

SECCIÓN DE TRABAJOS CIENTÍFICOS ORIGINALES

Eficacia y seguridad de la solución oftálmica de travoprost en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular

Félix Gil-Carrasco,¹ José Antonio Paczka Z.,² Aleta Hayton-Cordero,³ Elsa Flores-Ojesto⁴

RESUMEN

Propósito: Evaluar la eficacia y seguridad de la solución de travoprost al 0.004% administrada durante tres meses, para el tratamiento de la elevación de la presión intraocular (PIO) en pacientes mexicanos.

Métodos: Treinta pacientes mexicanos, con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular participaron en el estudio. Los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a un periodo de lavado. Todos los pacientes participantes se aplicaron travoprost al 0.004%, una vez al día, durante tres meses.

Resultados: El travoprost al 0.004% produjo una reducción clínica y estadísticamente significativa de la PIO ($P < 0.0001$). La mayor reducción en la PIO ocurrió a las dos semanas de iniciado el tratamiento y permaneció esencialmente sin cambios por el resto del estudio. La reducción media de PIO osciló entre 8.2 y 8.9 mmHg, representando disminuciones de 29.6% a 32.7%. El travoprost fue bien tolerado; no existieron efectos adversos serios. Los eventos adversos más frecuentes fueron la hiperemia ocular (63.3%), presencia de *flare* (16.7%), incomodidad ocular (ardor) (13.3%), blefaritis (10%), dolor ocular (10.0%) y prurito ocular (10.0%).

Conclusiones: El travoprost al 0.004%, administrado tópicamente una vez al día, es seguro y efectivo para reducir la PIO en pacientes mexicanos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Palabras clave: Análogos de prostaglandinas, ensayo clínico, glaucoma primario de ángulo abierto, hipertensión ocular, travoprost.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of travoprost, 0.004% solution, when administered during three months for the treatment of elevated intraocular pressure (IOP) in Mexican patients.

Methods: Thirty Mexican patients, with either open-angle glaucoma or ocular hypertension participated in the study. Patients who qualified began a washout period. Travoprost, 0.004% solution, was applied topically once a day for three months.

Results: Travoprost 0.004%, produced a clinically and statistically significant reduction in IOP ($P < 0.0001$). Maximal decrease in pressure occurred within two weeks and remained essentially unchanged for the remainder of the study. Mean reduction in IOP was between 8.2 and 8.9 mmHg representing decreases of 29.6% to 32.7%. Travoprost was well tolerated. There were no serious adverse events. The most frequent events were ocular hyperaemia (63.3%), flare (16.7%), burning (13.3%), blepharitis (10%), ocular pain (10.0%) and ocular pruritus (10.0%).

Conclusions: Travoprost, 0.004%, administered topically once a day is safe and effective in lowering IOP in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension.

Key words: Clinical trial, ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, prostaglandin analogues, travoprost.

¹ Asociación para Evitar la Ceguera en México, Distrito Federal, México.

² Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, CUCS, Universidad de Guadalajara; Guadalajara, Jalisco, México. OPD Hospital Civil de Guadalajara; Guadalajara, Jalisco, México. Unidad de Diagnóstico Temprano de Glaucoma; Guadalajara, Jal., México.

³ Cruz Roja de Oaxaca; Oaxaca, Oax., México.

⁴ Alcon Laboratorios, Distrito Federal, México.

Presentado en parte en la reunión anual de la Asociación Pan-Americana de Oftalmología; Buenos Aires, Argentina (marzo 2001).

Correspondencia: Dr. José Antonio Paczka Z. Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales; Universidad de Guadalajara. Justo Sierra 2076-309, Col. Americana; Guadalajara, Jal., México, C.P. 44600. Teléfono: 333-3654-1517, fax: 33-3630-5390, e-mail: jpaczka@usa.net

INTRODUCCIÓN

Los análogos de prostaglandinas representan una nueva clase terapéutica de agentes hipotensores oculares activos que reducen la presión intraocular (PIO) tan efectivamente o aún de mejor manera que los antagonistas beta-adrenérgicos, pero sin los efectos adversos sistémicos asociados con dicho género de compuestos (1). La reducción de la PIO inducida por los análogos de prostaglandinas es el resultado primario del incremento del drenaje uveoescleral del humor acuoso (2, 3). El travoprost, un análogo de la prostaglandina F2- α , es altamente selectivo del receptor FP (4, 6).

