



**EVALUACIÓN DE LA TRIPLE COMBINACIÓN
BIMATOPROST/BRIMONIDINA/TIMOLOL EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN
INTRAOCULAR EN PACIENTES CON GLAUCOMA**

JEANELLE MARÍA CAROLINA GUTIÉRREZ PADILLA

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2021**

**EVALUACIÓN DE LA TRIPLE COMBINACIÓN
BIMATOPROST/BRIMONIDINA/TIMOLOL EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN
INTRAOCULAR EN PACIENTES CON GLAUCOMA**

**JEANELLE MARÍA CAROLINA GUTIÉRREZ PADILLA
OFTALMOLOGÍA**

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Oftalmología

TUTORES

**Asesor disciplinar: Oscar Teherán Forero
Oftalmólogo – Alta especialidad en Glaucoma**

**Asesores metodológicos:
Margarita Ochoa Díaz MD. Esp. MSc. PhD.
Enrique Ramos Clason MD. MSc.**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2021**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., junio 2021



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. ## de Mes julio de 2021

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM


SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado “Evaluación de la triple combinación bimatoprost/brimonidina/timolol en el control de la presión intraocular en pacientes con glaucoma”, realizado por el estudiante “Jeanelle María Carolina Gutiérrez Padilla”, para optar el título de **“Especialista en oftalmología”**. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original.
- Dos (2) CD en el que se encuentran dos documentos: el primero es la versión digital del documento empastado y el segundo es el documento digital del proyecto de investigación.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticada por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente, 
@ 1045684253

JEANELLE MARÍA CAROLINA GUTIÉRREZ PADILLA

CC: 1045684253

Programa de oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. ## de Mes julio de 2021

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado “**Evaluación de la triple combinación bimatoprost/brimonidina/timolol en el control de la presión intraocular en pacientes con glaucoma**”, realizado por el estudiante “**Jeanelle María Carolina Gutiérrez Padilla**”, bajo la asesoría del Dr. “**Oscar Teherán Forero**”, y asesoría metodológica del Dr. “**Enrique Ramos Clason y Margarita María Ochoa Díaz**” a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,


@ 1045684253

JEANELLE MARÍA CAROLINA GUTIÉRREZ PADILLA

CC: 1045684253

Programa de oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A Dios por sobre todas las cosas, a mi esposo y mis hijos que son el motor que me impulsó a llegar a esta meta que hoy alcanzo y a mis papás que todavía no me sueltan la mano.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Jarleidys Molina, optómetra, por su apoyo con este proyecto. Al Dr. Oscar Teherán por su dedicación y confianza. Al Dr. Enrique Ramos y a la Dra. Margarita Ochoa por su disposición siempre. Muchas gracias.

EVALUACIÓN DE LA TRIPLE COMBINACIÓN BIMATOPROST/BRIMONIDINA/TIMOLOL EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN PACIENTES CON GLAUCOMA

EVALUATION OF TRIPLE COMBINATION BIMATOPROST / BRIMONIDINE / TIMOLOL IN CONTROL OF INTRAOCULAR PRESSURE IN PATIENTS WITH GLAUCOMA

Gutiérrez Padilla Jeanelle (1)

Teherán Forero Oscar (2)

Ochoa-Diaz Margarita (3)

(1) Médico cirujano, Universidad del Norte. Residente III año especialización en oftalmología. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico y cirujano de la Universidad de Cartagena. Especialista en Oftalmología Universidad del Sinú, Cartagena. Especialista en glaucoma adulto y pediátrico de la Universidad Autónoma de México. Jefe del departamento de glaucoma de la Clínica Oftalmológica de Cartagena. Jefe del departamento de glaucoma del posgrado de oftalmología de la Universidad del Sinú, Cartagena.

(3) Médica y Cirujana Universidad Industrial de Santander. Especialista, Máster, PhD. en Medicina Tropical y Enfermedades Infecciosas. Grupo GIBACUS, Universidad del Sinú Seccional Cartagena

RESUMEN

Introducción. El glaucoma es una enfermedad que afecta el nervio óptico produciendo un daño continuo en el mismo que se traduce en la pérdida progresiva del campo visual hasta la ceguera. La presión intraocular elevada es el principal factor de riesgo en el desarrollo y progresión de esta y que además es el único factor modificable con tratamiento. Algunos pacientes requieren más de un medicamento para el control de la presión intraocular lo que obliga a utilizar dobles y hasta triples combinaciones de medicamentos antiglaucomatosos para controlarla. En el mercado existen varias combinaciones para el tratamiento del glaucoma sin

embargo Tripligan® es el único que introduce un análogo de prostaglandina (Bimatoprost) con máximo efecto hipotensor ocular por lo cuál lo hace atractivo para el tratamiento de la enfermedad.

