas formulaciones, con y sin BAC (318). Cabe

destacar que el tiempo de tratamiento de este estudio fue de tres meses, a pesar de lo cual no hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

Hamacher et al. (317) evaluaron la seguridad de un colirio con prostaglandinas y BAC, frente a uno libre de conservante, en un estudio multicéntrico, fase III, realizado con 43 sujetos glaucomatosos. Como ocurre en nuestro estudio, ninguno de los acontecimientos adversos no oculares se consideraron relacionados con el tratamiento. Se obtuvieron incidencias de hiperemia conjuntival algo mayores en los pacientes que utilizaron la formulación de Tafluprost sin conservantes, frente a los pacientes con formulación conservada (6:2). Por el contrario, en nuestro estudio la incidencia de hiperemia se distribuyó por igual en ambos grupos. El picor ocular se distribuyó por igual en ambos grupos (1:1), hecho que coincide con nuestro estudio. Tampoco hubo hallazgos inesperados relacionados con la seguridad, y ambas formulaciones fueron bien toleradas. La mayoría de los eventos adversos fueron a nivel ocular y de gravedad leve, como ocurre en nuestro estudio, donde de los 21 acontecimientos adversos registrados, solo dos (sujetos 7 y 104), presentan una intensidad moderada. Ante la coincidencia en el perfil de seguridad de ambos estudios, destacamos el hecho de que la duración del tratamiento es el mismo en ambos, 4 semanas, hecho que parece ser un factor decisivo en la aparición de efectos secundarios oculares. En contradicción con lo expuesto, fueron suficientes 4 semanas de sustitución de la medicación hipotensora, con prostaglandinas conservadas, por tratamiento libre de BAC, para obtener resultados significativos en la mejoría de los síntomas de sequedad ocular (323). La evolución de la seguridad fue positiva y el test de función lagrimal solo mostró una tendencia. Además, el tamaño muestral del estudio (28 ojos) se podría considerar escaso para dicha evaluación, ya que el tiempo de tratamiento con BAC muestra una correlación con las reacciones adversas oculares manifestadas (285).

Recientemente se realizó un estudio en el que participaron 50 pacientes diagnosticados de glaucoma o hipertensión sin tratamiento previo. Se dividieron, sin aleatorización previa, en dos grupos, uno expuesto a BAC y otro no expuesto. Al final de las 22 semanas de tratamiento, se observó, por análisis de microscopía focal, una menor alteración en la superficie ocular. Estos datos no son contrastables con los nuestros ya que este estudio careció de aleatorización, y la

asignación de los pacientes a los distintos grupos de tratamiento fue realizada por el oftalmólogo conforme a datos clínicos (286).

En los estudios clínicos de fase II (325) y III (326), realizados por Rouland et al., junto con la eficacia se valoró la seguridad del medicamento sin conservantes frente a su homólogo conservado.

En el estudio fase II (319) se obtuvo una menor puntuación de los síntomas oculares tras la instilación del producto en investigación, frente al medicamento de referencia Xalatan® ( $p < 0,001$ ), se concluyó que la formulación libre de conservantes presenta una mayor tolerancia local. Esta diferencia entre tratamientos no fue apreciada en nuestro estudio debido, posiblemente, al tiempo de tratamiento, que fue de 3 meses en el estudio de Rouland frente a los 28 días de tratamiento en nuestro estudio.

En nuestro estudio el número de pacientes con acontecimientos adversos fue mayor en el grupo de Xalatan® que en el grupo libre de BAC (16% frente a un 6,6%). Esto mismo sucedió en el estudio realizado por Rouland et al. en el 2013 (326), donde se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos en el grupo del fármaco de referencia frente al grupo con el tratamiento libre de conservantes (11,6% frente a 8,5%). Todos los acontecimientos adversos, recogidos en ambos estudios, tienen una intensidad leve o moderada. Ninguno de los acontecimientos adversos sistémicos recogidos en ambos ensayos muestra una relación con el fármaco a estudio. Si bien en nuestro estudio no existen diferencias en el malestar ocular entre los distintos grupos a estudio ( $p=1$ ), en el estudio de Rouland et al. se observaron diferencias significativas en malestar ocular, el medicamento objeto de investigación presentaba una mejor tolerancia local que el medicamento formulado con BAC. Esta diferencia entre ambos estudios puede ser atribuible al periodo de tratamiento, al ser más largo en el estudio de Rouland et al. el tiempo que ojo está expuesto al conservante es mayor, y por tanto el malestar ocular también.

Las diferencias observadas en estudios cuyo objetivo principal es verificar la seguridad de los medicamentos libres de conservantes frente a los conservados, pueden ser atribuibles al tiempo de tratamiento y al número de instilaciones día que se realiza. En nuestro estudio ambos parámetros fueron demasiado escasos

para poner de manifiesto la potencial toxicidad relacionada con BAC, ya que sus reacciones adversas son dosis-tiempo dependiente (334). Disminuciones en el contenido de BAC reflejan una mejoría en el perfil de seguridad de los medicamentos, como así lo demuestra un estudio publicado en mayo del 2014 en el que participaron 28 pacientes (28 ojos) en tratamiento previo con Xalatan<sup>®</sup> o Travatan Z<sup>®</sup>, que fue sustituido durante dos meses por un tratamiento con Tafluprost con un menor contenido en BAC (de 0,01% a 0,001%) (9).

Los ensayos que investigan los análogos de prostaglandinas para el tratamiento del glaucoma son normalmente de corta duración. En el análisis de la literatura sobre la terapia del glaucoma, Lee et al. (346) afirmaron que la duración media de los estudios para los análogos de prostaglandinas es de 12 semanas, y que el 78% de los ensayos tenía una duración inferior a 3 meses. Sin embargo, como la terapia del glaucoma es administrada de forma crónica, se requieren estudios más prolongados para determinar su eficacia y tolerabilidad a largo plazo.

## **7.- CONCLUSIONES**

---



## 7-CONCLUSIONES

- La eficacia de Latanoprost libre de conservantes no es inferior a Xalatan® en el mantenimiento de las cifras de presión intraocular, en el glaucoma primario de ángulo abierto, durante 28 días de tratamiento.

- La agudeza visual de los pacientes tratados con Latanoprost libre de conservantes no se ve modificada, durante 28 días de tratamiento, ni existen diferencias significativas al comparar la evolución de esta variable entre los pacientes tratados con Xalatan® y los tratados con Latanoprost libre de conservante.

- La excavación papilar de los pacientes tratados con Latanoprost libre de conservantes no se ve modificada, durante 28 días de tratamiento, ni existen diferencias significativas al comparar la evolución de esta variable entre los pacientes tratados con Xalatan® y los tratados con Latanoprost libre de conservante.

- La tensión arterial sistémica de los pacientes tratados con Latanoprost libre de conservantes no se ve modificada, durante 28 días de tratamiento, ni existen diferencias significativas al comparar la evolución de esta variable entre los pacientes tratados con Xalatan® y los tratados con Latanoprost libre de conservante.

- El porcentaje de pacientes tratados con Latanoprost libre de conservantes no se ven modificadas, durante 28 días de tratamiento, ni existen diferencias significativas al comparar la evolución de esta variable entre los pacientes tratados con Xalatan® y los tratados con Latanoprost libre de conservante.

- El uso del medicamento objeto del estudio, durante 28 días de tratamiento, se considera seguro.



## **8.- BIBLIOGRAFÍA**

---



## 8.-BIBLIOGRAFÍA.

1. Honrubia Lopez FM, Garcia Sanchez J. Evolución del diagnóstico precoz del glaucoma. En: Garcia Sanchez J, Honrubia Lopez FM, Garcia Feijóo J, Julvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de angulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 15-18.
2. García Sanchez J, Honrubia Lopez FM. Evolución del concepto de glaucoma y su tratamiento. En: García Sanchez J, Honrubia Lopez FM, Garcia Feijóo J, Julvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de angulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 19-22.
3. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007 May-Jun;17(3):341-9.
4. Hommer A, Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. *Clin Ophthalmol.* 2011;5: 623-31.
5. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2014 Jun 26 [Epub ahead of print].
6. Alward WLM. Glaucoma. Los requisitos en oftalmología. Barcelona: Harcourt; 2001.
7. Dams I, Wasyluk J, Prost M, Kutner A. Therapeutic uses of prostaglandin F (2 $\alpha$ ) analogues in ocular disease and novel synthetic strategies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013 Jul-Aug;104-105:109-21.
8. Bagnis A, Papadia M, Scotto R, Traverso CE. Antiglaucoma drugs: The role of preservative-free formulations. *Saudi J Ophthalmol.* 2011 Oct;25(4):389-94.
9. Kumagami T, Wakiyama H, Kusano M, Kajiyama A, Miura Y, Uematsu M, et al. Comparison of corneal safety and intraocular pressure-lowering effect of tafluprost ophthalmic solution with other prostaglandin ophthalmic solutions. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014 May;30(4):340-5.