En un modelo animal de hipertensión ocular generado con irradiación láser al segmento anterior de monos, el travoprost fue efectivo para reducir la PIO en 17 a 30%, cuando se administró de manera tópica en concentraciones entre 0.00033% y 0.001% (7). Estudios clínicos previos en sujetos humanos mostraron que el travoprost fue bien tolerado en diferentes concentraciones, reduciendo efectivamente la PIO en pacientes afectados por glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular (8-12).

El presente estudio fue conducido para evaluar la seguridad y eficacia de la solución de travoprost al 0.004%, cuando fue administrada durante tres meses para el tratamiento de individuos con hipertensión ocular y la elevación de la PIO en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio abierto, a manera de un ensayo clínico no controlado con un solo grupo de tratamiento. El estudio se condujo en acuerdo con los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki. Los respectivos comités de ética de las instituciones involucradas en el estudio revisaron y aprobaron el protocolo de estudio y la forma del consentimiento informado. Todos los pacientes o sus representantes legales leyeron y firmaron la forma del consentimiento informado.

Pacientes

Hombres y mujeres, con al menos 18 años de edad, que padecían glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular, fueron elegibles para participar. Todos los pacientes eran mexicanos. Las mujeres elegibles debían haber sido esterilizadas quirúrgicamente en al menos los tres últimos meses antes del reclutamiento, o bien haber iniciado el estado menopáusico desde al menos un año atrás. La PIO, en al menos uno de los ojos, debía estar entre 24 y 36 mmHg el día del examen de escrutinio. Se dejaron fuera del estudio a los individuos con capacidad visual menor a 20/40 o daño glaucomatoso considerado como severo de acuerdo con los criterios clínico-perimétricos previamente establecidos. Los pacientes que calificaron para ingresar al estudio comenzaron un periodo de lavado de entre 5 días y tres semanas, durante el cual todos los medicamentos hipotensores oculares fueron discontinuados. Los mióticos

y los inhibidores (tópicos y sistémicos) de la anhidrasa carbónica fueron suspendidos al menos cinco días antes del inicio del ensayo propiamente dicho. Los agonistas alfa y beta fueron discontinuados por dos semanas; los betabloqueadores y los análogos de prostaglandinas fueron discontinuados por tres semanas. Después del lavado, los pacientes fueron examinados a las 8:00 AM ($\pm$ 30 minutos) en el día de la visita de escrutinio. Se determinaron mediciones bilaterales de la PIO. Se realizó tonometría Goldmann de aplanación para medir la PIO de acuerdo con las guías establecidas por el *National Eye Institute*. Para asegurar la evaluación objetiva de la tonometría, un individuo operaba el instrumento y otro individuo leía el resultado. La media de dos mediciones de PIO en el mismo ojo debía estar entre 24 y 36 mmHg para que el paciente continuara hacia la fase de tratamiento del estudio. Un examen oftalmológico integral fue llevado a cabo, enfatizándose en una detallada evaluación biomicroscópica. Se registraron las mediciones basales de la agudeza visual mejor corregida (escala logMAR), pulso y tensión arterial. La hiperemia ocular fue investigada usando un método previamente descrito (8).

Durante la fase de tratamiento del estudio, los pacientes se autoadministraron la solución oftálmica de travoprost al 0.004%, por tres meses. La solución fue aplicada tópicamente una vez al día a las 8:00 AM. Los pacientes regresaron para sus exámenes en los siguientes intervalos: 2 semanas, 1 mes, 2 meses y 3 meses. En cada visita se tomaron las mediciones bilaterales de PIO, se determinó la capacidad visual, se evaluó la hiperemia conjuntival y se realizó una biomicroscopia. También se registró el pulso y la tensión arterial. Todas las mediciones fueron recabadas a las 8:00 AM aproximadamente.