Objetivo. Evaluar el control de la presión intraocular en pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto con el uso de Bimatoprost/brimonidina/timolol en aplicaciones cada 24 horas y cada 12 horas.

Métodos. Estudio descriptivo exploratorio ciego y aleatorizado. Se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto en los cuales no se logró el control de la presión intraocular con terapia combinada antihipertensiva ocular. Fueron sometidos a un lavado de la terapia previa que venían utilizando y posteriormente aleatorizados a dos grupos de tratamiento con Tripligan®: una gota cada 12 horas en ambos ojos y una gota al día en ambos ojos. Se realizaron seguimientos de la presión intraocular al día siguiente de iniciado el tratamiento, a los 8, 15, 30 y 90 días posteriores.

Resultados. Se incluyeron 15 pacientes (28 ojos) de la Clínica Oftalmológica de Cartagena en el período comprendido entre agosto del 2019 hasta abril del 2021. La mediana de PIO basal en ambos grupos de tratamiento fue de 20.5 mmHg con un rango entre 18 y 26, con una reducción de la PIO con respecto al valor basal que fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) desde el primer día y se mantuvo hasta el día 90 de seguimiento durante las dos tomas diarias. El porcentaje de reducción de la PIO en ambos grupos en general fue 44.6%. No hubo diferencia en frecuencia de aparición de eventos adversos en ambos grupos de tratamiento.

Conclusión. No existen diferencias en términos de reducción de la PIO y tolerancia del medicamento si se administra una vez o dos veces al día.

Palabras clave: glaucoma de ángulo abierto, tratamiento glaucoma, presión intraocular, triple combinación

SUMMARY

Introduction. Glaucoma is a disease that affects the optic nerve, producing continuous damage to it that results in progressive visual field loss leading to blindness. Elevated intraocular pressure is the main risk factor in its development and progression, and it is also the only factor modifiable with treatment. Some patients require more than one drug to control intraocular pressure, which requires the use of double and even triple combinations of antiglaucoma drugs to control it. There are several combinations on the market for the treatment of glaucoma, however Tripligan® is the only one that introduces a prostaglandin analog (Bimatoprost) with maximum ocular hypotensive effect, which makes it attractive for the treatment of the disease.

Objective. To evaluate the control of intraocular pressure in patients diagnosed with primary open-angle glaucoma with the use of Bimatoprost / brimonidine / timolol in applications every 24 hours and every 12 hours.

Methods. Randomized, blinded and descriptive study. Fifteen patients with a diagnosis of primary open-angle glaucoma were included, in whom intraocular pressure control was not achieved with combined ocular antihypertensive therapy. A previous therapy washout was performed and subsequently randomized to two treatment groups with Tripligan®: one drops every 12 hours in both eyes and one drop per day in both eyes. Intraocular pressure follow-ups were performed the day after starting treatment, at 8, 15, 30 and 90 days later.

Results. Fifteen patients (28 eyes) from the Cartagena Ophthalmology Clinic were included in the period from August 2019 to April 2021. The median baseline IOP in both treatment groups was 20.5 mmHg with a range between 18 and 26, with a reduction in IOP about the baseline value that was statistically significant ($p < 0.05$) from the first day and was maintained until the 90th day of follow-up. The percentage of IOP reduction in both groups in general was 44.6%. There was no difference in the frequency of occurrence of adverse events in both treatment groups.

Conclusions. There are no differences in terms of IOP reduction and tolerance of the drug when administered once or twice a day.

Key Words: open-angle glaucoma, glaucoma treatment, intraocular pressure, triple combination

INTRODUCCION

El glaucoma es una neuropatía del nervio óptico que se caracteriza por ser crónica y progresiva, representando una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial(1). Desde el punto de vista fisiopatológico se conoce que la presión intraocular (PIO) elevada es un factor clave en el desarrollo y progresión de esta patología, además, es el único factor de riesgo modificable con tratamiento que se conoce hasta el momento(2). El tratamiento del glaucoma está enfocado en evitar la progresión de la enfermedad y no es un tratamiento curativo. En este sentido, muchos pacientes al ser diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad cuando no presentan síntomas creen que no necesitan tratamiento(3). Se sabe que la adherencia al tratamiento del glaucoma es peor en pacientes que tengan sistemas complejos los cuales incluyan más de un medicamento tópico, aplicación más de una vez al día y presenten eventos adversos(4). Por esta razón se requiere en ocasiones y ajustado a la necesidad de cada paciente el uso de fármacos conjugados para lograr el control de la PIO. *The Ocular Hypertension treatment Study* demostró que el 3,9% de los pacientes tratados por presión intraocular elevada requerían al menos tres medicamentos tópicos para alcanzar una PIO meta(5). La ventaja de las combinaciones es que a pesar de ser fármacos con diferentes mecanismos de acción se complementan y tienen mejor eficacia en la disminución de la presión intraocular, reduce la severidad de los efectos adversos al disminuir la exposición de la superficie ocular al efecto de los preservantes, disminuye la posología aumentando la adherencia de los pacientes y disminuye costos en cuanto a tratamiento y complicaciones(6).