- 10 Grewe R. The history of glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1986 Feb;188(2):167-9.
- 11 Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2009 Jul-Aug;57(4): 257-66.
- 12 Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011 Oct; 93(4):331-9.
- 13 Loscos Arenas J. Cirugía del Glaucoma mediante esclerectomía profunda no perforante con implante supraciliar: Resultados a 24 meses, factores asociados a la eficacia y estudio mediante Biomicroscopía ultrasónica (tesis doctoral). Barcelona: Universidad Autònoma de Barcelona. Departamento de Cirugia; 2013.
- 14 Tătaru CP, Purcărea VL. Antiglaucoma pharmacotherapy. *J Med Life.* 2012 Sep 15; 5(3): 247-51.
- 15 Gupta D. Glaucoma: Diagnosis and Management. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
- 16 Shields MB, Ritch R, Krupin T. *The Glaucomas.* 2<sup>nd</sup> ed. Mosby, 1996.
- 17 European Glaucoma Society. Terminología y Pautas para el Glaucoma. 2<sup>a</sup> Ed. Savona: Dogma; 2003.
- 18 Ferreiro López S, Ruiz Navarro S. Glaucoma. *Oftalmología en Atención primaria.* 2<sup>a</sup> ed. Jaén: Formación Alcalá; 2003. p.199-224.
- 19 Lee DA, Higginbotham EJ. Glaucoma and its treatment: a review. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 Apr 1;62(7):691-9.
- 20 Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics.* 2012 Oct 10;6:22.
- 21 Rodríguez-Blanco M, Piñeiro A, Bande M, López-Valladares MJ. Glaucoma de ángulo cerrado secundario a topiramato. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012 Apr; 87(4):122-4.
- 22 De Pablo Gomez de Liaño L, Montero Rodríguez M, Guitierrez Díaz E. Corticoides: efectos secundarios oculares. *Mas Dermatol.* 2012;17:18-21.

- 23 Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 jun;120(6):701-13.
- 24 Sihota R, Ghate D, Mohan S, Gupta V, Pandey RM, Dada T. Study of biometric parameters in family members of primary angle closure glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2008 Apr;22(4):521-7.
- 25 Benedi J, Martin-Aragon S. Glaucoma tratamiento farmacologico. *dfarmacia (revista on-line)* 2010 (acceso 22 de julio de 2013); 29(5) : 71(6). Disponible en: [http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?\\_f=13&idContenido=13155629&idCategoria=3](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=13&idContenido=13155629&idCategoria=3)
- 26 Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*. 2010 Sep 3;4:52-9.
- 27 Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. *Glaucoma: Medical Diagnosis and Therapy*. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier Limited; 2009.
- 28 Leite MT, Prata TS, Kera CZ, Miranda DV, de Moraes Barros SB, Melo LA Jr. Ascorbic acid concentration is reduced in the secondary aqueous humour of glaucomatous patients. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 May;37(4):402-6.
- 29 Wielgus AR, Sarna T. Ascorbate enhances photogeneration of hydrogen peroxide mediated by the iris melanin. *Photochem Photobiol*. 2008 May-Jun; 84(3):683-91.
- 30 Gabelt BT, Kaufman PL. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Sep;24(5):612-37.
- 31 Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Dec;32(13):3145-66.
- 32 Göbel K, Rüfer F, Erb C. Physiology of aqueous humor formation, diurnal fluctuation of intraocular pressure and its significance for glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011 Feb;228(2):104-8.
- 33 Civan MM, Macknight AD. The ins and outs of aqueous humour secretion. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):625-31.

- 34 Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. En Becker-Shaffer's, Diagnosis and Therapy of the glaucomas. 8th edition. Mosby: Elsevier;2009.
- 35 Törnquist P, Alm A, Bill A. Permeability of ocular vessels and transport across the blood-retinal-barrier. *Eye (Lond)*. 1990;4(2):303-9.
- 36 Yamaguchi Y, Watanabe T, Hirakata A, Hida T. Localization and ontogeny of aquaporin-1 and -4 expression in iris and ciliary epithelial cells in rats. *Cell Tissue Res*. 2006 Jul;325(1):101-9.
- 37 Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Krufft B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1117-22.
- 38 Gulati V, Fan S, Zhao M, Maslonka MA, Gangahar C, Toris CB. Diurnal and nocturnal variations in aqueous humor dynamics of patients with ocular hypertension undergoing medical therapy. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jun;130(6):677-84.
- 39 Nau CB, Malihi M, McLaren JW, Hodge DO, Sit AJ. Circadian Variation of Aqueous Humor Dynamics in Older Healthy Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov;54(12):7623-9.
- 40 Konstas AG, Katsanos A, Quaranta L, Voudouragkaki IC, Diafas S, Kozobolis VP. Ritmo circadiano y fluctuacion de la presion intraocular. En: Garcia Sanchez J, Honrubia Lopez FM, Garcia Feijóo J, Julvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de angulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 49-58
- 41 Gumus K, Bozkurt B, Sonmez B, Irkec M, Orhan M, Saracbasi O. Diurnal variation of intraocular pressure and its correlation with retinal nerve fiber analysis in Turkish patients with exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Feb; 244(2): 170-6
- 42 Deokule SP, Doshi A, Vizzeri G, Medeiros FA, Liu JH, Bowd C, Zangwill L, Weinreb RN. Relationship of the 24-hour pattern of intraocular pressure with optic disc appearance in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):833-9.

- 43 Deokule SP, Doshi A, Vizzeri G, Medeiros FA, Liu JH, Bowd C, et al. Relationship of the 24-hour pattern of intraocular pressure with optic disc appearance in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):833-9.
- 44 Realini T, Weinreb RN, Wisniewski S. Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):47-51.
- 45 Sánchez Pulgarín M. Estudio de correlacion entre la capa de fibras nerviosas peripapilar y macular y el campo visual en pacientes con glaucoma (tesis doctoral). Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid; 2013.
- 46 Erich Seidel. Weitere experimentelle Untersuchungen über die Quelle und den Verlauf der intraokularen Saftströmung [Internet]. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*. p. 101-4. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF01864034>.
- 47 Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004 May 22; 363(9422):1711-20.
- 48 Chopin E, Lundy D. *Atlas of Glaucoma*. 2th ed. Oxfordshire: Informa Healthcare; 2007.
- 49 Stamper RI, Lieberman MF, Drake MV. Aqueous Humor Dynamics. En *Becker-Shaffer's, Diagnosis and therapy of the glaucomas*. 7th edition. Mosby: Elsevier; 1999.
- 50 Alward WLM. Anatomía y fisiología del sistema acuoso. *Glaucoma. Los requisitos en oftalmología*. Barcelona: Harcourt; 2000.
- 51 Morricon J, Pollack M.D *Glaucoma Science and practice*. Hong Kong: Ed Thieme; 2003.
- 52 Bradley JM, Vranka J, Colvis CM, Conger DM, Alexander JP, Fisk AS, et al. Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Dec;39(13):2649-58.
- 53 Tamm ER, Fuchshofer R. What increases outflow resistance in primary open-angle glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2007 Nov;52(2):101-4.

- 54 Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF-beta and wound healing. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21:75–89.
- 55 Han H, Kampik D, Grehn F, Schlunck G. TGF- $\beta$ 2-induced invadosomes in human trabecular meshwork cells. *PLoS One.* 2013 Aug 5;8(8):e70595
- 56 Chang C, Werb Z. The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis. *Trends Cell Biol.* 2001 Nov;11(11):37-43.
- 57 Li G, Moss SE, Alexander RA, Ali RR, Fitzke FW, Cordeiro MF. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:175–82.
- 58 Grossmann J. Molecular mechanisms of detachment-induced apoptosis-anoikis. *Apoptosis.* 2002 Jun;7(3):247-60.
- 59 Zhang X, Cheng M, Chintala SK. Kainic acid-mediated upregulation of matrix metalloproteinase-9 promotes retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Jul;45(7):2374-83.
- 60 Yan X, Tezel G, Wax MB, Edward DP. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 2000 May;118(5):666-73.
- 61 Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, Hernandez MR. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia.* 2001 Mar 1;33(3):205-16.
- 62 He S, Prasanna G, Yorio T. Endothelin-1-mediated signaling in the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Aug;48(8):3737-45.
- 63 Morgan JE. Circulation and axonal transport in the optic nerve. *Eye (Lond).* 2004 Nov;18(11):1089-95.
- 64 Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, Morgan WH, Yu PK, Su EN. Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog Retin Eye Res.* 2013 Sep;36:217-46.

- 65 Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R, Rojas B, Gallego BI, García Martín ES. Anatomofisiología del nervio óptico: glioarquitectura y vascularización. En: Garcia Sanchez J, Honrubia Lopez FM, Garcia Feijóo J, Julvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de angulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 69-88.
- 66 Chader GJ. Advances in glaucoma treatment and management: neurotrophic agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 May 4;53(5):2501-5.
- 67 Labrada Rodríguez YH. Algunas consideraciones sobre la fisiopatología del glaucoma. *Rev Cubana Oftalmol (internet)* 2007 (acceso 15 de julio de 2014); 20(2). Disponible en [http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol20\\_2\\_07/oft18207.html](http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol20_2_07/oft18207.html)
- 68 Ghaffariyeh A, Honaripisheh N, Heidari MH, Puyan S, Abasov F. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2011 Jan;88(1):80-5.
- 69 Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Mar;31(2):152-81.
- 70 Belzunce A, Casellas M. Vascular risk factors in primary open angle glaucoma. *An Sist Sanit Navar.* 2004 Sep-Dec;27(3):335-44.
- 71 Tataru C, Enachescu A. Aspecte clinice în glaucoma. *Viata Medicala.* 2004;28;1-3.
- 72 Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J.* 2013 Jun 7;4(1):14.
- 73 Ghanem AA, Elewa AM, Arafa LF. Endothelin-1 and nitric oxide levels in patients with glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2011;46(2):98-102.
- 74 Shoshani YZ, Harris A, Shoja MM, Rusia D, Siesky B, Arieli Y, et al. Endothelin and its suspected role in the pathogenesis and possible treatment of glaucoma. *Curr Eye Res.* 2012 Jan;37(1):1-11.
- 75 Orgül S, Cioffi GA, Wilson DJ, Bacon DR, Van Buskirk EM. An endothelin-1 induced model of optic nerve ischemia in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 Aug; 37(9):1860-9.

