



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

LAURA MARCELA DURÁN QUINTERO

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2023**

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

**LAURA MARCELA DURÁN QUINTERO
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 2023
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2023**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., julio 2023



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 10 de julio de 2023

Doctor

RICARDO PÉREZ SÁENZ

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 **“Laura Marcela Durán Quintero”**, 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 (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

LAURA MARCELA DURÁN QUINTERO

CC: 1018482370

Programa de Oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA

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





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 10 de julio de 2023

Doctor

RICARDO PÉREZ SÁENZ

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 **Laura Marcela Durán Quintero**, para optar el título de **Especialista en Oftalmología**, bajo la asesoría del **Dr. Oscar Teherán Forero**, y asesoría metodológica del **Dr. Enrique Carlos Ramos y la Dra. Margarita 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,

LAURA MARCELA DURÁN QUINTERO

CC: 1018482370

Programa de Oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

SECCIONAL CARTAGENA

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



DEDICATORIA

A mis padres quienes, con su amor y apoyo incondicional me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Wesley Escobar, 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.

**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 FOR CONTROL OF INTRAOCULAR PRESSURE IN PATIENTS WITH
GLAUCOMA**

Durán Quintero Laura Marcela (1)
Teherán Forero Oscar (2)
Ramos Clason Enrique Carlos (3)
Ochoa Díaz Margarita (4)

- (1) Médica y cirujana de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. 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) MD. M Sc. Salud Pública. Coordinador de Investigaciones Posgrados Medico Quirúrgicos. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena. Líder Grupo GIBACUS. Docente Universidad de Cartagena
- (4) 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 un grupo de enfermedades que se caracterizan por el daño del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina, que pueden causar gradualmente la pérdida permanente de la visión periférica o central. El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo y la presión intraocular (PIO) es el único factor de riesgo modificable para prevenir la progresión de la enfermedad. Algunos pacientes requieren más de un medicamento para el control de la PIO lo que obliga a utilizar dobles y hasta triples combinaciones para su control. 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 cual lo hace atractivo para el tratamiento de la enfermedad.

Objetivos: Evaluar la eficacia de la triple combinación fija bimatoprost 0,01% / brimonidina 0,15% / timolol 0,5% (Tripligan®) con aplicación de una vez al día versus dos veces al día en diferentes tipos de glaucoma, con o sin cirugía previa de catarata por facoemulsificación, a lo largo de 3 meses de seguimiento.

Métodos: Este estudio exploratorio aleatorizado incluyó pacientes con 4 tipos de glaucoma (primario de ángulo abierto [POAG], primario de ángulo cerrado [PCAG], pigmentario [PG] y pseudoexfoliativo [PEX]) en quienes no se logró el control de la PIO con terapia máxima (PIO basal \geq 16 mmHg). Después del lavado de la terapia previa, los ojos se asignaron al azar a regímenes de una o dos veces al día de la triple combinación. Los seguimientos de PIO se realizaron al día siguiente de iniciar el tratamiento (día 1), a los 8, 15, 30 y 90 días. Se realizaron dos mediciones (8 am y 5 pm) por el mismo especialista, que no conocía el grupo de

tratamiento del paciente. La seguridad, incluidos los efectos adversos (EA), se evaluaron en cada visita. La eficacia se evaluó de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. Se estableció que la PIO meta en glaucoma leve era ≤ 16 mmHg, en moderado ≤ 14 mmHg y en severo ≤ 12 mmHg.

Resultados: Un total de 77 ojos de 43 pacientes (edad media 63,8 años) cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en este estudio. La reducción media de la PIO en el total de ojos fue del 40,6%. Se observaron reducciones significativas en la PIO desde el inicio, más pronunciadas en el régimen de una vez al día (41%) versus dos veces al día (40,2%). Sin embargo, sin diferencias estadísticamente significativas. Los EA se informaron significativamente con más frecuencia en el régimen de dos veces al día. (62,5% vs 46,7%; $p < 0,05$).

También se observaron reducciones significativas en la PIO en ojos con o sin cirugía de cataratas previa ($p < 0,05$), ligeramente superior en ojos pseudofáquicos (41,2%) frente a ojos fáquicos (40,7%), hecho que no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$). Del mismo modo, se demostró una reducción significativa de la PIO en todos los diagnósticos evaluados ($p < 0,05$), siendo el porcentaje de reducción de PIO más pronunciado en GP (42,5 %) vs GPAA (40,7 %), PCAG (40,5 %) o PEX (40 %), sin embargo, esto tampoco fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$). De acuerdo con la severidad, se observó que 59/77 (76,6%) de los ojos valorados lograron alcanzar la PIO meta establecida.