Bimatoprost, brimonidina y timolol, son medicamentos usados muy frecuentemente en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto, en combinación o en monoterapia. Se ha demostrado previamente que el uso de terapia combinada cuando se adiciona un análogo de prostaglandina es más eficaz que el uso de monoterapia con análogo de prostaglandina en disminución de la PIO y que tienen buen perfil de seguridad y son bien tolerados por los pacientes(7). Bimatoprost/brimonidina/timolol a diferencia de otras combinaciones en el mercado, adiciona Bimatoprost que es una prostamida sintética con máximo efecto hipotensor

ocular aumentando el flujo de salida del humor acuoso por vía uveoescleral y por la malla trabecular. El bimatoprost tiene dos presentaciones actualmente, en concentración al 0,03% y al 0,01% siendo los dos equivalentes en la reducción de la presión intraocular(8). Los efectos adversos generalmente son transitorios, no requieren discontinuidad en el tratamiento y se presentan con menor frecuencia y severidad con el uso de la concentración al 0,01%. El más reportado por los pacientes es la hiperemia conjuntival y se presenta en el 50% de los pacientes que usan el medicamento(9). Bimatoprost en sus dos concentraciones resulta ser igual de efectivo en disminuir la presión intraocular en aplicaciones de una vez al día o dos veces al día(9). El propósito de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de la triple combinación bimatoprost/brimonidina/timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en aplicaciones de una vez y dos veces al día, teniendo en cuenta que el medicamento fue aprobado para uso dos veces al día.

MATERIALES Y METODOS

Estudio descriptivo exploratorio (prueba piloto). Se escogieron 15 pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) atendidos en la Clínica Oftalmológica de Cartagena entre los años 2019 a 2021 que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: rango de edad entre 30 y 70 años, diagnóstico de GPAA, tratamiento hipertensivo ocular bilateral máximo, presión intraocular (PIO) base >16mmHg en ambos ojos, que estuvieran en condiciones de someterse a lavado de la terapia previa de al menos 2 a 4 semanas y tuvieran una agudeza visual mejor corregida (AVMC) <20/400 en AO. Los criterios de exclusión fueron: no haber sido sometido a intervención quirúrgica de cualquier tipo en ambos ojos, hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento, contraindicación para el uso de alguno de los componentes, diagnóstico de enfermedad activa o recurrente diferente a GPAA, alteraciones de la superficie ocular u otras diagnosticadas antes del inicio del tratamiento y antecedente de uveítis crónica o edema macular. Los participantes del estudio fueron seleccionados por un solo especialista en glaucoma de la Clínica Oftalmológica de Cartagena. Una vez elegidos fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Un grupo para aplicación del medicamento cada 12 horas y otro cada 24 horas. Todos los

pacientes que se ingresaron al estudio se sometieron, previo consentimiento informado, a lavado de la terapia hipotensora ocular que venían utilizando previamente por un período mínimo de 2 semanas y máximo de 4 semanas. Durante ese período se realizó seguimiento de la PIO en ambos ojos a las 2 semanas y a las 4 semanas. Si en algún momento del periodo de lavado el paciente presentaba PIO ≥ 16 mmHg se iniciaba tratamiento con bimatoprost/brimonidina/timolol sin importar que no cumpliera con el tiempo de lavado y el día de inicio del tratamiento de ese paciente se tomó como día 0. Los controles de PIO se realizaron mediante tonometría de aplanación de Goldmann. En cada visita se realizaron dos mediciones: a las 8 am y a las 5 pm por el mismo especialista, quien no tenía conocimiento a que grupo pertenecía cada paciente. Los seguimientos se realizaron el día 1 (al día siguiente de haber iniciado el tratamiento), a las 2 semanas, a las 4 semanas y a los 3 meses. El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas, mientras que el de las cuantitativas mediante medidas de tendencia central tipo promedio (X) o mediana (Me) con sus respectivas medidas de dispersión, desviación estándar (DE) y rango intercuartílico (RIC), de acuerdo con los criterios de normalidad estimado por la prueba de Kolmogorov Smirnov. Para la comparación de las variables cuantitativas utilizó t student o la prueba U de Mann Whitney, un valor de $p < 0,05$ será considerado como estadísticamente significativo.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado y el estudio fue previamente avalado por el comité de ética de la Universidad del Sinú, Cartagena.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 15 pacientes (28 ojos) seleccionados por un oftalmólogo especialista en glaucoma de la Clínica Oftalmológica de Cartagena en el período comprendido entre agosto del 2019 hasta abril del 2021. De los 15 pacientes que iniciaron el seguimiento, el 93,3% terminaron el seguimiento a los 90 días, solamente una paciente fue retirada del estudio al día 90 debido a que presentó una queratoconjuntivitis probablemente viral por los hallazgos clínicos lo cuál obligó a suspender el medicamento. En la tabla No. 1 se relacionan las variables