- 76 Chauhan BC. Endothelin and its potential role in glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008 Jun;43(3):356-60.
- 77 Yorio T, Krishnamoorthy R, Prasanna G. Endothelin: is it a contributor to glaucoma pathophysiology? *J Glaucoma*. 2002 Jun;11(3):259-70.
- 78 Cellini M, Strobbe E, Gizzi C, Balducci N, Toschi PG, Campos EC. Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma. *Life Sci*. 2012 Oct 15;91(13-14):699-702.
- 79 Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, Cure JK, Olinger RE. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:168-72.
- 80 Zhang YQ, Li J, Xu L, Zhang L, Wang ZC, Yang H, et al. Anterior visual pathway assessment by magnetic resonance imaging in normal-pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2012 Jun;90(4):295-302.
- 81 Harris A, Siesky B, Wirostko B. Cerebral blood flow in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013 Jun-Jul;22 Suppl 5:S46-8.
- 82 Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B; BESS Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):85-93.
- 83 Zanon-Moreno V, Garcia-Media JJ, Zanon-Viguer V, Moreno Nadal MA, Pinazo-Duran MD. Smoking, an additional risk factor in elder women with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis*. 2009;15:2953-9.
- 84 Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:62-9.
- 85 Yang J, Tezel G, Patil RV, Romno C, Wax MB. Serum autoantibody against glutathione-S-transferase in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42:1273-6.
- 86 Gherghel D, Griffiths HR, Hilton EJ, Cunliffe IA, Hosking SL. Systemic reduction in glutathione levels occurs in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46:877-83.

- 87 Yildirim O, Ates NA, Ercan B, Muslu N, Unlu A, Tamer L, et al. Role of oxidative stress enzymes in open angle glaucoma. *Eye*. 2005; 19:580-3.
- 88 Rönkkö S, Rekonen P, Kaarniranta K, Puustjarvi T, Teräsvirta M, Uusitalo H. Phospholipase A2 in chamber angle of normal eyes and patients with primary open angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Mol Vis*. 2007 Mar 26;13:408-17.
- 89 Dreyer EB. A proposed role for excitotoxicity in glaucoma. *J Glaucoma*. 1998; 7:62-67.
- 90 Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*. 2006 Sep;25(5):490-513.
- 91 Bai N, Aida T, Yanagisawa M, Katou S, Sakimura K, Mishina M, et al. NMDA receptor subunits have different roles in NMDA-induced neurotoxicity in the retina. *Mol Brain*. 2013 Jul 31;6:34.
- 92 Husain S, Abdul Y, Potter DE. Non-analgesic effects of opioids: neuroprotection in the retina. *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):6101-8.
- 93 Moreno MC, Sande P, Marcos HA, de Zavalía N, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity. *FASEB J*. 2005;19:1161-2.
- 94 Garrido Bañuelo G. El glaucoma, neuropatía óptica. *CT 3*. 2011;187-208
- 95 Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A, Noda K, Hisatomi T, She H, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci*. 2006;26:12633-41
- 96 Tezel G. TNF- $\alpha$  signaling in glaucomatous neurodegeneration. *Prog Brain Res*. 2008;173:409-21.
- 97 Kaushik S, Pandav SS, Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med*. 2003;49:90-5.
- 98 Quigley H. *Glaucoma diagnosis*. The Netherlands: Kugler Publications; 2004.
- 99 Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991 Jan;109(1):77-83.

- 100 Sommer A. Retinal nerve fiber layer. *Am J Ophthalmol*. 1995 Nov;120(5):665-7.
- 101 Gonzalez I. Seguimiento a largo plazo de ojos con hipertension ocular. Diagnostico precoz del glaucoma. Tesis doctoral. Zaragoza 1994.
- 102 Shastry BS. Genetic susceptibility to primary angle closure glaucoma (PACG). *Discov Med*. 2013 Jan;15(80):17-22.
- 103 Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20.
- 104 Chen SD, Wang L, Zhang XL. Neuroprotection in glaucoma: present and future. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126(8):1567-77.
- 105 Tuulonen A, Airaksinen PJ, Erola E, Forsman E, Friberg K, Kaila M, et al. The Finnish evidence-based guideline for open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Feb;81(1):3-18.
- 106 Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Pablo L, Honrubia FM. Objetivo del tratamiento médico en el glaucoma. En García J, Honrubia F. Actualización en el tratamiento del glaucoma. Mesa redonda del 79 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Valencia 2003:23-35.
- 107 Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Martin KR, Valenta D, Baumrind LA, Pease ME. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:402-10
- 108 Challa P. Genetics of adult glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51:37-51.
- 109 Fan BJ, Wang DY, Lam DS, Pang CP. Gene mapping for primary open angle glaucoma. *Clin Biochem*. 2006 Mar;39(3):249-58.
- 110 Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp Med*. 2010; 221(1):1-10.
- 111 Escribano J. Glaucoma genetics: the light at the end of the tunnel fourteen years later. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2010 Nov;85(11):353-4.
- 112 Gemenetzi M, Yang Y, Lotery AJ. Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment. *Eye (Lond)*. 2012 Mar;26(3):355-69.

- 113 Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4254-61.
- 114 Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology.* 1995;102:48-53.
- 115 Nemesure B, He Q, Mendell N, Wu SY, Hejtmancik JF, Hennis A, et al; Barbados Family Study Group. Inheritance of open-angle glaucoma in the Barbados family study. *Am J Med Genet.* 2001;103:36-43.
- 116 Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010 Mar;21(2):91-9.
- 117 Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004 Apr;122(4):532-8.
- 118 Viswanathan D, Goldberg I, Graham SL. Relationship of change in central corneal thickness to visual field progression in eyes with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Jun;251(6):1593-9.
- 119 Saenz-Frances F, Garcia-Feijó J, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martinez de la Casa JM, Fernandez-Vidal A, et al. Comparing corneal variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 1;52(6):3683-8.
- 120 Pensyl D, Sullivan-Mee M, Torres-Monte M, Halverson K, Qualls C. Combining corneal hysteresis with central corneal thickness and intraocular pressure for glaucoma risk assessment. *Eye (Lond).* 2012 Oct;26(10):1349-56.
- 121 Moreno-Montañés J, Maldonado MJ, García N, Mendiluce L, García-Gómez PJ, Seguí-Gómez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Mar;49(3):968-74.

- 122 Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108(10):1779-88.
- 123 Viestenz A, Martus P, Schlötzer-Schrehardt U, Langenbacher A, Mardin CY. Impact of prostaglandin-F (2alpha)-analogues and carbonic anhydrase inhibitors on central corneal thickness-a cross-sectional study on 403 eyes. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004 Sep; 221(9):753-6.
- 124 Zheng Y, Wong TY, Cheung CY, Lamoureux E, Mitchell P, He M, et al. Influence of diabetes and diabetic retinopathy on the performance of Heidelberg retina tomography II for diagnosis of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Nov;51(11):5519-24.
- 125 Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2013 May;155(5):843-51.
- 126 Chang RT, Singh K. Myopia and glaucoma: diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 Mar;24(2):96-101.
- 127 Qiu M, Wang SY, Singh K, Lin SC. Association between myopia and glaucoma in the United States population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan 28;54(1):830-5.
- 128 Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Jünemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000 Jan;129(1):102-4.
- 129 Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 2000;107:1287-93.
- 130 Ueta M, Kinoshita S. Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Nov;31(6):551-75.
- 131 Ho JD, Keller JJ, Tsai CY, Liou SW, Chang CJ, Lin HC. Topiramate use and the risk of glaucoma development: a population-based follow-up study. *Am J Ophthalmol.* 2013 Feb;155(2):336-41.

- 132 Rummenie VT, Matsumoto Y, Dogru M, Wang Y, Hu Y, Ward SK, et al. Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine*. 2008 Aug;43(2):200-8.
- 133 Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, Van Buskirk EM. Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug; 109 (8):1096-8.
- 134 Risner D, Ehrlich R, Kheradiya NS, Siesky B, McCranor L, Harris A. Effects of exercise on intraocular pressure and ocular blood flow: a review. *J Glaucoma*. 2009 Aug;18(6):429-36.
- 135 Faridi O, Park SC, Liebmann JM, Ritch R. Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 May-Jun;40(4):408-19
- 136 Kiekens S, Veva De Groot, Coeckelbergh T, Tassignon MJ, Van de Heyning P, Wilfried De Backer, et al. Continuous positive airway pressure therapy is associated with an increase in intraocular pressure in obstructive sleep apnea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Mar;49(3):934-40.
- 137 The OHTS Study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delay or prevents the onset of Primary Open Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120: 701-3.
- 138 EGPS Group. Result of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112:366-75.
- 139 Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM. Evaluating the optic disc and retinal nerve fiber layer in glaucoma. I: Clinical examination and photographic methods. *Semin Ophthalmol*. 2000 Dec;15(4):194-205.
- 140 Güerri N, Larrosa JM, Polo V, Fuentes Bernal JL, Júlvez LP. Pruebas estructurales. Exploración clínica y fotográfica de la papila. En: Garcia Sanchez J, Honrubia Lopez FM, Garcia Feijóo J, Julvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de angulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 161-70.
- 141 Kanski JJ. Gonioscopia. En *Oftalmología Clínica*. 5ª ed. Edit Elsevier. Madrid; 2004.