Conclusiones: Este estudio demuestra que la triple combinación una vez al día reduce la PIO de la misma manera que dos veces al día, con menos efectos adversos. La triple combinación puede ser útil en glaucomas avanzados y refractarios, así como en diferentes tipos de glaucomas, con o sin antecedentes de

cirugía de catarata por facoemulsificación. Además, en teoría permitiría y garantizaría una mejor adherencia al tratamiento del glaucoma.

Palabras clave: glaucoma, tratamiento glaucoma, presión intraocular, triple combinación

SUMMARY

Introduction: Glaucoma is a group of eye diseases characterized by damage to the optic nerve and retinal nerve fiber layer, that can gradually cause permanent loss of peripheral or central vision. Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide and intraocular pressure (IOP) is the only modifiable risk factor to prevent the progression of the disease. Some patients often require a second or third agent to reach target IOP. There are several combinations for the treatment of glaucoma, however, Tripligan® is the only one that introduces a prostaglandin analogue (Bimatoprost) with a maximum ocular hypotensive effect, which makes it attractive for the treatment of the disease.

Objective:

To evaluate the efficacy of the triple fixed-combination (TFC) bimatoprost 0,01% / brimonidine 0,15% / timolol 0,5% (Tripligan®) instilled once-daily (QD) versus twice-daily (BID) in different types of glaucoma, with or without previous cataract surgery by phacoemulsification, throughout 3 months follow-up.

Methods:

This randomized exploratory study included patients with 4 types of glaucoma (primary open-angle [POAG], primary angle-closure [PCAG], pigmentary [PG] and pseudoexfoliative [PEX]) in whom IOP control was not achieved with maximum therapy (baseline IOP \geq 16 mmHg). After washout of previous therapy, eyes were randomly assigned to QD or BID regimens of TFC. IOP follow-ups were performed the day after starting treatment (day 1), at 8, 15, 30 and 90 days later. Two measurements were performed at 8 am and at 5 pm by the same specialist, who was blind of the patient's treatment group. Safety, including AE, was assessed at

each visit. The efficacy was evaluated according to severity of the disease. It was established that target IOP in mild glaucoma was ≤ 16 mmHg, in moderate ≤ 14 mmHg and in severe ≤ 12 mmHg.

Results: A total of 77 eyes of 43 patients (mean age 63.8 years) met the inclusion criteria and were included in this study. The mean IOP reduction in all eyes was 40.6%. Significant reductions in IOP were observed from baseline, more pronounced in the once daily (41%) versus twice daily (40.2%) regimen. However, without statistically significant differences. AEs were reported significantly more frequently in the twice daily regimen. (62.5% vs. 46.7%; $p < 0.05$).

Significant IOP reductions were also observed in eyes with or without previous cataract surgery ($p < 0.05$), slightly higher in pseudophakic eyes (41.2%) compared to phakic eyes (40.7%), a fact that did not was statistically significant ($p > 0.05$). In the same way, a significant reduction in IOP was demonstrated in all the diagnoses evaluated ($p < 0.05$), with the percentage of IOP reduction being more pronounced in GP (42.5%) vs. POAG (40.7%), PCAG (40.5%) or PEX (40%), however, this was not statistically significant either ($p > 0.05$). According to severity, it was observed that 59/77 (76.6%) of the Tested eyes achieved the established target IOP.

Conclusions:

This study demonstrates that TFC QD reduces IOP equally as BID, with fewer adverse effects. TFC may be useful in advanced and refractory glaucoma, as well as in different types of glaucoma and with or without phaco surgery history. In theory, it would permit and guarantee better adherence to glaucoma treatment.

Key Words: glaucoma, glaucoma treatment, intraocular pressure, triple combination

1. INTRODUCCION

El glaucoma reúne un grupo de enfermedades que tienen en común el daño al nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina, lo cual puede conducir a una pérdida del campo visual (1). El glaucoma representa la causa más común de ceguera irreversible a nivel mundial y está bien documentada la importancia del control de la presión intraocular (PIO), considerándose el único factor de riesgo modificable (1,2). En el estudio *Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)* se demostró que por cada disminución de 1 mmHg en la PIO, se reduciría el riesgo de progresión en aproximadamente un 10% (3).