Las evaluaciones estandarizadas de seguridad, incluyen la agudeza visual logMar mejor corregida, la perimetría automatizada y la de hiperemia conjuntival se realizaron también en cada visita de seguimiento. La perimetría automatizada acromática se obtuvo con el dispositivo *Humphrey Field Analyzer* (programa 24-2 o 30-2) con la estrategia de umbral completo, usando el programa de análisis estadístico STATPAC. La hiperemia ocular fue evaluada clínicamente usando una escala psicométrica basada en fotografías, previamente validada (8). La evaluación de la PIO fue hecha previa aplicación de anestesia y fluoresceína. Los cambios en el color y apariencia de iris y pestañas fueron documentados mediante fotografías Polaroid que fueron categorizadas por examinadores independientes. Otras evaluaciones de seguridad incluyeron los exámenes del segmento anterior con la lámpara de hendidura y del fondo de ojo bajo midriasis. Los efectos adversos se registraron tal como fueron reportados u observados.

Análisis estadístico

El propósito del estudio fue determinar si el travoprost era efectivo para reducir la PIO. La variable primaria de eficacia fue el cambio medio a partir de la PIO basal. Se calculó un tamaño de muestra de 30 pacientes, de manera que permitiera la estimación de un cambio medio a partir de la

Cuadro 1. Características demográficas de los participantes

Característica	N = 30
Edad (años)	
Media $\pm$ DE	56.3 $\pm$ 15.8
< 65	19 (63.3%)
65-74	8 (26.7%)
75-84	3 (10.0%)
Género	
Hombres	12 (40.0%)
Mujeres	18 (60.0%)
Color de iris	
Cafés	28 (93.3%)
Verde	2 (6.7%)
Diagnóstico (ICD9)	
HTO	20 (66.7%)
GPAA	10 (33.3%)
PIO basal, mmHg	27.1 $\pm$ 2.4

D.E. = Desviación estándar; HTO = Hipertensión ocular; GPAA = Glaucoma primario de ángulo abierto.

basal dentro de ± 1.3 mmHg, con un intervalo de confianza de 95%, basado en una desviación estándar de 3.5 mmHg. Los intervalos de confianza para los análisis primarios se basaron en un análisis de varianza de mediciones repetidas. La estadística descriptiva se calculó para la PIO, el cambio a partir de la medición basal media, así como el porcentaje de cambio desde la basal. La PIO media también fue estimada a partir de las medias de los mínimos cuadrados de un análisis de varianza de mediciones repetidas. Un paciente fue admitido al estudio en violación al criterio de selección, con una PIO de 23 mmHg. La información de dicho paciente fue excluida del análisis estadístico.

RESULTADOS

Información demográfica

Se reclutaron 30 pacientes en el estudio y fueron tratados con travoprost al 0.004%. Las características demográficas de la población de estudio se resumen en el cuadro 1. Todos los pacientes eran mexicanos en edades de entre 24 y 77 años (56.3 ± 15.8 años). La mayoría de los pacientes eran mujeres y el diagnóstico predominante fue la hipertensión ocular. La PIO media basal fue de 27.1 ± 2.4 mmHg (rango, 23-31 mmHg), con una reducción hasta 19.0 ± 3.1 mmHg en el mes 3 ($P = 0.0001$).

Eficacia

El empleo de travoprost al 0.004% produjo una reducción clínica y estadísticamente significativa de la PIO (figura 1 y cuadro 2). La reducción máxima ocurrió en la segunda semana y permaneció esencialmente sin cambio por el resto del estudio, logrando niveles de significación estadística en cada una de las mediciones post-tratamiento. La reducción media en la PIO fue de entre 8.2 y 8.9 mmHg ($P = 0.0001$), representando disminuciones de 29.6% a 32.7% (cuadros 3 y 4).

Asumiendo arbitrariamente que una reducción de la PIO de 6 mmHg o más, o una disminución hasta el nivel de 20 mmHg o menos, pudieran considerarse como reducciones clínicamente significativas, 95.8% a 100% de los pacientes tuvieron una mejoría clínicamente significativa de la PIO ($P < 0.05$), tal como se aprecia en cuadro 4.