- 142 Martínez de la Casa JM, García-Feijoo J, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, García-Sánchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4410-4.
- 143 Jiménez De La Torre J. Modelado por elementos finitos de la cabeza del nervio óptico y aplicación a la simulación del glaucoma (trabajo académico). Escuela de Ingeniería y Arquitectura, Universidad de Zaragoza;2013.
- 144 LLeó-Pérez A, Ortuño-Soto A, Rahhal MS, Sanchis-Gimeno JA. Relación entre la sensibilidad del campo visual y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina medido por medio de polarimetría láser de barrido y de tomografía de coherencia óptica en ojos normales, con hipertensión ocular y glaucomatosos. *Gaceta Óptica.* 2010;4444.
- 145 Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, Mayoral F, Ferreras A, Honrubia FM. Reproducibilidad del estudio de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas mediante tomografía óptica de coherencia. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81:205-212
- 146 Gros Otero J. Estudio de la progresión perimétrica en distintos tipos de glaucoma: sistemas de diagnóstico y factores de riesgo (tesis doctoral). Departamento de Cirugía. Universidad de Alcalá;2012.
- 147 Martínez de la Casa JM, García Feijoo J, Castillo Gómez A. Tratamiento médico inicial del glaucoma. La monoterapia. Fármacos antiglaucomatosos. En García J, Honrubia F. Actualización en el tratamiento del glaucoma. Mesa redonda del 79 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Valencia 2003: 35-59.
- 148 García Feijoo J. La presión diana. *Studium Ophthalmologicum* 2005;23(1):3-10.
- 149 Palmberg P. Fixed numeric IOP goal. *Glaucoma 2004 Subspecialty day.* American Academy Ophthalmology. Cambridge;2004.

- 150 Calzado Hinojosa J. Estudio y seguimiento durante un año de pacientes de nuestra área de salud en tratamiento con un fármaco hipotensor ocular tópico. Características clínicas de los pacientes, capacidad diagnóstica del tomógrafo retiniano heidelberg II y efectividad y seguridad de varios fármacos hipotensores oculares tópicos (tesis doctoral). Universidad de Murcia;2006.
- 151 The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000 Oct;130(4):429-40
- 152 Rieger-Reyes C, Rubio-Galán FJ. Glaucoma: pharmacological implication. Semergen. 2013 Jan-Feb;39(1):26-33
- 153 Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al; CIGTS Study Group. Interim Clinical Outcomes in the Collaborative initial Glaucoma treatment Study comparing initial treatment randomized to medication or surgery. Ophthalmology. 2001;108:1943-53.
- 154 Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Lichter PR, Varma R; CIGTS Study Group. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Ophthalmology. 2011 Sep;118(9):1766-73
- 155 Kass MA, Gordon MO, Gao F, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. Delaying treatment of ocular hypertension: tension treatment study. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Arch Ophthalmol. 2010;128:276-87.
- 156 Schwartz K, Budenz D. Current management of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2004 Apr;15(2):119-26.
- 157 Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. The medical and surgical treatment of glaucoma. Dtsch Arztebl Int. 2009 Sep;106(37):597-605.
- 158 Katz LJ. Actualización de la terapia medica para glaucoma. En: Boyd BJ, Luntz M, Boyd S. Glaucomas. Etiología, diagnóstico y tratamiento. Highlights of Ophthalmology. Panama 2003:69-80.

- 159 Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005;112:1177-85.
- 160 Lewis TL, Barnebey HS, Bartlett JD. *Care of the Patient with Open Angle Glaucoma*. 2nd ed. St. Louis, MO: American Optometric Association;2002.
- 161 Vidal-Sanz M, Lafuente M, Sobrado-Calvo P, Selles-Navarro I, Rodriguez E, Mayor-Torroglosa S. Death and neuroprotection of retinal ganglion cells after different types of injury. *Neurotoxicity Res*. 2000;2: 215-27.
- 162 Gao H, Qiao X, Cantor LB, WuDunn D. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun; 120(6): 797-803.
- 163 Barnes SD, Campagna JA, Dirks MS, Doe EA. Control of intraocular pressure elevations after argon laser trabeculoplasty: comparison of brimonidine 0.2% to apraclonidine 1.0%. *Ophthalmology*. 1999 Oct;106(10):2033-7.
- 164 DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies;2008.
- 165 Rouland JF, Berdeaux G, Lafuma A. The economic burden of glaucoma and ocular hypertension: implications for patient management: a review. *Drugs Aging*. 2005;22:315-21.
- 166 Dorigo MT, Cerin O, Fracasso G, Altafini R. Cardiovascular effects of betaxolol and timolol eye drops. *Int J Clin Pharmacol*. 1990;10: 163-6.
- 167 Ajayi AA, Sofowora GG, Adigun AQ, Asiyanbola B. Adjunctive sympathoplegic therapy to ACE inhibition in Blacks with congestive heart failure: a comparison of alpha-1 with beta-1 blockade on exercise tolerance and cardiac sympathovagal reflex activity. *Ethn Dis*. 2003 ;13(1):71-9.
- 168 Olsson J, Bengtsson B, Heijl A, Rootzén H. An improved method to estimate frequency of false positive answers in computerized perimetry. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:181-3.

- 169 Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(5):603-24.
- 170 Hayreh SS. Vascularización del nervio óptico. En *Neuropatías Ópticas: Diagnóstico y tratamiento.* En Arruga J, Sánchez B (edit.) *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento.* LXXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2002:26-33.
- 171 Villegas Perez MP, Gomez Ramirez AM, Garcia Medina JJ, Martinez Garcia A, Gomez Fernandez JJ, Miralles de Imperial J, et al. Mecanismos de actuación de los fármacos hipotensores, fisiopatología de la terapéutica médica. En: Garcia Sanchez J, Honrubia Lopez FM, Garcia Feijóo J, Julvez LP. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.* Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p.283-306.
- 172 Watson PG, Barnett MF, Parker V, Haybittle. A 7 year prospective comparative study of three topical beta blockers in the management of primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2001 Aug; 85(8):962-8.
- 173 Denis PH, Lafuma A, Khoshnood B, Mimaud V, Berdeaux G. A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Curr Med Res Opin.* 2007 Mar;23(3):601-8.
- 174 Camras CB, Bito LZ, Eakins KE. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:1125-34.
- 175 Zhang WY, Po AL, Dua HS, Azuara-Blanco A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:983-90.
- 176 Chew PT, Aung T, Aquino MV, Rojanapongpun P; EXACT Study Group. Intraocular pressure-reducing effects and safety of latanoprost versus timolol in patients with chronic angle-closure glaucoma. *Ophthalmology.* 2004 Mar;111(3):427-34.

- 177 Nakajima T, Matsugi T, Goto W, Kageyama M, Mori N, Matsumura Y, et al. New fluoroprostaglandin F (2 $\alpha$ ) derivatives with prostanoid FP-receptor agonistic activity as potent ocular-hypotensive agents. *Biol Pharm Bull.* 2003 Dec; 26(12):1691-5.
- 178 Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinred RN. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:112-5.
- 179 Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F. Prostaglandins alter extracellular matrix adjacent to human ciliary muscle cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2214-97.
- 180 Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner FD, et al; Travoprost Study Group. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology.* 2002 May;109(5):998-1008.
- 181 Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, Nordmann JP, Trost E, Sullivan EK; International Travoprost Study Group. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0,5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hipertensión. *J Glaucoma* 2001;10:414-22.
- 182 Muñoz-Negrete FJ, Pérez-López M, Won Kim H, Rebolleda G. Nuevos desarrollos en el tratamiento médico del glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84:491-500.
- 183 Sutton A, Gilvarry A, Ropo A. A comparative, placebo-controlled study of prostanoid fluoroprostaglandin-receptor agonists tafluprost and latanoprost in healthy males. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007 Aug; 23(4):359-65.
- 184 Woodward DF, Krauss AH, Chen J, Lai RK, Spada CS, Burk RM, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001 May;45 Suppl 4:S337-45.
- 185 Sharif NA, Kelly CR, Crider JY. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:715-21.

- 186 Sherwood M, Brandt J. Six month comparison of bimatoprost oncedaily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*. 2001;45:S361-8.
- 187 Riordan-Eva P, Whitcher JP. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies;2008.
- 188 Pillunat LE, Böhm AG, Köller AU, Schmidt KG, Klemm M, Richard G. Effect of topical dorzolamide on optic nerve head blood flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:495-500.
- 189 Wirtitsch MG, Findl O, Heinzl H, Drexler W. Effect of dorzolamide hydrochloride on central corneal thickness in humans with cornea guttata. *Arch Ophthalmol*. 2007 Oct;125(10):1345-50.
- 190 Konowal A, Morrison JC, Brown SV, Cooke DL, Maguire LJ, Verdier DV, et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol*. 1999 Apr;127(4):403-6.
- 191 Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hipertensión. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2566-73.
- 192 BCSG - Brinzolamide Comfort Study Group. Ocular comfort of brinzolamide 1,0% compared with dorzolamide 2,0%. Results from two multicenter comfort studies. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:141-5.
- 193 Schwartz K, Budenz D. Current management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Apr;15(2):119-26.
- 194 Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ. The effects of Ca<sup>2+</sup> antagonist on visual field in low tension glaucoma. *Graefes arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;227:408-12.
- 195 Müskens RP, de Voogd S, Wolfs RC, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT, et al. Systemic Antihypertensive Medication and Incident Open-angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2007;114:2221-6.
- 196 Choritz L, Machert M, Thieme H. Correlation of endothelin-1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Oct 23;53(11):7336-42.