Aunque la opción de primera línea para reducir la PIO, suele ser el uso de monoterapia, los pacientes con frecuencia requieren un segundo o tercer agente hipotensor para llevar la PIO dentro de la meta que evite la progresión de la enfermedad (4). El estudio *The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)* demostró que el 39,7% requerían al menos dos medicamentos para alcanzar la PIO meta y el 3,9% de los pacientes requerían al menos tres medicamentos tópicos para alcanzar la PIO meta (5). Desde el advenimiento de las combinaciones fijas se encontró la posibilidad de mejorar la adherencia al tratamiento, disminuir la PIO de una manera más precisa y en lo posible reducir la aparición y severidad de los efectos adversos al limitar la exposición a los preservantes por el menor número de instilaciones, con el beneficio adicional de la reducción de los costos para el paciente (6, 7).

El análogo de prostaglandina, bimatoprost, es la prostamida sintética con el mayor efecto hipotensor ocular de este grupo de medicamentos, el cual aumenta el flujo de salida del humor acuoso por vía uveoescleral y por la malla trabecular, efecto demostrado en el estudio de Van der Valk y col (8,9). La combinación fija de timolol con brimonidina ha sido estudiada hace varios años, demostrando tasa de reducción entre el 20-25% (11), pero en muchas ocasiones no alcanzando la PIO meta adecuada. Por lo tanto, al combinar bimatoprost, brimonidina y timolol, y juntar diferentes mecanismos de acción, se busca obtener una mayor efectividad en la reducción de la PIO.

En Colombia, actualmente, está disponible la triple combinación fija que incluye bimatoprost al 0,01 % + tartrato de brimonidina al 0,15 % + maleato de timolol al

0,5 % (Tripligan® ; Allergan) aprobado con régimen de dos veces al día, siendo el primer fármaco que contiene bimatoprost aprobado para su uso dos veces al día. En comparación con formulaciones anteriores, contiene una menor concentración de bimatoprost (0,01 % frente a 0,03 %) y cloruro de benzalconio (50 frente a 200 ppm). Algunos autores sugieren que a pesar de aplicar el colirio dos veces al día, estas concentraciones más bajas logran reducir la PIO de manera efectiva sin aumentar los efectos secundarios. (12,13) Sin embargo, otros estudios han demostrado que los análogos de prostaglandina una vez al día reducen más la PIO que dos veces al día, tienen menos eventos adversos y mayor adherencia (14,18). Por otro lado, este medicamento solo se ha estudiado en GPAA (glaucoma primario de ángulo abierto) e hipertensión ocular, y no se han tenido en cuenta otros tipos de glaucoma.

Por lo tanto, el propósito de este estudio fue evaluar la eficacia de la triple combinación fija de bimatoprost 0,01%/brimonidina 0,15%/timolol 0,5% en pacientes con diferentes tipos de glaucoma, con o sin cirugía de catarata por facoemulsificación, a lo largo de 3 meses de seguimiento, evaluándolo en una aplicación de una vez a día versus dos veces al día.

2. MATERIALES Y METODOS

2.1. Diseño del estudio:

Este estudio descriptivo exploratorio se llevó a cabo en la Clínica Oftalmológica de Cartagena (Cartagena, Colombia) desde abril del 2019 a diciembre del 2022.

2.2. Población de estudio:

Los pacientes eran elegibles para el estudio si cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- Edad entre 30 y 70 años.
- Diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado con iridotomía permeable, glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario.

- Terapia médica máxima (mínimo 3 agentes hipotensores) con PIO basal mayor o igual a 16 mmHg.
- Agudeza visual mejor corregida (AVMC) mejor o igual a 20/400 según cartilla de Snellen.

Los criterios de exclusión fueron:

- Diagnóstico de glaucoma neovascular.
- Antecedente de cirugía filtrante.
- Antecedente de cirugía de catarata en los últimos 6 meses.
- Hipersensibilidad o contraindicación para el uso de alguno de los principios activos del medicamento estudiado.
- Antecedentes o signos de enfermedad ocular inflamatoria crónica y/o edema macular.
- Historia de traumatismo ocular.
- Pacientes con patologías retinianas.

2.3. Etapas del estudio.

Los participantes del estudio fueron seleccionados por un solo especialista en glaucoma de la Clínica Oftalmológica de Cartagena. Una vez elegidos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, los ojos se agruparon de manera aleatorizada, el primer grupo recibió una dosis única diaria (9 p.m.) mientras que el segundo grupo recibió una dosis dos veces al día (9 a.m. y 9 p.m.) de la combinación fija de bimatoprost 0,01%/timolol 0,5%/brimonidina 0,15%. A su vez, se tuvo en cuenta el antecedente de cirugía de catarata por facoemulsificación para un posterior análisis estadístico. Todos los pacientes que se ingresaron al estudio se sometieron a lavado de la terapia hipotensora ocular previa, mínimo 6 semanas.