Seguridad

Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad. Veintitrés pacientes (80%) no tuvieron efecto adverso alguno. Más de un evento adverso ocurrió en ocho pacientes (26.6%). La mayoría de los efectos adversos que se presentaron fueron leves o moderados y no requirieron tratamiento. En el cuadro 5 se resumen todos los efectos adversos emergentes. Los eventos adversos más frecuentes fueron la hiperemia ocular (63.3%), el *flare* (16.7%), la incomodidad ocular (ardor) (13.3%), la blefaritis (10%), el dolor ocular (10.0%) y el prurito ocular (10.0%). Una disminución de la agudeza visual de tres o más líneas logMAR se consideró como un cambio adverso; un paciente (3.3%) experimentó una reducción de la agudeza visual de tal magnitud como resultado de la progresión de una catarata preexistente.

Ningún paciente experimentó un cambio de pigmentación del iris y no existieron cambios clínicamente significativos en el campo visual o en la excavación papilar. La evaluación del fondo de ojo tampoco reveló cambios clínicos significativos como resultado del tratamiento.

Los eventos sistémicos adversos fueron raros; no se documentaron cambios clínicos o estadísticamente significativos de la tensión arterial y del pulso.

Cinco pacientes (16.6%) discontinuaron el tratamiento debido a un efecto adverso. Una paciente de 71 años desarrolló una colecistitis aguda en el día 84 de estudio, que requirió de colecistectomía para su manejo, el cual resultó sin complicaciones. Otros eventos que llevaron a la salida

Cuadro 2. Respuesta a travoprost al 0.004% durante un periodo de tratamiento de tres meses

PIO media de elegibilidad		Cambio en PIO			
		Medias de mínimos cuadrados e intervalos de confianza			
		Sem. 2	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Cambio de PIO Media	27.1	-8.9	-8.8	-8.2	-8.5
LC 95% inferior	26.4	-9.8	-9.7	-9.1	-9.4
LC 95% superior	28.2	-8.0	-7.9	-7.3	-7.6

LC = Límite de confianza. Sem. = Semana.

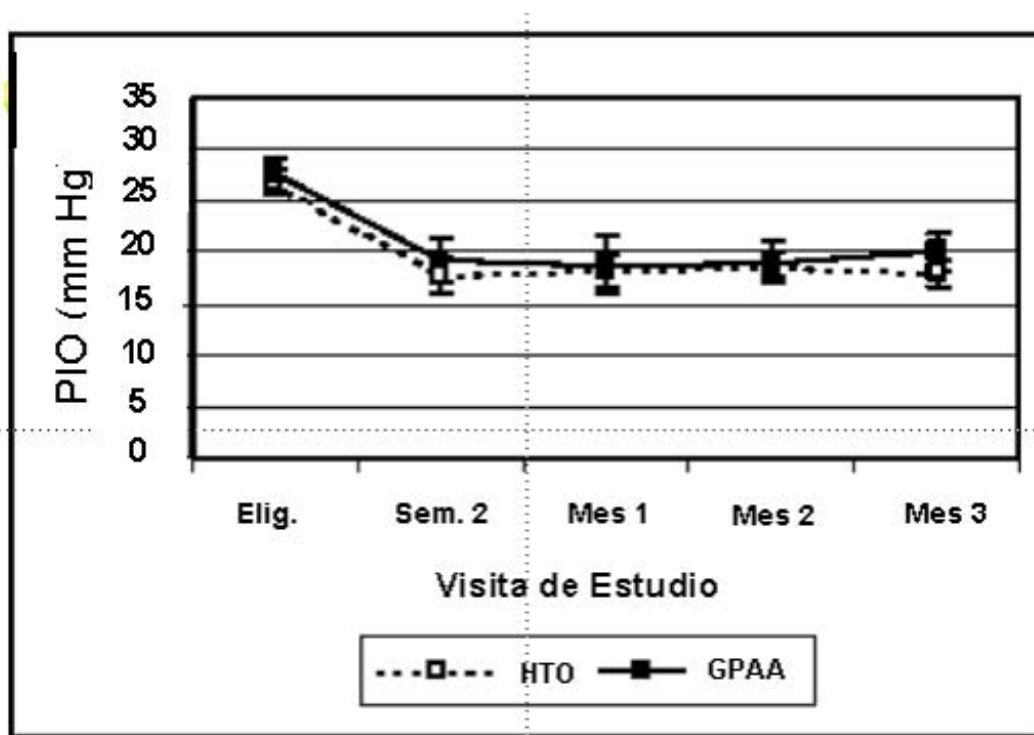


Fig. 1. Reducción de la PIO en el transcurso de tres meses. Elig. = Periodo de elegibilidad. Sem. = Semana. HTO = Hipertensión ocular. GPAA = Glaucoma primario de ángulo abierto.

de pacientes del estudio fueron la decoloración cutánea periocular (un paciente) y la hiperemia ocular (tres pacientes).