- 197 Lee NY, Park HY, Na KS, Park SH, Park CK. Association between heart rate variability and systemic endothelin-1 concentration in normal-tension glaucoma. *Curr Eye Res.* 2013 Apr; 38(4):516-9.
- 198 Umopathy A, Donaldson P, J Lim. Antioxidant Delivery Pathways in the Anterior Eye. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:207-50.
- 199 Sorkhabi R, Javadzadeh A, Rashtchizdeh N, Moharrey M. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol Vis.* 2011;17:41-6.
- 200 Kang JH, Pasquale LR, Willett W, Rosner B, Egan KM, Faberowski N, et al. Antioxidant intake and primary open-angle glaucoma: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2003 Aug 15;158(4):337-46.
- 201 McElnea EM, Quill B, Docherty NG, Irnaten M, Siah WF, Clark AF, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors. *Mol Vis.* 2011;17:1182-91.
- 202 Bendala-Tufanisco E, Grisolia S. Tratamiento con antioxidantes. *Arch Soc Esp Oftalmol* [online]. 2007, vol.82, n.11.
- 203 Carter-Dawson L, Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL 3rd, Feldman R, Shen FF, et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:2633-7.
- 204 Honkanen RA, Baruah S, Zimmerman MB, Khanna CL, Weaver YK, Narkiewicz J, et al. Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:183-8.
- 205 Yücel YH, Gupta N, Zhang Q, Mizisin AP, Kalichman MW, Weinreb RN. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:217-5.
- 206 Fang JH, Wang XH, Xu ZR, Jiang FG. Neuroprotective effects of bis (7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cell damage. *BMC Neurosci.* 2010;11:31-40.

- 207 Agudo Barriuso M, Aviles Trigueros M, Villegas Perez MP, Vidal Sanz. Neuroproteccion en el gaucoma.En: Garcia Sanchez J, Honrubia Lopez FM, Garcia Feijóo J, Julvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 97-110.
- 208 Ji JZ, Elyaman W, Yip HK, Lee VW, Yick LW, Hugon J, So KF. CNTF promotes survival of retinal ganglion cells after induction of ocular hypertension in rats: the possible involvement of STAT3 pathway. *Eur J Neurosci.* 2004 Jan;19(2):265-72.
- 209 Jiang C, Moore MJ, Zhang X, Klassen H, Langer R, Young M. Intravitreal injections of GDNF-loaded biodegradable microspheres are neuroprotective in a rat model of glaucoma. *Mol Vis.* 2007 Sep 24;13:1783-92.
- 210 Hirooka K, Kelly ME, Baldrige WH, Barnes S. Suppressive actions of betaxolol on ionic currents in retinal ganglion cells may explain its neuroprotective effects. *Exp Eye Res* 2000; 70:611-621.
- 211 Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2003 Feb; 110(2):359-62.
- 212 Jeun M, Jeoung JW, Moon S, Kim YJ, Lee S, Paek SH, et al. Engineered superparamagnetic Mn<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles as a heat shock protein induction agent for ocular neuroprotection in glaucoma. *Biomaterials.* 2011 Jan;32(2):387-94.
- 213 Crooke A, Colligris B, Pintor J. Update in glaucoma medicinal chemistry: emerging evidence for the importance of melatonin analogues. *Curr Med Chem.* 2012;19(21):3508-22
- 214 Agorastos A, Huber CG. The role of melatonin in glaucoma: implications concerning pathophysiological relevance and therapeutic potential. *J Pineal Res.* 2011 Jan;50(1):1-7.
- 215 Levin LA. Retinal ganglion cells and neuroprotection for glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2003;21-24.

- 216 Lafuente MP, Villegas-Pérez MP, Sellés-Navarro I, Mayor-Torroglosa S, Miralles de Imperial J, Vidal-Sanz M. Retinal ganglion cell death after acute retinal ischemia is an ongoing process whose severity and duration depends on the durations of the insult. *Neuroscience*. 2002;109:157-68.
- 217 Lipton SA. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:38-46.
- 218 Wheeler LA, Gil DW, WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2001 May;45(3):290-4.
- 219 Gupta A. Leptin as a neuroprotective agent in glaucoma. *Med Hypotheses*. 2013 Nov;81(5):797-802.
- 220 Alm A. Prostaglandin derivatives as ocular hypotensive agents. *Prog in Retinal and Eye Res*. 1998;17:291-312.
- 221 Foganolo P, Rossetti L. Medical treatment of glaucoma: present and future. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20:947-959.
- 222 Richter M, Krauss AH, Woodward DF, Lütjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4419-26.
- 223 Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004 May 22; 363(9422):1711-20.
- 224 Polo Llorens V, Larrosa Poves JM, Gómez Martínez ML, Pablo Júlvez L, Honrubia López FM. Latanoprost versus Timolol más Dorzolamida: estudio comparativo del efecto hipotensor en el glaucoma crónico simple. *Studium Ophthalmologicum*. 2000;2:13-16.
- 225 Susanna R Jr, Chew P, Kitazawa Y. Current status of prostaglandin therapy: latanoprost and unoprostone. *Surv Ophthalmol*. 2002 Aug;4 (1):S97-104.
- 226 Hedman K, Alm A. A pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol*. 2000;10:95-104.

- 227 Peak AS. Systemic adverse effects associated with topically applied Latanoprost. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1998;32:504-5.
- 228 Xalatan latanoprost ophthalmic solution. Pfizer monografía (monografía en Internet). Canada. Pfizer Canada Inc. 2002 (acceso 13 octubre 2013) Disponible en: [http://www.pfizer.ca/en/our\\_products/products/monograph/221](http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/221)
- 229 Arranz Márquez E, Teus Guezala MA, Canseco González F. Efectos respiratorios del Latanoprost en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002;77:553-8.
- 230 Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2002 Apr; 11(2):119-26.
- 231 Perry CM, McGavin JK, Culy CR, Ibbotson T. Latanoprost: an update of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2003;20(8):597-630.
- 232 Lee AJ, McCluskey P. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular pressure and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2010 Jul 30; 4:741-64.
- 233 Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP; XLT Study Group. A comparison of Latanoprost, Bimatoprost, and Travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):688-703.
- 234 Chen J, Woodward DF. Prostanoid FP receptor mediated, endothelium dependent vasodilatation and the ocular surface hyperemic response to PGF2 alpha and related compounds. *Adv Exp Med Biol*. 2002;507:331-6.
- 235 Dios Castro E, Maquet Dusart JA. Queratitis herpética recurrente asociada al uso de Latanoprost. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000;75:775-8.
- 236 Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1008-9.
- 237 Morales J, Shihab ZM, Brown SM, Hodges MR. Herpes simplex virus dermatitis in patients using Latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:114-6.

- 238 Asensio Sánchez VM. Queratitis corneal recurrente asociada al uso de Latanoprost. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001;76:277.
- 239 Gordon YJ, Yates KA, Mah FS, Romanowski EG. The effects of Xalatan<sup>®</sup> on the recovery of ocular herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in the induced reactivation and spontaneous shedding rabbit models. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19:233-45.
- 240 Kaufman HE, Varnell ED, Toshida H, Kanai A, Thompson HW, Bazan NG. Effects of topical unoprostone and latanoprost on acute and recurrent herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol*. 2001 May;131(5):643-6.
- 241 Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, Bullock J, Feldman R, Kulkarni P, et al. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1998 Jul;126(1):37-41.
- 242 Cellini M, Caramazza R, Bonsanto D, Bernabini B, Campos EC. Prostaglandin analogs and blood-aqueous barrier integrity: a flare cell meter study. *Ophthalmologica*. 2004;218:312-7.
- 243 Ramasamy B, Quah S, Sahni JN, Palimar P. Bilateral severe fibrinous anterior uveitis--an unusual complication of pamidronate therapy exacerbated by topical Latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:513-5.
- 244 Ornek K, Onaran Z, Turgut Y. Anterior uveitis associated with fixed-combination latanoprost and timolol. *Can J Ophthalmol*. 2008;43:727-8.
- 245 Markomichelakis NN, Kostakou A, Halkiadakis I, Chalkidou S, Papakonstantinou D, Georgopoulos G. Efficacy and safety of Latanoprost in eyes with uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:775-80.
- 246 Herndon LW, Robert D Williams, Wand M, Asrani S. Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):713-5.
- 247 Doshi M, Edward DP, Osmanovic S. Clinical course of bimatoprost-induced periocular skin changes in Caucasians. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):1961-7.