Los controles de PIO se realizaron al día siguiente de haber iniciado el medicamento (día 1), a los 8, 15, 30 y 90 días. En cada visita se realizaron dos mediciones (mediante tonometría de aplanación de Goldmann): a las 8 am y a las 5 pm por el mismo especialista, quien no tenía conocimiento a qué grupo pertenecía cada paciente. En cada visita se realizó biomicroscopía, gonioscopía,

examen de fondo de ojo y PIO evaluando eficacia y efectos adversos ocasionados por el medicamento.

Adicionalmente se evaluó la respuesta al tratamiento según la severidad de la enfermedad. Se estableció que la PIO objetivo en glaucoma leve era ≤ 16 mmHg, en glaucoma moderado ≤ 14 mmHg y en glaucoma severo ≤ 12 mmHg

Todos los pacientes fueron valorados por el mismo optómetra obteniendo refracción y AVMC previo al inicio del tratamiento y en el último control del seguimiento.

2.4. Análisis estadístico

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 (\bar{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.

2.5. Ética

El protocolo del estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la Universidad del Sinú, Cartagena. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado por escrito antes del inicio del estudio.

3. RESULTADOS

3.1. Datos demográficos iniciales y características de los pacientes.

Se incluyeron un total de 43 pacientes (77 ojos) seleccionados por un oftalmólogo especialista en glaucoma de la Clínica Oftalmológica de Cartagena en el período comprendido entre abril del 2019 hasta diciembre del 2022. Todos los pacientes

terminaron el seguimiento a los 90 días. En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas, las cuales fueron similares entre los grupos de tratamiento. Todos los pacientes (100%) eran de raza mestiza. Cincuenta y cuatro ojos (70,1%) correspondían a ojos de hombres y veintitrés ojos (29,9%) eran de mujeres.

Se obtuvieron dos grupos de manera aleatorizada divididos según dosificación, un grupo una vez al día (38 ojos) y el otro grupo dos veces al día (39 ojos). Con respecto al antecedente quirúrgico intraocular; 31 ojos (40,3%) tenían antecedente de extracción de catarata por facoemulsificación, sin complicaciones, mientras que los 46 ojos restantes (59,7%) no tenían antecedente quirúrgico ocular.

Por otro lado, 49 ojos (63,6%) tenían diagnóstico de GPAA, 12 ojos (15,5%) tenían GPAC (glaucoma primario de ángulo cerrado), 8 ojos (10,3%) tenían diagnóstico de PEX (glaucoma pseudoexfoliativo) y 8 ojos (10,3%) de GP (glaucoma pigmentario). Además, 19 ojos (24,6%) tenían glaucoma leve, 39 ojos (50,8%) tenían glaucoma moderado y 19 ojos (24,6%) tenían glaucoma severo.

3.2. Eficacia.

El promedio de reducción de la PIO en la totalidad de los ojos fue de 40,6% y en todos los controles se observó una reducción promedio de la PIO clínica y estadísticamente significativa con respecto a la PIO basal.

El promedio de PIO inicial fue comparable en ambos grupos según dosificación ($21,7 \pm 2,9$ mmHg en los pacientes tratados una vez al día y $21,9 \pm 3,4$ mmHg en los pacientes tratados dos veces al día) El promedio de reducción de PIO en los ojos con dosis de 1 vez al día fue de $8,9 \pm 2,4$ mmHg (41%) y los ojos que recibían 2 veces al día fue de $8,8 \pm 2,6$ mmHg (40,2%). El promedio de la reducción de la PIO en ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en cada una de las visitas (tanto en jornada matutina como vespertina) y se mantuvo igual hasta finalizar el seguimiento, como se señala en la tabla 2 y se representa en la gráfica 1. Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos.

Además, se observaron reducciones significativas en la PIO en ojos con o sin cirugía de cataratas previa. ($p < 0,05$) (Gráfica 2). El porcentaje de reducción de PIO fue ligeramente superior en ojos pseudofáquicos (41,2%) frente a ojos fáquicos (40,7%), pero este hecho no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

Del mismo modo, TFC mostró una reducción significativa de la PIO en todos los diagnósticos evaluados ($p < 0,05$). Sin embargo, el porcentaje de reducción de PIO fue más pronunciado en GP (42,5 %) frente a GPAA (40,7 %), GPAC (40,5 %) o PEX (40 %), sin embargo, esto tampoco fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$) (Tabla 3) (Gráfica 3)