sociodemográficas las cuáles fueron similares para todos los pacientes, cabe resaltar que todos los pacientes eran de raza mestiza. El 66,6% de los pacientes utilizaban antihipertensivos oculares antes de iniciar el estudio por lo cuál requirieron lavado de la terapia previa (*washout* del medicamento), lo cuál se llevó a cabo como se indicó en la metodología. No se encontraron modificaciones de la agudeza visual al terminar el estudio.

La mediana de PIO basal en ambos grupos de tratamiento fue de 20,5 mmHg con un rango entre 18 y 26, con una reducción de la PIO con respecto al valor basal que fue estadísticamente significativa desde el primer día y se mantuvo hasta el día 90 de seguimiento durante las dos tomas diarias como se señala en la tabla 2. El porcentaje de reducción de la PIO se mantuvo constante (44,6%) en ambas tomas durante todo el seguimiento, el porcentaje de reducción fue mayor en la mañana, sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

Cuando se evaluaron en conjunto todos los pacientes sin discriminar por grupos de tratamiento, los efectos adversos que se presentaron fueron: hiperemia conjuntival que en la mayoría de los casos fue moderada, sin predilección de localización y no requirió la discontinuidad del medicamento. La queratitis punteada se presentó entre la segunda y tercera semana de tratamiento y este hallazgo fue estadísticamente significativo, los pacientes se manejaron con tratamiento para ojo seco y no se suspendió el medicamento ni fueron retirados del estudio.

Al discriminar los resultados según la posología encontramos que la mediana de la PIO basal fue mayor en el grupo al cuál se le administró el medicamento cada 12 horas (22 mmHg) con respecto al grupo en el cuál se aplicó una vez al día (20 mmHg) como se muestra en la tabla 3. La reducción de la PIO desde el primer día de seguimiento hasta el día 90 fue estadísticamente significativa en ambos grupos y se mantuvo hasta el final del seguimiento, sin embargo, el porcentaje de reducción de la PIO fue mayor en el grupo de tratamiento cada 12 horas, este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

La reducción de la PIO en mmHg fue mayor en el grupo al que se le administró el medicamento cada 12 horas como se observa en la gráfica 2, en este grupo la mayor

reducción se encontró en la tercera semana de seguimiento, este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

El porcentaje de reducción de la PIO fue mayor en el grupo en el cuál se administró el medicamento dos veces al día, el mayor porcentaje de reducción en este grupo se obtuvo en la tercera semana de seguimiento con 49%, sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

Al evaluar la seguridad del medicamento, el efecto adverso que se presentó con mayor frecuencia fue el crecimiento de pestañas, el 100% de los pacientes incluidos lo presentaron, fue un hallazgo observado por los investigadores mas no fue llamativo para los pacientes. El segundo efecto adverso en frecuencia (93,3%) fue la hiperemia conjuntival la cuál fue moderada en ambos grupos de tratamiento, fue generalizada en toda la conjuntiva bulbar. También se presentó en menor proporción resequedad ocular, lagrimeo, dolor ocular que en todos los casos fue leve, visión borrosa y queratitis punteada que se manejo como ojo seco severo, todos tolerados por los pacientes, en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento y terminar el seguimiento.

DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo exploratorio (prueba piloto) se observó que la triple combinación bimatoprost/brimonidina/timolol fue eficaz en reducir la PIO cuando se administró cada 12 horas y cada 24 horas con adecuado perfil de tolerancia en los pacientes incluidos. La reducción de la PIO fue estadísticamente significativa desde el primer día y se mantuvo durante todo el seguimiento en ambos grupos.

Si observamos en la gráfica 3 el promedio de PIO se mantuvo estable de forma similar en ambos grupos de tratamiento, siendo ligeramente más baja en el grupo al que se le administró el medicamento una vez al día. Hay que tener en cuenta que la PIO basal fue menor también en ese mismo grupo. En la mayoría de mediciones la PIO se mantuvo menor o igual a 12mmHg. Como está documentado ese valor de PIO podría garantizar una progresión muy lenta del glaucoma prácticamente en la mayoría de pacientes si se toma como un valor estándar(10).