DISCUSIÓN

Existe un robusto cuerpo de evidencia que proviene de ensayos clínicos multicéntricos bien diseñados, que ha de-

mostrado los beneficios de reducir la PIO en pacientes con glaucoma e hipertensión ocular (13-16); de aquí que, desde hace unos pocos años, se haya desarrollado un énfasis especial en emplear medicamentos con elevada eficacia para reducir la PIO, como los análogos de prostaglandinas, en el

Cuadro 3. Porcentaje de pacientes con respuesta relevante de reducción de la PIO*

	Visita de estudio			
	Sem. 2	Mes 1	Mes 2	Mes 3
N	27	26	25	24
Número respondiendo	27	26	24	23
Porcentaje respondiendo	100	100	96	95.8

Sem. = Semana

Cuadro 4. Resumen de PIO, cambio de PIO y porcentaje de cambio de PIO

	Visita de estudio				
	Elig.	Sem. 2	Mes 1	Mes 2	Mes 3
PIO media	27.3	18.4	18.6	19.2	19.0
Cambio medio	-8.9	-8.7	-8.1	-8.4	
Cambio medio(%)	-32.7	-31.9	-29.6	-30.7	
N	29	27	26	25	24

Elig. = Periodo de elegibilidad; Sem. = Semana

Cuadro 5. Número y porcentaje de pacientes con eventos adversos emergentes del tratamiento

Evento adverso	N	%
Ocular		
Hiperemia	19	63.3
Flare	5	16.7
Incomodidad	4	13.3
Blefaritis	3	10.0
Dolor	3	10.0
Prurito	3	10.0
Células en CA	2	6.7
Fotofobia	2	6.7
↓ Agudeza visual	1	3.3
Catarata ¹	1	3.3
Secreción	1	3.3
Iritis	1	3.3
Queratitis	1	3.3
Sistema digestivo		
Colecistectomía ²	1	3.3
Piel y anexos		
Dermatitis	1	3.3
Uña infectada ²	1	3.3
Decoloración de la piel	3	9.9

C.A. = Cámara anterior.

¹ La catarata estaba presente antes del inicio del tratamiento; la agudeza visual disminuyó debido al empeoramiento de la catarata.

² Eventos no relacionados al medicamento en estudio.

inicio y mantenimiento del tratamiento antiglaucomatoso. Además, esta información ha influenciado al oftalmólogo a emplear PIOs meta más estrictas en comparación con el pasado (17). El presente estudio representa el primer reporte formal del efecto del travoprost en sujetos mexicanos, encontrándose que la solución de travoprost al 0.004% fue efectiva para reducir la PIO en pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular, siendo bien tolerado cuando se administró una vez al día durante tres meses. Uno de los hallazgos más sobresalientes del estudio se refiere a que el mayor efecto hipotensor ocular ocurrió dentro de las dos semanas de haber sido iniciado el tratamiento. Este hallazgo y la observación más anecdótica de que el efecto hipotensor del travoprost puede iniciar tan rápido como unas pocas horas después de su primera instilación, fortalecen la idea de que, además del mecanismo postulado de remodelación de la matriz extracelular de la vía uveoescleral (3), pueden existir otros mecanismos que reducen la PIO. En ese mismo sentido, la intensa reducción tensional documentada a partir de la semana 2, se mantuvo en aproximadamente el mismo nivel a lo largo de los tres meses que duró el estudio. Esta observación se agrega a otras evidencias que sugieren la capacidad del travoprost para mantener la PIO en adecuado control en el largo plazo.