De acuerdo con la severidad, se observó que 59/77 (76,6%) de los ojos valorados lograron alcanzar la PIO meta establecida, sin embargo, se encontró que el 18,7% de los ojos con diagnóstico de glaucoma leve, el 28,5% con glaucoma moderado y el 15,7% con glaucoma severo no alcanzaron la PIO meta establecida. Todos estos pacientes que no alcanzaron la PIO meta después de los 3 meses de seguimiento se les indicó algún tipo de cirugía filtrante de manera prioritaria, según fuera el caso. (Tabla 4)

Por otra parte, en el total de la población, se observó que en 10/77 ojos (12,9%) no se logró reducir la PIO por debajo de 16 mmHg a los 3 meses de seguimiento. De estos ojos, 7/38 (18,4%) usaban el medicamento dos veces al día y 3/39 (7,6%) usaban el medicamento 1 vez al día. Al dividir la falla terapéutica en los pacientes operados de facoemulsificación como factor de riesgo adicional, encontramos que 4/31 ojos (12,9%) con antecedente de facoemulsificación presentaron falla terapéutica, mientras que 6/46 (13%) ojos que no tenían este antecedente presentaron falla terapéutica. Con respecto al diagnóstico, 3/12 (25,0%) ojos que tenían GPAC presentaron falla y 7/49 (14,2%) tenían GPAA.

3.3. Seguridad.

Durante el estudio, un alto porcentaje de participantes experimentó uno o más efectos adversos, con mayor frecuencia en los ojos que recibieron 2 gotas al día (62,5 %) frente a que aquellos que usaban 1 gota al día (46,7 %), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabla 5). A pesar de lo

anterior, ninguno de estos efectos adversos fue inesperado en función de los componentes y en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento o terminar el seguimiento. Cabe aclarar que un paciente que presentó conjuntivitis alérgica a los 90 días por lo cual tuvo que suspenderse el medicamento.

4. DISCUSIÓN

Este estudio evaluó la eficacia y seguridad del uso de la triple combinación bimatoprost/brimonidina/timolol durante 3 meses, con dosis de una o dos veces al día, en pacientes con GPAA, GPAC, GP o PEX, en quienes no tenían adecuado control de la PIO con un tratamiento previo. Además, comparó el uso de este medicamento en pacientes con y sin antecedente quirúrgico intraocular. El promedio de reducción de la PIO en la totalidad de los ojos fue de 40,6%, valor superior a lo encontrado en otros estudios como el de Sussana que muestra reducción de 32 % (15). Mientras que lo reportado en Hartleben y col reportan que > 50 % de sus pacientes tienen una reducción de la PIO \geq 40% en pacientes con GPAA e hipertensión ocular (8).

Cuando se dividió por dosis, se encontró que, al administrarse una vez al día, la reducción de la PIO fue de 41,0 % mientras que al administrarse dos veces al día fue de 40.2%. En el estudio realizado por Sussana y col. demostró que el % de reducción una vez al día fue de 32% mientras que al usarse dos veces al día fue de 21%, valores que están muy por debajo de lo reportado en este estudio, pero que coinciden en la diferencia entre al aplicar una vez al día y dos veces al día el medicamento (15) . Esto nos obliga a indagar si el uso de la triple combinación una vez al día podría ser superior al uso dos veces al día, puesto que se han descrito que los análogos de prostaglandinas en dosis de dos veces al día podrían

causar un efecto paradójico de aumento repentino y significativo de la PIO. Herndon y col. reportaron 3 casos de pacientes con glaucoma que presentaron picos de PIO de hasta 48 mmHg, luego de usar bimatoprost por la mañana y latanoprost por la noche, a pesar de tener niveles basales por debajo de 25 mmHg. Especularon que el mecanismo detrás de esto estaba relacionado suscon la sobredosis y la reacción inflamatoria. (15, 16)

Aunque el porcentaje de disminución de la PIO fue mayor en el grupo con antecedente de cirugía de catarata (41,2%) frente a aquellos sin antecedente quirúrgico (40,7%), esto no mostró significancia estadística. Sin embargo, es evidente que existe un mayor control de la PIO en ojos con antecedente quirúrgico, debido posiblemente a la mejoría en la amplitud angular lograda por la extracción de catarata.