- 248 Wand M, Ritch R, Isbey EK Jr, Zimmerman TJ. Latanoprost and periocular skin color changes. *Arch Ophthalmol*. 2001 Apr;119(4):614-5.
- 249 Halpern DL, Pasquale LR. Cystoid macular edema in aphakia and pseudophakia after use of prostaglandin analogs. *Semin Ophthalmol*. 2002;17:181-6.
- 250 Jäger M, Jonas JB. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a pseudophakic vitrectomized patient after removal of silicone oil endotamponade. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13:221-2.
- 251 Altıntaş O, Yüksel N, Karabaş VL, Demirci G. Cystoid macular edema associated with latanoprost after uncomplicated cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15:158-61.
- 252 Chou SY, Chou CK, Kuang TM, Hsu WM. Incidence and severity of iris pigmentation on latanoprost-treated glaucoma eyes. *Eye (Lond)*. 2005;19:784-87.
- 253 Prota G, Vincenzi MR, Napolitano A. Latanoprost stimulates eumelanogenesis in iridial melanocytes of cynomolgus monkeys. *Pigment Cell Res*. 2000; 13:147-50.
- 254 Grierson I, Cracknell KP, Pfeiffer N. The iris after prostanoid treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001 Apr;12(2):112-8.
- 255 Alm A, Schoenfelder J, McDermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jul;122(7):957-65.
- 256 O'Toole L, Cahill M, O'Brien C. Eyelid hypertrichosis associated with latanoprost is reversible. *Eur J Ophthalmol*. 2001 Oct-Dec;11(4):377-9.
- 257 Krohn J, Hove VK. Iris cyst associated with topical administration of latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jan;127(1):91-3.
- 258 Lai IC, Kuo MT, Teng LM. Iris pigment epithelial cyst induced by topical administration of latanoprost. *Br J Ophthalmol*. 2003 March;87(3):366.
- 259 Schoenwald RD. Ocular pharmacokinetics. In: Zimmerman TJ, Kooner KS, Sharir M, Fechtner RD. *Textbook of ocular pharmacology* Lippincott-Raven, Philadelphia. 1997;9:119-38.

- 260 Le Jeunne C, Hugues FC, Munera Y, Haas C. Systemic effects of eyedrops. *Ann Med Interne*. 1990;141:674-7.
- 261 Labetoulle M, Frau E, Le Jeunne C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments. *Presse Med*. 2005;34:589-95
- 262 Basu S, Sjöquist B, Stjernschantz J, Resul B. Corneal permeability to and ocular metabolism of phenyl substituted prostaglandin esters in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994 Apr;50(4):161-8.
- 263 Sjöquist B, Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol*. 2002 Aug;47 Suppl 1:S6-12.
- 264 Dupin O, Trinquand C. Les voies de pénétration endoculaire. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:501-4.
- 265 Baños JE, March M. *Farmacologia ocular*. Univ. Polotec. De Catalunya;2002.
- 266 Digiuni M, Manni G, Vetrugno M, Uva M, Milano G, Orzalesi N, Fogagnolo P, Centofanti M, Campos E, Rossetti L. An Evaluation of Therapeutic Noninferiority of 0.005% Latanoprost Ophthalmic Solution and Xalatan in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension. *J Glaucoma*. 2012 May 16.
- 267 AEMPS. Ficha técnica Xalatan. Febrero 2010 (acceso 2 agosto 2013) [.http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71102/71102\\_ft.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71102/71102_ft.pdf)
- 268 Real Farmacopea Española. III ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;2007
- 269 Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29:565–574.
- 270 Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:459-463.
- 271 Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Jul;29(4):312-34
- 272 Novaes P, do Nascimento Saldiva PH, Kara-José N, Macchione M, Matsuda M, Racca L, et al. Ambient levels of air pollution induce goblet-cell hyperplasia in human conjunctival epithelium. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1753-6.

- 273 Novaes P, Saldiva PH, Matsuda M, Macchione M, Rangel MP, Kara-José N. The effects of chronic exposure to traffic derived air pollution on the ocular surface. *Environ Res.* 2010;110:372-4.
- 274 Wirbelauer C. Management of the red eye for the primary care physician. *Am J Med.* 2006;119:302-6.
- 275 Tarabishy AB, Jeng BH. Bacterial conjunctivitis: a review for internists. *Cleve Clin J Med.* 2008;75:507-12.
- 276 Mantelli F, Tranchina L, Lambiase A, Bonini S. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Oct;11(5):464-70.
- 277 Herrero Vanrell R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82(9).
- 278 Dantas PE, Uesugui E, Nishiwaki-Dantas MC, Mimica LJ. Antibacterial activity of anesthetic solutions and preservatives: an in vitro comparative study. *Cornea.* 2000;19:353-4.
- 279 Noecker R, Miller KV. Benzalkonium chloride in glaucoma medications. *Ocul Surf.* 2011 Jul;9(3):159-62.
- 280 Charnock C. Are multidose over-the-counter artificial tears adequately preserved? *Cornea.* 2006 May; 25(4):432-7.
- 281 Taşlı H, Coşar G. Microbial contamination of eye drops. *Cent Eur J Public Health.* 2001 Aug;9(3):162-4.
- 282 Pawar PK, Majumdar DK. Effect of formulation factors on in vitro permeation of moxifloxacin from aqueous drops through excised goat, sheep, and buffalo corneas. *AAPS PharmSciTech.* 2006 Feb 10;7(1):13.
- 283 Furrer P, Mayer JM, Gurny R. Ocular tolerance of preservatives and alternatives. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002 May;53(3):263-80.
- 284 Yalvac IS, Gedikoglu G, Karagoz Y, Akgun U, Nurozler A, Koc F, et al. Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995; Jun;73(3):246-8.
- 285 Garcia-Feijoo J, Sampaolesi JR. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:441-6.

- 286 Fernández Jiménez-Ortiz H, Toledano Fernández N, Fernández Escamez CS, Perucho Martínez S, Crespo Carballés MJ. Los efectos de oculares hipotensores drogas en la córnea: una en vivo de análisis con confocal de microscopía. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 Nov;88(11):423-32.
- 287 Gipson IK, Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* 2003;231:1-49.
- 288 Chung SH, Lee SK, Cristol SM, Lee ES, Lee DW, Seo KY, et al. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis* 2006;12:415-21
- 289 Rolando M, Brezzo G, Giordano P. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface: a controlled prospective impression cytology study. Van Bijsterveld O P, Lemp M A, Spinelli D, editors. , eds. *The lacrimal system*. Amsterdam: Kugler;1991:89-91
- 290 Nuzzi R, Finazzo C, Cerruti A. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and the lachrymal response. *Int Ophthalmol* 1998;22(1):31-5.
- 291 Doğan AS, Orhan M, Söylemezoğlu F, Irkeç M, Bozkurt B. Effects of topical antiglaucoma drugs on apoptosis rates of conjunctival epithelial cells in glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004 Feb;32(1):62-6.
- 292 Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, Traversi C, Mittica V, Malandrini A, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol*. 2009 Apr;147(4):725-35.
- 293 Costagliola C, Prete AD, Incorvaia C, Fusco R, Parmeggiani F, Di Giovanni A. Ocular Surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239(11): 809-14.
- 294 Takahashi N. Quantitative cytotoxicity of preservatives evaluated in cell culture with Chang's human conjunctival cells--effect of temperature on cytotoxicity. *Jpn J Ophthalmol*. 1982;26:234-8

- 295 Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36:553-9.
- 296 Ayaki M, Noda Y, Yaguchi S, Koide R, Iwasawa A, Inoue T, et al. Cytotoxicity of antiglaucoma ophthalmic solutions for human corneal endothelial cells. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2009 May;113(5):576-82.
- 297 Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint-Jean M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. Human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-63.
- 298 Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1437-45.
- 299 Baudouin C. Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7 (2):80-6.
- 300 Lee BH, Kim SH. Benzalkonium chloride induced bronchoconstriction in patients with stable bronchial asthma. *Korean J Intern Med*. 2007 Dec;22(4):244-8.
- 301 EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. EMEA/622721/2009. London, 8 December: 2009 (acceso 21 noviembre 2013) disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2010/09/WC500096784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/09/WC500096784.pdf)
- 302 Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014 Mar-Apr; 30(2-3):163-9.
- 303 Okabe K, Kimura H, Okabe J, Kato A, Shimizu H, Ueda T, et al. Effect of benzalkonium chloride on transscleral drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Feb;46(2):703-8.
- 304 McCarey B, Edelhauser H. In vivo corneal epithelial permeability following treatment with prostaglandin analogs [correction of analoges] with or without benzalkonium chloride. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Oct;23(5):445-51

- 305 Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2131-5
- 306 Ammar DA, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride- or polyquad-preserved fixed combination glaucoma medications on human trabecular meshwork cells. *Mol Vis.* 2011;17:1806-13
- 307 Denis P, Demailly P, Saraux H. Clinical evaluation of betaxolol in ophthalmic suspension with or without preservative agent in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol.* 1993;16(5):297-303.
- 308 Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol.* 1998 Jan;82(1):39-42.
- 309 Ogundele AB, Jasek MC. Aqueous humor penetration of topical bimatoprost 0.01% and bimatoprost 0.03% in rabbits. *Clin Ophthalmol.* 2010 Dec 7;4:1447-50.
- 310 Katz LJ, Cohen JS, Batoosingh AL, Felix C, Shu V, Schiffman RM. Twelve-month, randomized, controlled trial of bimatoprost 0.01%, 0.0125%, and 0.03% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(4):661-71
- 311 Daull P, Buggage R, Lambert G, Faure MO, Serle J, Wang RF, et al. A comparative study of a preservative-free latanoprost cationic emulsion (Catioprost) and a BAK-preserved latanoprost solution in animal models. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012 Oct;28(5):515-23.
- 312 Pellinen P, Lokkita J. Corneal penetration into rabbit aqueous humor is comparable between preserved and preservative-free tafluprost. *Ophthalmic Res.* 2009;41(2):118-22.
- 313 Yenice I, Mocan MC, Palaska E, Bochot A, Bilensoy E, Vural I, et al. Hyaluronic acid coated poly-epsilon-caprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea. *Exp Eye Res.* 2008 Sep;87(3):162-7