Se observó que el travoprost fue igualmente efectivo para reducir la PIO tanto en pacientes con glaucoma como con hipertensión ocular. Además del notable efecto hipotensor ocular que fue demostrado en este estudio por el travoprost, es conveniente hacer resaltar que adhiriéndonos a la definición empleada para categorizar a los pacientes como respondedores a tratamiento (reducción de la PIO de 6 mmHg o más, o una disminución hasta el nivel de 20 mmHg o menos), prácticamente todos los pacientes de esta población fueron considerados como respondedores. A este respecto puede comentarse que la definición de "respondedor" puede ser considerada como válida debido a que los valores empleados de reducción de PIO equivalen (al calcularse los valores de reducción a partir del rango mínimo y máximo de PIOs basales admitidas, es decir, 24 a 36 mmHg) a reducciones de 18 a 55%. Este hecho implica que el valor porcentual mínimo admitido en nuestro estudio para definir a un "respondedor" es semejante a 20% de la reducción tensional, efecto que fue planeado como el objetivo en al menos dos de los más importantes estudios multicéntricos recientes, que evaluaron el efecto de la disminución de la PIO en diferentes contextos clínicos (13, 14). En resumen, las disminuciones medias encontradas en el estudio (que van de 8.2 a 8.9 mmHg, es decir, de 29.6 a 32.7%), el travoprost fue efectivo en igual forma en pacientes con diagnóstico de hipertensión como de glaucoma.

El mecanismo por medio del cual travoprost reduce la PIO es similar al aducido a la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y al latanoprost, probablemente a través de un aumento en el drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral, tal como se demostró en monos *cynomolgus* y en humanos (7). El humor acuoso traspasa el músculo ciliar hacia los

espacios supraciliar y supracoroideo para dejar el globo ocular pasando por la esclerótica. La malla trabecular que se encuentra bloqueada en el glaucoma es sobrepasada de esta manera. Ya que el travoprost es un análogo sintético $PGF_{2\alpha}$ de alta selectividad por el receptor de prostaglandina FP (4-6), es muy posible que el mecanismo hipotensor sea similar al de otras prostaglandinas.

En cuanto al aspecto de seguridad, el travoprost ha demostrado ser un medicamento con un elevado perfil de seguridad en su desempeño aislado o en comparación con otros agentes hipotensores oculares (8-12, 18, 19). En nuestro estudio, encontramos que el travoprost fue bien tolerado a todo lo largo del periodo de tratamiento, que los eventos adversos fueron predominantemente de leves a moderados en intensidad y que la mayoría no requirió de tratamiento. Algunos de los eventos adversos no fueron atribuibles directamente al uso del travoprost (Vg. colecititis, infección ungueal o catarata) (cuadro 5). La hiperemia ocular fue el evento no deseable más común; la hiperemia es un evento adverso cosmético en esta clase de agentes terapéuticos. Es importante establecer que a este evento se le dio una importancia mayor, con objeto de reconocer su verdadera dimensión, motivo por el que se llevó a cabo una evaluación específica mediante la evaluación externa de fotografías de la superficie ocular de los pacientes tratados. De este análisis se desprende que, aunque la prevalencia de este evento fue elevada ($\approx 60\%$), solamente en una proporción limitada (10%) la magnitud de la hiperemia condicionó el abandono del estudio por el paciente. Es conveniente subrayar que esta inesperadamente elevada frecuencia de hiperemia, cuando se le compara con estudios previos (7-12, 18-20), puede intentar explicarse por cualquiera de los siguientes argumentos (aislados o de manera combinada): 1) los estudios con muestras pequeñas, como en el presente estudio, pueden hacer surgir por el azar situaciones más o menos frecuentes a las que pudieran obtenerse de estudios con muestras mayores; 2) la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio residían en grandes metrópolis (Distrito Federal y Guadalajara) en donde los niveles de contaminación ambiental pudieron introducir una variable de confusión; 3) el sistema fotográfico de evaluación de hiperemia puede estar sobreestimando su presencia, ya que una considerable menor proporción de individuos manifestó la presencia de enrojecimiento en comparación con lo registrado por los examinadores independientes; y 4) un estudio de diseño abierto, sin grupo control ni enmascaramiento, no tiene forma de eliminar totalmente el sesgo en las observaciones realizadas por los investigadores. En este mismo orden de cosas, se ha identificado que la hiperemia causada por travoprost se relaciona con un estado de vasodilatación de los capilares de la superficie ocular (7) y no necesariamente representa un cuadro de inflamación o toxicidad; adicionalmente, se trata generalmente de una situación leve y transitoria (8, 10) que, en la mayoría de los casos, se autolimita en el transcurso de 3 a 14 días. Debido a estas observaciones y a que las comparaciones entre análogos de prostaglandinas usualmente se han realizado en un limi-