El porcentaje de disminución de la PIO fue mayor en el grupo al que se le administró el medicamento dos veces al día, encontrando su mayor reducción a los 15 días de seguimiento con un valor cercano al 50%, lo cual concuerda con un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego realizado entre México y Colombia, en el cual compararon la eficacia y seguridad entre Tripligan y Combigan, encontrando que, para el grupo que se le administró la triple combinación, el porcentaje de reducción de la PIO en más de la mitad de los pacientes fue >50%(6), sin embargo, en este estudio este hallazgo no alcanzó una significancia estadística.

Teniendo en cuenta que en más del 50% de nuestros pacientes fue necesario hacer lavado de la terapia previa que venían utilizando, dentro de la cuál se incluían en la mayoría triple combinación de otro medicamento que no contiene análogos de prostaglandinas y no tenían adecuado control de la PIO, podemos apoyar la hipótesis de que la adición de la prostaglandina a la combinación con beta bloqueadores y alfa 2 adrenérgico es más eficaz en la reducción de la PIO como se ha documentado anteriormente(11).

Al evaluar la seguridad del medicamento, no encontramos diferencias en cuánto a la frecuencia de presentación de los efectos adversos relacionado con la posología, teniendo en cuenta que esperábamos encontrar más dificultades en el grupo al que se le administró el medicamento cada 12 horas. Los efectos adversos que se presentaron en su mayoría fueron leves o moderados y no obligaron a la suspensión del tratamiento. En un ensayo clínico aleatorizado y ciego realizado por Laibovitz y colaboradores(12) en el cuál se evaluó la eficacia y tolerancia del Bimatoprost en 3 presentaciones diferentes administradas dos veces al día o una vez al día, encontraron que el perfil de tolerancia era similar en los 3 grupos, lo cual concuerda con nuestros hallazgos.

LIMITACIONES

Una de las limitaciones del estudio es el tamaño de muestra, por lo cual se sugiere ampliar el número de pacientes y extender el seguimiento por lo menos a doce meses. Consideramos importante mencionar que los pacientes estudiados no presentaban ningún tipo de comorbilidad, no habían sido sometidos a ningún

procedimiento quirúrgico ocular y no ingresaron pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo cerrado, esto podría generar sesgo en los resultados, ya que no sabemos el comportamiento del medicamento en pacientes con alteraciones retinianas o daños avanzados por glaucoma sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos. Por lo tanto se necesitan estudios con mayor número de pacientes y con gran variedad tanto en diagnóstico como características clínicas.

CONCLUSIONES

No existen diferencias en términos de reducción de la PIO y tolerancia del medicamento si se administra una vez o dos veces al día. En pacientes con GPAA, poli medicados con PIO fuera de meta, que no tengan intervenciones oculares previas, puede considerarse como una opción de tratamiento siempre que necesitemos una reducción aproximada del 50% del valor basal de la PIO. El medicamento controla la PIO y es bien tolerado por los pacientes lo cual genera adecuada adherencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mietzner R, Breunig M. Causative glaucoma treatment: promising targets and delivery systems. *Drug Discovery Today* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 May 6]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644618304033>
2. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017 Nov;390(10108):2183–93.
3. Morse AR. Improving Medication Adherence to Reduce Vision Loss in Patients with Glaucoma: Low Hanging Fruit? *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1280–2.
4. Vélez-Gómez MC, Vásquez-Trespacios EM. Adherencia al tratamiento tópico del glaucoma, factores protectores y de riesgo; una revisión del tema. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2018 Feb;93(2):87–92.
5. 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;120:13.
6. Hartleben C, Parra JC, Batoosingh A, Bernstein P, Goodkin M. A Masked, Randomized, Phase 3 Comparison of Triple Fixed-Combination Bimatoprost/Brimonidine/Timolol versus Fixed-Combination Brimonidine/Timolol for Lowering Intraocular Pressure. *Journal of Ophthalmology*. 2017;2017:1–9.
7. Hommer A, Hubatsch DA, Cano-Parra J. Safety and Efficacy of Adding Fixed-Combination Brinzolamide/Timolol Maleate to Prostaglandin Therapy for Treatment of Ocular Hypertension or Glaucoma. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015:1–7.
8. Lee D, Mantravadi AV, Myers JS. Patient considerations in ocular hypertension: role of bimatoprost ophthalmic solution. *Clinical Ophthalmology*. 2017 Jul;Volume 11:1273–80.
9. Patil AJ, Vajaranant TS, Edward DP. Bimatoprost – a review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009 Nov;10(16):2759–68.

10. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Survey of Ophthalmology*. 2014 Nov;59(6):615–26.
11. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Rulli E, Poli D, Katsanos A, et al. Prostaglandin Analogs and Timolol-Fixed Versus Unfixed Combinations or Monotherapy for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013 May;29(4):382–9.
12. Laibovitz RA. Comparison of the Ocular Hypotensive Lipid AGN 192024 With Timolol: Dosing, Efficacy, and Safety Evaluation of a Novel Compound for Glaucoma Management. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jul 1;119(7):994.

TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes de estudio

	N	%
Edad Me (RIC)	61 (55 - 69)	
Sexo		
F	5	35.7
M	9	64.3
Agudeza Visual Log Mar Me (RIC)		
Pre	0,20 (0,00 – 0,56)	
Pos	0,20 (0,00 – 0,45)	
Ojo		
OD	14	50.0
OI	14	50.0
Gotas día		
1	7	50.0
2	8	50.0
Terapia previa	10	66.6

Tabla 2. Comparación de la evolución de parámetros de PIO y efectos adversos a los días 1, 8, 15, 30 y 90

	Días de seguimiento				
	1	8	15	30	90
PIO basal Me (RIC) 20.5 (18 - 26)					
Am	12 (11 -14)*	11 (10 - 13)*	12 (11 - 13.5)*	12 (11 - 13.5)*	13 (10 - 14)*
Pm	12 (10 - 14)*	12 (11 - 14)*	12 (11 - 13.5)*	12 (11 - 13.0)*	12 (11 - 13)*
Reducción PIO mmHg					
Am	-10 (-13 a -6)	-9 (-12 a -6.0)	-8,5 (-13,5 a -6,0)	-9,5 (-12,5 a -6,0)	-11 (-13,0 a -7)
Pm	-10 (-12 a -6)	-10 (-13 a -6,5)	-9,5 (-13,5 a -6,5)	-9,5 (-12,0 a -6,0)	-9,5 (-13,0 a -8)
PIO % reducción					
Am	-0,47 (-0,50 a -0,36)	-0,44 (-0,49 a -0,34)	-0,42 (-0,53 a -0,35)	-0,45 (-0,50 a -0,36)	-0,46 (-0,50 a -0,36)
Pm	-0,46 (-0,50 a -0,37)	-0,47 (-0,50 a -0,36)	-0,42 (-0,54 a -0,38)	-0,43 (-0,50 a -0,33)	-0,44 (-0,49 a -0,39)
Efectos adversos					
Ojo rojo					
Leve	6 (21,4)	4 (14,3)	4 (14,3)	4 (14,3)	5 (17,9)
Moderado	20 (71,4)	21 (75,0)	20 (71,4)	20 (71,4)	21 (75,0)
Severo	0 (0,0)	1 (3,6)	2 (7,1)	2 (7,1)	0 (0,0)
Resequedad	10 (35,7)	10 (35,7)	10 (35,7)	10 (35,7)	10 (35,7)
Lagrimo	12 (42,9)	12 (42,9)	12 (42,9)	12 (42,9)	12 (42,9)
Dolor ocular					
Leve	3 (10,7)	4 (14,3)	2 (7,1)	2 (7,1)	1 (3,6)
Moderado	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Severo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Crecimiento de pestañas	0 (0,0)	28 (100,0)	28 (100,0)	28 (100,0)	28 (100,0)
Visión borrosa	3 (10,7)	4 (14,3)	4 (14,3)	3 (10,7)	3 (10,7)
Queratitis punteada	0 (0,0)	10 (35,7) †	8 (28,6) †	4 (14,3)	4 (14,3)

* p <0,05 comparando con el valor basal; † p <0,05 comparando con el valor al primer día

Tabla 3. Comparación de la evolución de parámetros de PIO y efectos adversos a los días 1, 8, 15, 30 y 90

	Días de seguimiento				
	1	8	15	30	90
PIO basal Me (RIC) 20.5 (18 - 26)					
Am	12 (11 - 14)*	11 (10 - 13)*	12 (11 - 13.5)*	12 (11 - 13.5)*	13 (10 - 14)*
Pm	12 (10 - 14)*	12 (11 - 14)*	12 (11 - 13.5)*	12 (11 - 13.0)*	12 (11 - 13)*
Reducción PIO mmHg					
Am	-10 (-13 a -6)	-9 (-12 a -6)	-8,5 (-13,5 a -6)	-9,5 (-12,5 a -6)	-11 (-13 a -7)
Pm	-10 (-12 a -6)	-10 (-13 a -6,5)	-9,5 (-13,5 a -6,5)	-9,5 (-12 a -6)	-9,5 (-13 a -8)
PIO % reducción					
Am	-0,47 (-0,50 a -0,36)	-0,44 (-0,49 a -0,34)	-0,42 (-0,53 a -0,35)	-0,45 (-0,50 a -0,36)	-0,46 (-0,50 a -0,36)
Pm	-0,46 (-0,50 a -0,37)	-0,47 (-0,50 a -0,36)	-0,42 (-0,54 a -0,38)	-0,43 (-0,50 a -0,33)	-0,44 (-0,49 a -0,39)
Efectos adversos					
Ojo rojo					
Leve	6 (21,4)	4 (14,3)	4 (14,3)	4 (14,3)	5 (17,9)
Moderado	20 (71,4)	21 (75,0)	20 (71,4)	20 (71,4)	21 (75,0)
Severo	0 (0,0)	1 (3,6)	2 (7,1)	2 (7,1)	0 (0,0)
Resequedad	10 (35,7)	10 (35,7)	10 (35,7)	10 (35,7)	10 (35,7)
Lagrimeo	12 (42,9)	12 (42,9)	12 (42,9)	12 (42,9)	12 (42,9)
Dolor ocular					
Leve	3 (10,7)	4 (14,3)	2 (7,1)	2 (7,1)	1 (3,6)
Moderado	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Severo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Crecimiento de pestañas	0 (0,0)	28 (100)	28 (100)	28 (100)	28 (100)
Visión borrosa	3 (10,7)	4 (14,3)	4 (14,3)	3 (10,7)	3 (10,7)
Queratitis punteada	0 (0,0)	10 (35,7) †	8 (28,6) †	4 (14,3)	4 (14,3)