- 314 Rathore MS, Majumdar DK. Effect of formulation factors on in vitro transcorneal permeation of gatifloxacin from aqueous drops. *AAPS PharmSciTech*. 2006 Jul 7;7(3):57.
- 315 Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm*. 2008 Feb 4;348(1-2):175-8.
- 316 Uusitalo H, Kaarniranta K, Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 2008;242:7-13
- 317 Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Liinamaa MJ, Richter U, Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 2008;242:14-9.
- 318 Lewis RA, Katz GJ, Weiss MJ, Landry TA, Dickerson JE, James JE, et al. Travoprost BAC-free Study Group. Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy. *J Glaucoma*. 2007 Jan;16(1):98-103.
- 319 Gross RL, Peace JH, Smith SE, Walters TR, Dubiner HB, Weiss MJ, et al. Duration of IOP reduction with travoprost BAK-free solution. *J Glaucoma*. 2008 Apr-May;17(3):217-22.
- 320 Henry JC, Peace JH, Stewart JA, Stewart WC. Efficacy, safety, and improved tolerability of travoprost BAK-free ophthalmic solution compared with prior prostaglandin therapy. *Clin Ophthalmol*. 2008 Sep;2(3):613-21.
- 321 Miyashiro MJ, Lo SC, Stewart JA, Stewart WC. Efficacy, safety, and tolerability of travoprost 0.004% BAK-free versus prior treatment with latanoprost 0.005% in Japanese patients. *Clin Ophthalmol*. 2010 Nov 23;4:1355-9.
- 322 Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol*. 2010 May;88(3):329-36.

- 323 Giménez-Gómez R, García-Catalán MR, Gallardo-Galera JM. Aclaramiento lagrimal y sintomatología ocular en pacientes tratados con prostaglandinas sin conservantes. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 Mar;88(3):88-91.
- 324 Aihara M, Otani S, Kozaki J, Unoki K, Takeuchi M, Minami K, et al. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J Glaucoma*. 2012 Jan;21(1): 60-4.
- 325 Rouland JF. Efficacy and safety assessment of preservative-free latanoprost (T2345) versus Xalatan<sup>TM</sup> in ocular hypertensive or glaucomatous patients. *Acta Ophthalmologica*. 2012;90(249):0.
- 326 Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, et al; T2345 Study Group. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb;97(2):196-200.
- 327 Thygesen J. In search of improved prostaglandin treatment for glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 2008;242:5-6.
- 328 Eveleth D, Starita C, Tressler C. A 4-week, dose-ranging study comparing the efficacy, safety and tolerability of latanoprost 75, 100 and 125 µg/mL to latanoprost 50 µg/mL (Xalatan<sup>®</sup>) in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *BMC Ophthalmol*. 2012 May 18;12:9.
- 329 Honrubia F, García-Sánchez J, Polo V, de la Casa JM, Soto J. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2009 Mar;93(3):316-21
- 330 Birt CM, Buys YM, Ahmed II, Trope GE; Toronto Area Glaucoma Society. Prostaglandin efficacy and safety study undertaken by race (the PRESSURE study). *J Glaucoma*. 2010 Sep;19(7):460-7
- 331 Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008 Aug; 17(5):350-5.

- 332 Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;19(4):572-9.
- 333 Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea*. 2010 Jun;29(6):618-21
- 334 Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002 Apr;86(4):418-23.
- 335 De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Am J Ophthalmol*. 2000 Aug;130(2):264-5.
- 336 Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, Warnet JM, Rat P, Baudouin C. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Mar;42(3):642-52
- 337 Debbasch C, Pisella PJ, De Saint Jean M, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Mitochondrial activity and glutathione injury in apoptosis induced by unpreserved and preserved beta-blockers on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Oct;42(11):2525-33.
- 338 Debbasch C, De La Salle SB, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Cytoprotective effects of hyaluronic acid and Carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Nov;43(11):3409-15.
- 339 Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, Creuzot-Garcher C, Rat P, Brignole F, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 May;45(5):1360-8.

- 340** Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, Pauly A, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. In vitro comparison of cytoprotective and antioxidative effects of Latanoprost, travoprost, and bimatoprost on conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Dec;46(12):4594-9.
- 341** Brasnu E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Guenoun JM, Warnet JM, Baudouin C. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. *Curr Eye Res.* 2008 Apr;33(4):303-12.
- 342** Kawase K, Lin W, Aoyama Y, Yamamoto T, Shimazawa M, Hara H. Effects of timolol-related ophthalmic solutions on cultured human conjunctival cells. *Jpn J Ophthalmol.* 2010 Nov;54(6):615-21.
- 343** Fukuda M, Shibata S, Shibata N, Hagihara K, Yaguchi H, Osada H, et al. Safety comparison of additives in antiglaucoma prostaglandin (PG) analog ophthalmic formulations. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:515-20.
- 344** Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, Nubile M, Fasanella V, Lanzini M, et al. An in vivo confocal microscopy and impression cytology analysis of preserved and unpreserved levobunolol-induced conjunctival changes. *Eur J Ophthalmol.* 2008 May-Jun; 18(3):400-7.
- 345** Stevens AM, Kestelyn PA, De Bacquer D, Kestelyn PG. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2012 May; 90(3):221-4.
- 346** Lee CW, Buckley F, Costello S, Kelly S. A systematic review of the characteristics of randomised control trials featuring prostaglandins for the treatment of glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2008 Aug;24(8):2265-70

**ANEXOS**

---



## ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

**Título del estudio:** “COMPARACIÓN DE LATANOPROST 50µg/ml COLIRIO *vs.* XALATAN COLIRIO EN EL TRATAMIENTO GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO.”

**Promotor del estudio:** OMNIVISION GMBH.

### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Cuando haya comprendido la información que a continuación se expone, es necesario que firme el consentimiento informado para poder participar en este estudio. Se le dará una copia de estos documentos (“Hoja de información al sujeto” y “Consentimiento informado” firmado) para que pueda guardarlos.

### GARANTÍAS

Antes de explicarle en qué consiste el estudio, debe conocer lo siguiente:

- La participación en este estudio será un acto de libre decisión por su parte. Puede decidir no participar e incluso, una vez iniciado el estudio, puede retirarse en cualquier momento, sin que esto suponga una pérdida o perjuicio en sus derechos y cuidados médicos.

- Se le comunicará en el momento oportuno cualquier información que pueda tener relevancia respecto a su deseo de continuar participando en el estudio. Su participación en este estudio podría finalizar sin su consentimiento por alguna de las siguientes razones:

- Si desarrolla efectos colaterales que se consideren peligrosos para su salud.

- Si no cumple con sus responsabilidades:
- Rechaza ser tratado como se recomienda y no vuelve a visitar a su médico para su seguimiento tal y como éste le recomendó.
- Rechaza realizar las pruebas necesarias para constatar los parámetros de efectividad y seguridad del tratamiento.

#### DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO OBJETO DEL ESTUDIO

Se le propone que participe en un estudio clínico comparativo de colirio Latanoprost versus colirio Xalatan® en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

El glaucoma de ángulo abierto no es curable pero puede controlarse reduciendo la presión en el ojo mediante el uso de colirios y/o medicación oral; si el colirio y/o la medicación oral no son eficaces en el control de la presión interna del ojo, existen procedimientos quirúrgicos que pueden utilizarse a juicio del oftalmólogo.

El tratamiento actual para el glaucoma de ángulo abierto es el Xalatan®, que se utiliza en este estudio como tratamiento control, ya que lo que se pretende estudiar es la eficacia clínica de Latanoprost 50 µg/ml (sin conservantes) en comparación con la del Latanoprost (Xalatan®, Pfizer) comercializado, cuya preparación sí contiene conservantes.

Esta comparación se va a estudiar como consecuencia de que se han observado en numerosos estudios reacciones alérgicas o inflamatorias, incluyendo enrojecimiento, escozor, ardor, irritación, sequedad ocular, y menos frecuentemente, conjuntivitis o daño en la córnea, y se indica una correlación directa entre la presencia de conservantes y los síntomas experimentados durante terapias prolongadas. La mayor parte de estos efectos se deben al conservante y no al ingrediente activo puesto que se ha demostrado la toxicidad de los conservantes, al igual que la inocuidad de la mayoría de los componentes activos sin conservantes.

La composición de los productos en estudio se detalla a continuación

	<b>Producto experimental</b>	<b>Producto control</b>
Nombre comercial	Latanoprost	Xalatan®
Composición (por unidad)	Latanoprost (50µg/ml). Excipientes inertes. Agua para inyección	Latanoprost (50µg/ml). Excipientes inertes. Agua para inyección
Dosis	1 vez al día (0-0-1)	1 vez al día (0-0-1)
Vía de administración	Ocular	Ocular
Forma farmacéutica	Colirio	Colirio

### OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es explorar la eficacia clínica de Latanoprost 50 µg/ml en comparación con Latanoprost comercializado (Xalatan®, Pfizer) en el alivio de glaucoma de ángulo abierto.

Además se recopilará información sobre la seguridad y tolerabilidad del producto en investigación.

### METODOLOGÍA EMPLEADA

En este estudio van a tomar parte 150 pacientes de ambos sexos, con edad superior a los 18 años, diagnosticados con glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular, glaucoma pigmentario o glaucoma exfoliativo. Para poder participar en este estudio es imprescindible no haber usado anti-glaucomas oculares tópicos en los 14 días previos al estudio. Además, tiene que haber una expectativa por parte del investigador de que la presión intraocular se mantendría controlada con un tratamiento único sin daño del nervio óptico o la progresión de la pérdida del campo visual.