Los estudios previos sobre triple combinación fija no han evaluado la diferencia existente en cuanto a control de PIO entre diferentes diagnósticos de la gama de patología de glaucoma. Este estudio pretendía evaluar si el tipo de diagnóstico tenía relación directa en la eficacia del medicamento en cuanto al control de la PIO. Nuestros primeros hallazgos nos sugieren, a pesar de no ser estadísticamente significativos, que los pacientes con glaucoma pigmentario presentaron una mejor respuesta al uso del medicamento en cuanto a reducción de la PIO. Por lo contrario, el 25 % de los pacientes con diagnóstico de GPAC no mostraron una reducción de la PIO por debajo de 16 mmHg, lo cual sugiere que la obstrucción mecánica de la malla trabecular puede influir en la poca respuesta del medicamento.

En diferentes estudios previos de las triples combinaciones que no incluyen análogos de prostaglandina, el porcentaje de reducción de PIO reportado oscila entre 25 a 35%. Teniendo en cuenta que los pacientes se encontraban con terapia máxima previo al inicio del estudio, podemos apoyar la hipótesis de que la adición de un análogo de prostaglandina (bimatoprost) en una triple combinación fija (Tripligan[®]), muestra un mayor sinergismo resultando en una mayor potencia de reducción de la PIO al compararlo con otras triples combinaciones (11).

A pesar de lo anterior, al relacionar la severidad del glaucoma y su respectiva PIO meta, se encontró que el 18,7% de los ojos con diagnóstico de glaucoma leve, el 28,5% con glaucoma moderado y el 15,7% con glaucoma severo no alcanzaron la PIO meta establecida. Esta información no se había tenido en cuenta en estudios previos en los cuales se evaluó la triple combinación. En estudios futuros, se podría evaluar, qué factores de riesgo inciden para que una tercera parte de los pacientes de este estudio con diagnóstico de glaucoma moderado no logren la PIO meta.

Al evaluar la seguridad del medicamento, encontramos mayores efectos adversos relacionados con la posología. Los ojos a los que se les aplicaba el medicamento cada 12 horas presentaron efectos adversos con mayor severidad y frecuencia, frente a aquellos que usaban el medicamento una vez al día, esta diferencia fue estadísticamente significativa. Sin embargo, de la muestra estudiada un solo paciente tuvo que ser retirado por alergia medicamentosa del grupo dos veces al día.

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.

5. CONCLUSIONES

En conclusión, se demostró que la triple combinación fija muestra una marcada reducción de la PIO, lo cual puede ser útil en glaucomas avanzados y refractarios. Este estudio demuestra que la triple combinación (Tripligan) usada 1 vez al día tiene el mismo potencial de reducción de PIO que al ser utilizada dos veces día, con menor número de efectos adversos y en teoría, garantizaría una mejor adherencia del tratamiento para el glaucoma.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 12;325(2):164-174. doi: 10.1001/jama.2020.21899. PMID: 33433580.
 2. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017 Nov;390(10108):2183–93.
 3. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268. PMID: 12365904.
 4. Higginbotham EJ. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol*. 2010 Feb 2;4:1-9. PMID: 20169043; PMCID: PMC2819763.
 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. Vélez-Gómez MC, Vásquez-Trespalcios 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.
 7. Morse AR. Improving Medication Adherence to Reduce Vision Loss in Patients with Glaucoma: Low Hanging Fruit? *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1280–
- van der Valk, R., Webers, C. A., Lumley, T., Hendrikse, F., Prins, M. H., & Schouten, J. S. (2009). A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons

between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. *Journal of clinical epidemiology*, 62(12), 1279–1283. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.04.012>

8. 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.

9. 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.

10. Lee D, Mantravadi AV, Myers JS. Patient considerations in ocular hypertension: role of bimatoprost ophthalmic solution. *Clinical Ophthalmology*. 2017 Jul;Volume 11:1273–80.

11. Patil AJ, Vajaranant TS, Edward DP. Bimatoprost – a review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009 Nov;10(16):2759–68.

12. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Survey of Ophthalmology*. 2014 Nov;59(6):615–26.

13. 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.

14. 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.

15. Susanna BN et al. Intraocular Peak Pressure in Patients Under Treatment With Fixed Combination of Bimatoprost/Timolol/Brimonidine Once Daily Versus Twice Daily. J Glaucoma. 2022;31(10):e96-e100.