tado marco de tiempo (5 días a 12 semanas) (18-20), parece sobredimensionarse el efecto de la hiperemia entre estos agentes; más aún, fuera de algún comentario de corte editorial (21), no existen evidencias que demuestren la prevalencia de la hiperemia en el mediano y largo plazo, o si su intensidad y tiempo de presencia pueden inducir una diferencia clínicamente significativa en la evolución de los pacientes tratados con análogos de prostaglandinas.

Por otro lado, con relación a los eventos adversos sistémicos, el travoprost se considera un fármaco con un elevado perfil de seguridad. En el presente estudio, estos eventos sistémicos fueron insignificantes y probablemente no relacionados al uso del medicamento en estudio, lo cual parece ser consistente con la muy reducida biodisponibilidad sistémica del travoprost cuando se administra a concentraciones de 0.004%.

Finalmente, puede concluirse que el travoprost, cuando se administra diariamente a concentraciones del 0.004%, es efectivo para reducir la PIO en pacientes mexicanos con glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular, y es bien tolerado durante los tres meses que fue administrado dentro del marco de tiempo del estudio.

REFERENCIAS

- Alexander CL, Miller SJ, Abel SR. Prostaglandin analog treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother* 2002; 36:504-511.
- Nilsson SF, Samuelsson M, Bill A, Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 1989; 48:707-716.
- Sagara T, Gatton DD, Lindsey JD y cols. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:794-801.
- Kelly CR, William GW, Sharif NA. Real-time intracellular Ca²⁺ mobilization by travoprost acid, bimatoprost, unoprostone, and other analogs via endogenous mouse, rat, and cloned human FP prostaglandin receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304:238-245.
- Sharif NA, Kelly CR, Crider JY. Agonist activity of bimatoprost, travoprost, latanoprost, unoprostone isopropyl ester and other prostaglandin analogs at the cloned human ciliary body FP prostaglandin receptor. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18:313-324.
- 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; 44:715-721.
- Hellberg MR, Sallee VL, McLaughlin MA y cols. Preclinical efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostaglandin receptor agonist. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001; 17:421-432.
- Netland PA, Landry T, Sullivan EK y cols. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:472-484.
- Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE y cols. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001; 10:414-422.
- Orengo-Nania S, Landry T, Von Tress M y cols. Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure using timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:860-868.
- Fellman RL, Sullivan RK, Ratliff M y cols. 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; 109:998-1008.
- Netland PA, Robertson SM, Sullivan EK y cols. Response to travoprost in black and nonblack patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther* 2003; 20:149-163.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B y cols. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268-1279.
- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD y cols. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:714-720.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:498-505.
- The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:429-440.
- Hitchings R, Tan J. Target pressure. *J Glaucoma* 2001; 10 (suppl):68-70.
- 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; 135:688-703.
- Noecker RJ, Earl ML, Mundorf T y cols. Bimatoprost 0.03% versus travoprost 0.004% in black Americans with glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther* 2003; 20: 121-128.
- Stewart WC, Kolker AE, Stewart JA y cols. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:314-320.
- Feldman RM. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003; 19:23-35.

Cita histórica:

Para **Hipócrates de Cos** (460-375 a.c.) el cuadro clínico del glaucoma consistía en ceguera en edad avanzada, asociada a un aspecto esmaltado de la pupila y dolor intenso en ciertos casos. Consideraba que catarata y glaucoma eran una sola entidad. No fue sino muchos años más tarde que **Aurelio Cornelio Celso** (25 a.c. – 50 d.c.) diferenció ambos padecimientos.