Se excluirán aquellos pacientes que, a juicio del investigador, obtengan mayor beneficio con un tratamiento alternativo o no se prevea que se beneficien con el propio tratamiento del estudio.

No deben ser incluidos pacientes con glaucoma de ángulo cerrado ni pacientes que se hayan sometido a cirugía ocular o laser trabeculoplastia en los seis meses previos al estudio.

Tampoco podrán participar pacientes con intolerancia o hipersensibilidad a alguno de los componentes de las preparaciones usadas en el estudio, ni mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Cada paciente realizará 1 periodo experimental, de 28 días de duración, durante los cuales se tendrá que aplicar una gota del producto en investigación al día, por las noches.

Deberá realizar 1 visita al centro de realización al inicio del estudio en la que se le informará sobre el mismo y usted decidirá voluntariamente, si quiere o no participar, se comprobará que cumpla todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Una vez que haya decidido participar en el ensayo, se le suministrará el producto en investigación.

A los 7 y 14 días de la fase experimental, después de la visita de selección se le pedirá que vaya al centro de realización y se le hará una visita de seguimiento, para determinar el mejor registro de Log MAR ("Mínimo ángulo de resolución", que se estudiará a través de una técnica con la que se evalúa su agudeza visual, mediante un panel con letras/números negros sobre fondo blanco, de distintos tamaños), la presión intraocular, oftalmoscopia y malestar ocular que tenga. Además de esto, se evaluará si usted ha sufrido alguna reacción adversa al tratamiento durante estos días.

El día 28 del periodo experimental, se hará la visita final, además de determinar el mejor registro de Log MAR, la presión intraocular, oftalmoscopia y malestar ocular que tenga, se le realizará un análisis de sangre y se evaluará su cumplimiento terapéutico durante el periodo experimental.

Para las visitas de selección y final de tratamiento, se le pedirá que acuda al centro en ayunas (8-10 horas) durante las que solo podrá beber agua.

#### **TRATAMIENTOS QUE LE SERÁN ADMINISTRADOS**

Los tratamientos que podrá recibirá usted será:

- Tratamiento experimental: Latanoprost sin conservantes.

- Tratamiento control: Xalatan®

Se le administrará uno de los dos tratamientos según le sea asignado por aleatorización.

#### INCOMODIDADES Y RIESGOS DERIVADOS DEL ESTUDIO

El presente protocolo contempla la valoración y el registro de posibles efectos adversos que pudieran aparecer durante el estudio como información relativa a la tolerabilidad del producto y para cumplir con las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Se han comunicado reacciones oculares adversas asociadas a tratamientos con Latanoprost en el 5-15% de los pacientes. Estas reacciones adversas incluyen visión borrosa, hiperemia de la conjuntiva (ojos rojos), sensación de cuerpo extraño, coloración del iris, irritación ocular (picor, pinchazos, ardor) y queratopatía punteada de la córnea (lesiones finas y planas en la córnea en forma de punteado difuso), etc.

Si usted apreciase alguna molestia, aunque no sea esperable, deberá comunicarlo al investigador.

En general los productos en estudio no tienen contraindicaciones, excepto si usted tuviera alergia a alguno de sus componentes.

Dado que no hay estudios en mujeres embarazadas y no se conocen los efectos del producto del estudio sobre el embrión/feto, si durante el estudio usted quedase embarazada deberá notificarlo inmediatamente al equipo investigador.

Se le tomarán dos extracciones de sangre al principio y al final del estudio. La toma de estas muestras de sangre podría causar una pequeña molestia y dar lugar a la aparición de un hematoma en la zona de extracción.

#### POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Como ya se ha señalado en el apartado previo, no se prevén efectos adversos derivados del consumo de los productos del estudio. No obstante, y con objeto de cumplir con las normas de Buenas Prácticas Clínicas, se valorarán y se registrarán posibles efectos adversos que aparezcan durante el estudio como información relativa a la tolerabilidad y seguridad del producto. Por ello, si usted

apreciase alguna molestia, aunque no sea esperable, deberá comunicárselo al investigador

#### **NORMAS Y RESPONSABILIDADES DURANTE EL ESTUDIO**

Durante las 8-10 horas previas a la visita de selección (día 0) y a la visita final (día 28) deberá permanecer y acudir al centro en ayunas.

#### **SEGURO**

El promotor del estudio ha suscrito una póliza de seguro con la compañía HDI Seguros, y nº 130/001/007586, que cubrirá los posibles daños y perjuicios que puedan ocasionarse a los sujetos participantes como consecuencia del ensayo.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

Toda la información que se registrará de usted será estrictamente confidencial, conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/99 y los sujetos no podrán ser identificados por sus nombres sino por un código de identificación.

De acuerdo a lo que establece la citada ley, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los resultados del estudio siempre se presentarán de forma global y nunca, bajo ningún concepto, de forma individualizada, con objeto de garantizar los derechos que le asisten en cuanto a la confidencialidad de sus datos personales.

Además del personal perteneciente al estudio, podrán tener acceso a su historia clínica los monitores nombrados por el promotor del estudio, para poder contrastar los datos recogidos y, en su caso, los miembros del Comité Ético que aprueba el estudio. Al firmar el consentimiento informado usted está autorizando tal acceso.

#### **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

Si usted tiene alguna duda o quiere más información, tanto ahora como durante el ensayo, puede contactar con el investigador responsable (Dr.....).

**ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

**Título del estudio: “Comparación en términos de no inferioridad de la eficacia de Latanoprost sin conservante vs Xalatan® en el tratamiento del glaucoma ángulo abierto”.**

**Promotor del estudio: OMNIVISION GMBH.**

Yo, (nombre y apellidos).....

- He leído la hoja de información al sujeto que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (nombre del investigador):.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Firma del Investigador

Fecha: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_



### ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

	Fecha y hora de inicio <sup>1</sup>	Fecha y hora de fin	Intensidad <sup>2</sup>	AA grave o inesperado	Relación con el tratamiento <sup>3</sup>	Evolución	Acción tomada <sup>4</sup>
<b>DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO</b>	Fecha: (día, mes, año); Hora: (00:00 ó ND)	Fecha: (día, mes, año); Hora: (00:00 ó ND)	1. leve 2. moderada 3. severa.	1. SÍ 2. NO	0. No relacionada 1. Condicional 2. Posible 3. Probable 4. Altamente probable.	0. Resuelto 1. Persistente 2. Muerte 3. Desconocida	1. Ninguna 2. Tratamiento específico 3. Suspensión del tratamiento 4. Otros
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
<b>ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE</b>							
	<b>Patología</b>	<b>Medicación (posología, vía admon, etc.)</b>	<b>Fecha inicio</b>	<b>Fecha fin</b>	<b>Comentarios</b>		
En caso de no poder precisar la hora, especificarlo como "ND"= No determinado							
<sup>2</sup> Escala de intensidad	1. Leve	Momentánea, tolerada por el sujeto					
	2. Moderada	Interfiere con la actividad normal del sujeto					
	3. Severa	Imposibilita la actividad normal del sujeto					
<sup>3</sup> Escala de causalidad	0. No relacionada	No cumple ninguno de los criterios abajo mencionados					
	1. Condicional	Secuencia temporal razonable. No coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas No puede ser explicada por la situación clínica del sujeto					
	2. Posible	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. La reacción mejora o no tras la retirada del fármaco. Puede ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros fármacos administrados concomitantemente.					
	3. Probable	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. No se explica por la situación clínica del sujeto					
	4. Altamente probable	Existe una secuencia temporal razonable en relación con la administración del fármaco o con los niveles plasmáticos o tisulares del mismo. La manifestación observada coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas del fármaco implicado. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. Reaparece al administrarlo de nuevo					



#### **ANEXO 4: TARJETA DE REFERENCIA DE APLICACIÓN DE LA MEDICACIÓN ASIGNADA.**

Con el objeto de que todos los participantes en el estudio se apliquen correctamente, y del mismo modo el preparado oftálmico se les entrega el presente documento.

Deben seguir cada uno de los pasos que a continuación se les explica. En caso de no entender correctamente alguno de ellos no dude en preguntar a su oftalmólogo.

1. Deben lavarse las manos adecuadamente antes de la administración del colirio en el caso de ser auto-administrado, si fuera administrado por terceros recaerá en dicho sujeto.

2. Si usted usa lentes de contacto debe retirarlas antes de la aplicación del medicamento, y no debe volvérselas a poner hasta pasados 15 minutos después de la administración.

3. Para la instilación se separará con suavidad el párpado inferior del ojo utilizando el dedo. A continuación se colocará la punta del frasco cerca del ojo, pero sin llegar a tocarlo. Apretará el frasco con cuidado de manera que únicamente caiga una gota en el ojo. Retire el dedo del párpado inferior. Tras la instilación del medicamento tópico, presione con el dedo el ángulo interno del ojo afectado, en la parte cercana a la nariz. Ejercer la presión durante 1 minuto, manteniendo su ojo cerrado.

4. El medicamento debe conservarse a temperatura ambiente (inferior a 25°C), y protegido de la luz en su correspondiente acondicionamiento secundario.

5. El plazo máximo de conservación del colirio multidosis es de 30 días, sin embargo cada envase unidosis debe desecharse una vez utilizado.