16. Herndon LW, Asrani SG, Williams GH, et al. Paradoxical intraocular pressure elevation after combined therapy with latanoprost and bimatoprost. Arch Ophthalmol. 2002;120:847–849

TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes de estudio

	Total N=77 n (%)	Grupo 1 N=31 n (%)	Grupo 2 N=46 n (%)	Valor p
Edad Me (RIC)	65 (56 - 71)	68 (57 - 74)	62 (54 - 71)	0.0530
Sexo				
F	23 (29.9)	9 (29.0)	14 (30.4)	0.8950
M	54 (70.1)	22 (71.0)	32 (69.6)	
Raza				
Mestiza	77 (100)	31 (100)	46 (100)	
Cirugía				
Con antecedente quirúrgico	31 (40.3)	31 (100)		--
Sin antecedente quirúrgico	46 (59.7)		46 (100.0)	--
Diagnóstico				

Glaucoma primario de ángulo abierto	49 (63.3)	21 (67.7)	28 (60.8)	0.5050
Glaucoma primario de ángulo cerrado	12 (15.5)	4 (12,9)	8 (17,39)	
Glaucoma pigmentario	8 (10.3)	2 (6,4)	6 (13,04)	
Glaucoma pseudoexfoliativo	8 (10.3)	4 (12,9)	4 (8,6)	
Agudeza Visual Log Mar Me (RIC)				
Pre	0,40 (0,10 – 0,63)	0,40 (0,20 – 0,60)	0,30 (0,00 – 0,63)	0.4170
Pos	0,40 (0,20 – 0,70)	0,40 (0,20 – 0,60)	0,30 (0,00 – 0,70)	0.1489
Lateralidad				
Ojo derecho	38 (49.3)	15 (48.4)	23 (50.0)	0.8895
Ojo izquierdo	39 (50.7)	16 (51.6)	23 (50.0)	
Gotas al día				
1	39 (50.7)	15 (48.4)	24 (52.2)	0.8905
2	38 (49.3)	16 (51.6)	22 (47.8)	

Tabla 2. 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 una gota al día PIO BASAL 21.7 ± 2.9 N= 39					Días de seguimiento dos gotas al día PIO BASAL 21.9 ± 3.4 N=38				
	1	8	15	30	90	1	8	15	30	90
PIO mmHg										
Am	16.5 ± 3.7*	17.7 ± 3.0*	14.0 ± 3.3*	13.9 ± 3.6*	12.5 ± 2.5*	13.5 ± 3.5*	13.2 ± 2.7*	13.4 ± 2.5*	12.2 ± 1.9*	12.8 ± 2.5*
Pm	17.0 ± 4.4*	14.4 ± 3.2*	13.9 ± 3.8*	14.3 ± 3.9*	12.5 ± 2.5*	13.4 ± 3.3*	12.8 ± 2.9*	13.1 ± 2.7*	12.5 ± 2.4*	13.2 ± 2.5*
Reducción PIO mmHg										
Am	5.3 ± 2.7	7.0 ± 1.6†	7.7 ± 2.3†	7.9 ± 1.9†	9.3 ± 2.0†	8.3 ± 3.3	8.6 ± 2.7	8.5 ± 2.8	9.7 ± 3.0	9.0 ± 3.5
Pm	4.7 ± 3.0	7.3 ± 1.5†	7.8 ± 2.4†	7.4 ± 2.2†	9.2 ± 2.1†	8.5 ± 3.0	9.0 ± 3.3	8.7 ± 2.9	9.3 ± 3.0	8.6 ± 3.5
PIO % reducción										
Am	24.5 ± 13.1	32.6 ± 8.0†	35.9 ± 10.7†	36.9 ± 10.1†	41.0 ± 7.7†	37.9 ± 14.0	39.3 ± 10.1	38.4 ± 10.7	43.6 ± 10.6	40.4 ± 12.6
Pm	22.4 ± 15.2	34.3 ± 8.0†	36.5 ± 12.4†	34.8 ± 11.5†	41.3 ± 8.1†	38.7 ± 13.0	40.7 ± 13.3	39.5 ± 11.7	42.1 ± 11.1	38.7 ± 12.8

* p <0,05 comparando con el valor basal

Tabla 3. Comparación de la reducción de PIO según diagnósticos.

	GPAA N=49	GPAC N= 12	GP N= 8	PEX n= 8
PIO basal (mmHg)	21,75 ± 2,9	21,29 ± 2,2	21,14 ± 2,6	21,81 ± 2,6
PIO a los 90 días (mmHg)	12,87 ± 2,4*	12,64 ± 2,3*	12,16 ± 1,4*	13,02 ± 2,3*
Reducción de PIO a los 90 días (mmHg)	8,88 ± 2,4*	8,65 ± 2,2*	8,98 ± 1,5*	8,79 ± 2,5*
Porcentaje de reducción de PIO (%)	40,8 ± 12,6*	40,6 ± 11,1*	42,47 ± 10,2*	40,3 ± 13,3*

*p < 0,05 con respecto al valor inicial. No hubo diferencia significativa entre diagnósticos.