* p <0,05 comparando con el valor basal; † p <0,05 comparando con el valor al primer día

Tabla 4. Comparación de la evolución de parámetros de PIO a los días 1, 8, 15, 30 y 90 entre los grupos usuarios de 1 o 2 gotas diarias de Tripligan

	Días de seguimiento				
	1	8	15	30	90
UNA GOTTA AL DIA					
PIO basal Me (RIC) 20 (18 - 22)					
Am	12,5 (10 - 14)*	12 (11 - 13)*	12 (11 - 14)*	11,0 (10 - 13)*	12 (11 - 12,5)*
Pm	13,0 (10 - 14)*	11,5 (10 - 13)*	12 (11 - 15)*	11,5 (10 - 13)*	12 (11 - 12,5)*
Reducción PIO mmHg					
Am	-9,5 (-12 a -7)	-8 (-11 a -6)	-8 (-11 a -6)	-9 (-11 a -7)	-11 (-14 a -8)
Pm	-9,5 (-12 a -7)	-9 (-13 a -7)	-8 (-11 a -7)	-9 (-12 a -6)	-9,5 (-15 a -8)
PIO % reducción					
Am	-0,44 (-0,50 a -0,38)	-0,39 (-0,50 a -0,33)	-0,39 (-0,50 a -0,31)	-0,45 (-0,50 a -0,38)	-0,48 (-0,54 a -0,40)
Pm	-0,45 (-0,50 a -0,40)	-0,45 (-0,50 a -0,38)	-0,40 (-0,50 a -0,33)	-0,43 (-0,55 a -0,31)	-0,45 (-0,58 a -0,40)
DOS GOTTA AL DIA					
PIO basal Me (RIC) 22 (18 - 26)					
Am	12,5 (12 - 14)*	11,5 (11 - 14) *	11 (11 - 13)*	13 (10 - 14)*	13 (11 - 14)*
Pm	12 (10 - 14)*	12 (11 - 14) *	11 (11 - 12) *	13,5 (13 - 15)*	13 (12 - 15)*
Reducción PIO mmHg					
Am	-10,5 (-14 a -6)	-10,5 (-14 a -6)	-11,0 (-14 a -6)	-9,0 (-15 a -6)	-11,5 (-13 a -5)
Pm	-11 (-14 a -6)	-11 (-14 a -5)	-11,5 (-14 a -6)	-9,5 (-12 a -6)	-10 (-12 a -5)
PIO % reducción					
Am	-0,48 (-0,54 a -0,30)	-0,46 (-0,48 a -0,38)	-0,48 (-0,54 a -0,38)	-0,45 (-0,50 a -0,38)	-0,45 (-0,50 a -0,31)
Pm	-0,47 (-0,54 a -0,38)	-0,48 (-0,50 a -0,31)	-0,49 (-0,54 a -0,38)	-0,43 (-0,46 a -0,35)	-0,41 (-0,46 a -0,31)