Tabla 4. PIO meta según severidad del glaucoma

	≤12 mmHg	>12 mmHg y ≤14 mmHg	>14 mmHg y <16 mmHg	≥16 mmHg
Glaucoma leve N= 19	7 (36,8) *	7 (36,8)*	2 (10,5) *	3 (15,7)
Glaucoma moderado N= 49	13 (26,5)*	17 (34,6) *	5 (10,2)	4 (8,1)
Glaucoma severo N= 19	16 (84,2)*	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15,7)

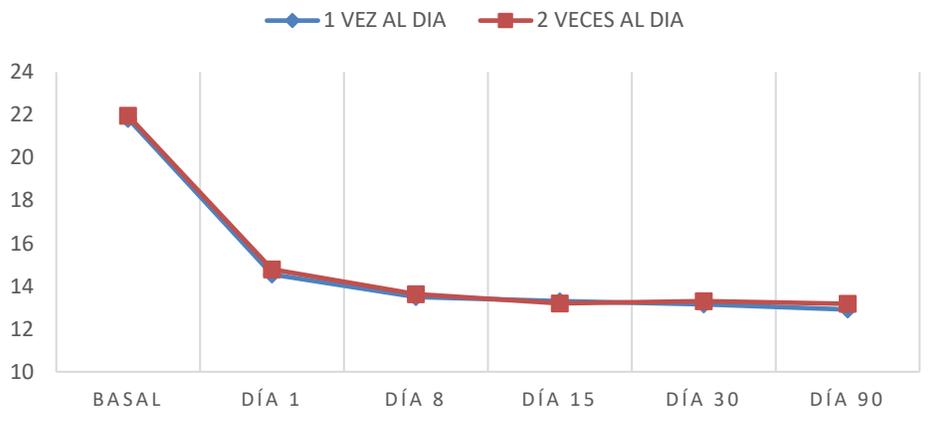
*PIO meta para la severidad

Tabla 5. Efectos adversos relacionados con la aplicación de una vez al día frente a dos veces al día a los 90 días de seguimiento

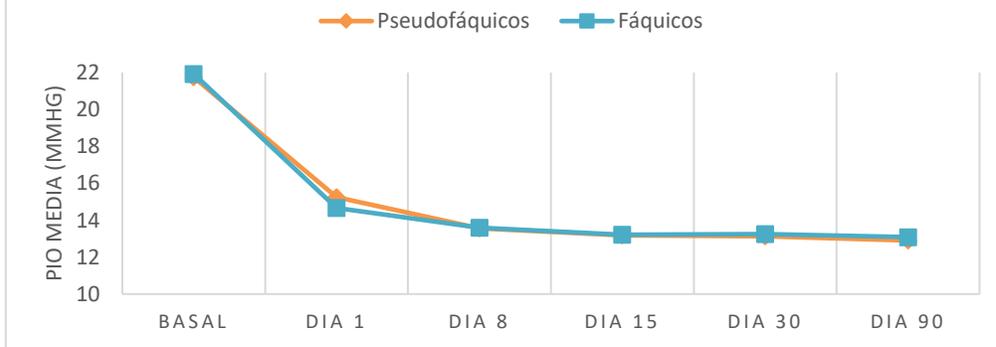
Efecto adverso	1 vez al día N=39	1 vez al día N=38	Valor p
Ojo rojo	18 (46.1)	23 (60,5)	0.2963
Leve	3 (7.6)	3 (7.8)	0.9737
Moderado	10 (25.6)	12 (31.5)	0.5641
Severo	5 (12.8)	8 (21.0)	0.3349
Resequedad	12 (31.5)	24 (63.1)	0,0044
Lagrimeo	14 (35.8)	20 (52.6)	0.1392
Dolor ocular	0 (0.0)	12 (31.5)	0.0001
Leve	0 (0.0)	7 (18.4)	0.0052
Moderado	0 (0.0)	5 (13.1)	0,0254
Severo	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Crecimiento de pestañas	13 (33.3)	23 (60.5)	0.0168
Visión borrosa	1 (2.5)	0 (0.0)	0.9999
Queratitis punteada	0 (0.0)	5 (13.1)	0,0254

FIGURAS

GRÁFICA 1. REDUCCIÓN DE PIO EN MMHG SEGÚN DOSIS.



GRÁFICA 2. REDUCCIÓN DE PIO SEGÚN ANTECEDENTE QUIRÚRGICO. (OJOS PSEUDOFÁQUICOS VS FÁQUICOS)



GRÁFICA 3. REDUCCIÓN DE PIO EN MMHG SEGÚN DIAGNÓSTICO.