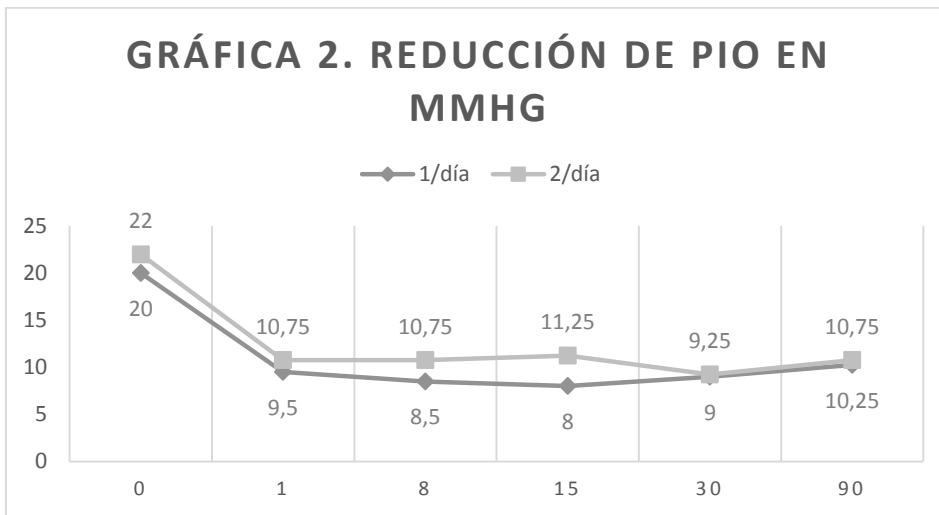
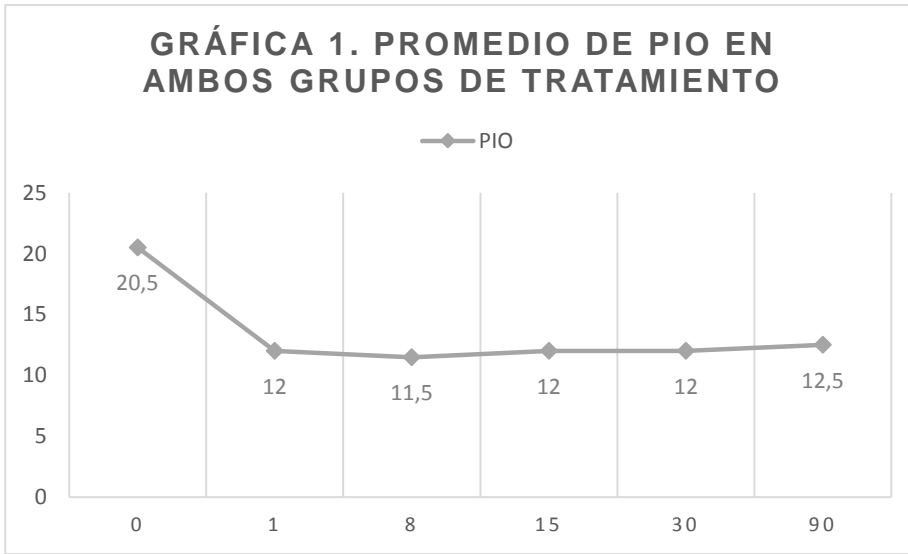
* p <0,05 comparando con el valor basal

Tabla 5. Comparación de la evolución de los efectos adversos a los días 1, 8, 15, 30 y 90 entre los grupos usuarios de 1 o 2 gotas diarias de Tripligan

	Días de seguimiento				
	1	8	15	30	90
UNA GOTAS AL DIA					
Efectos adversos					
Ojo rojo					
Leve	4 (28,6)	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	3 (21,4)
Moderado	10 (71,4)	11 (78,6)	12 (85,7)	10 (71,4)	11 (78,6)
Severo	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)
Resequedad	6 (42,8)	6 (42,8)	6 (42,8)	6 (42,8)	6 (42,8)
Lagrimeo	6 (42,8)	6 (42,8)	6 (42,8)	6 (42,8)	6 (42,8)
Dolor ocular					
Leve	3 (21,4)	4 (28,6)	2 (14,3)	2 (14,3)	1 (7,14)
Moderado	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Severo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Crecimiento de pestañas	0 (0,0)	14 (100)	14 (100)	14 (100)	14 (100)
Visión borrosa	1 (7,14)	2 (14,3)	2 (14,3)	1 (7,1)	1 (7,14)
Queratitis punteada	0 (0,0)	4 (28,6)	4 (28,6)	2 (14,3)	2 (14,3)
DOS GOTAS AL DIA					
Efectos adversos					
Ojo rojo					
Leve	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)
Moderado	10 (71,4)	10 (71,4)	8 (57,1)	10 (71,4)	10 (71,4)
Severo	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resequedad	4 (28,6)	4 (28,6)	4 (28,6)	4 (28,6)	4 (28,6)
Lagrimeo	6 (42,9)	6 (42,9)	6 (42,9)	6 (42,9)	6 (42,9)
Dolor ocular					
Leve	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Moderado	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Severo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Crecimiento de pestañas	14 (100)	14 (100)	14 (100)	14 (100)	14 (100)
Visión borrosa	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)
Queratitis punteada	0 (0,0)	6 (42,9) *	4 (28,6)	2 (14,3)	2 (14,3)

* p <0,05 comparando con el valor al primer día

FIGURAS



GRÁFICA 3. PROMEDIO DE PIO SEGÚN POSOLOGÍA

