

SECCIÓN DE TRABAJOS CIENTÍFICOS ORIGINALES

Efecto hipotensor de latanoprost, travoprost y bimatoprost en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma primario de ángulo abierto

Dra. Esmeralda María Luisa Pérez-Eslava, Dra. Ericka Gabriela Vizzuette-Mendoza

RESUMEN

Objetivos: Comparar el efecto hipotensor ocular de latanoprost, travoprost y bimatoprost en pacientes con hipertensión ocular (HO) y glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). Evaluar las variaciones diurnas de la tensión intraocular y los principales efectos adversos de dichos medicamentos.

Material y método: Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y ciego por parte del evaluador. Se formaron tres grupos de pacientes, a los cuales se les aplicó latanoprost (0.005%), travoprost (0.004%) y bimatoprost (0.03%) respectivamente. La presión intraocular (PIO) y los efectos adversos de los medicamentos se valoraron el día 0 (basal), semana 1, 4, 8 y 12 de tratamiento.

Resultados: Se estudiaron 18 pacientes (36 ojos). En todos los pacientes la PIO disminuyó más del 30% respecto a la medición inicial y esa reducción fue estadísticamente significativa ($p=0.03$). El efecto secundario más común fue la hiperemia conjuntival. No hubo variaciones diurnas significativas de PIO.

Conclusiones: Hubo disminución significativa de la PIO promedio respecto a la basal en los tres grupos. Bimatoprost disminuyó la PIO 40.5% en comparación con 34.8% y 36.7% para latanoprost y travoprost, respectivamente.

Palabras clave: Glaucoma primario de ángulo abierto, hipertensión ocular, análogos de prostaglandinas, prostanoides, latanoprost, bimatoprost, travoprost.

SUMMARY

Purposes: To compare the ocular hypotensor effect of latanoprost, travoprost and bimatoprost in patients with ocular hypertension (OH) and open angle primary glaucoma (OAPG). To evaluate the intraocular tension variations during the day and the main adverse effects of these drugs.

Patients and methods: A experimental, longitudinal, prospective, comparative and blind evaluator study was done. Three patients groups were organized, with latanoprost (0.005%), travoprost (0.004%) and bimatoprost (0.03%) application respectively. The intraocular pressure (IOP) and the adverse effects of the drugs were evaluated the day 0 (base), week 1, 4, 8 and 12 of treatment.

Results: Eighteen patients were studied (36 eyes). In all of them the intraocular tension was more of 30% less in comparison with the initial measure and had a significative level ($p=0.03$). The more common adverse effect was the conjuntival hiperemy. There were not important intraocular pressure variations during the day.

Conclusions: There was average IOP significative diminution respect to the base in the three study groups. Bimatoprost diminished the IOP 40.5% in comparison with 34.8% y 36.7% for latanoprost and travoprost respectively.

Key words: Open angle primary glaucoma, ocular hypertension, prostaglandins analogues, prostanoids, latanoprost, bimatoprost, travoprost.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica en la cual existe pérdida de fibras nerviosas y, por consiguiente, alteración del campo visual; puede acompañarse de hipertensión ocular o permanecer con cifras normales (1, 2). La hipertensión ocular es considerada el principal factor de riesgo para desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto, cuando se encuentra en cifras mayores de 21 mmHg (3-6).

Existen varios tipos de glaucoma, el más común es el primario de ángulo abierto. Es considerado como la segunda causa de ceguera irreversible en el mundo, convirtiéndose en un problema serio de salud pública, que ocasiona pérdidas económicas importantes debido al costo del tratamiento y la incapacidad que ocasiona al paciente, por lo que es importante realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

Para tratar al glaucoma y a la hipertensión ocular contamos con diversas líneas de tratamiento: quirúrgico, con láser y farmacológico. Los análogos de prostaglandinas y los prostanoïdes son considerados actualmente medicamentos de primera línea para el tratamiento de estas entidades (3, 7).

OBJETIVOS

Comparar el efecto hipotensor ocular de latanoprost, travoprost y bimatoprost, en diversas horas del día, en pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma primario de ángulo abierto. Comparar las variaciones diurnas de la presión intraocular y los principales efectos adversos de dichos medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y ciego por parte del evaluador, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Se integraron 18 pacientes durante el período del 1 de julio al 1 de octubre de 2004 que tuvieron el diagnóstico de hipertensión ocular o de glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento previo, o con tratamiento y presión mayor o igual a 18 mmHg a los cuales se les suspendió el medicamento (s) durante tres semanas antes de integrarse al estudio.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki sobre estudios clínicos en humanos (18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964). Se informó a cada uno de los pacientes acerca de los posibles efectos adversos de los medicamentos; todos aceptaron participar y firmaron consentimiento informado.

Se excluyeron pacientes con antecedentes de cirugía ocular previa al desarrollo de glaucoma o de hipertensión ocular, pacientes con inflamación ocular aguda y aquellos que no aceptaron firmar el consentimiento informado. Los criterios de eliminación incluyeron la suspensión del tratamiento durante 5 días continuos, falta a citas de seguimiento y pacien-

tes que requirieran de algún procedimiento quirúrgico o adición de otro medicamento para control de la presión intraocular durante el estudio.

El diagnóstico de glaucoma se hizo en base en alteraciones específicas en la campimetría, cambios glaucomatosos de la papila óptica y presión intraocular (PIO) mayor de 21 mmHg. La hipertensión ocular se diagnosticó con cifras de presión intraocular mayores de 21 mmHg, sin asociarse a daño de papila y/o de campos visuales.

Se formaron tres grupos de pacientes, al grupo 1 se le aplicó latanoprost al 0.005%, (Xalatan, Pfizer®), al grupo 2 travoprost al 0.004% (Travatan, Alcon®) y al grupo 3 bimatoprost al 0.03% (Lumigan, Allergan®). Los pacientes se ingresaron a cada grupo de manera aleatoria. Se les indicó aplicarse una gota del medicamento cada 24 h, a las 22:00 h en ambos ojos. Los medicamentos fueron proporcionados a los pacientes cada mes en el servicio de oftalmología, por una persona diferente al médico evaluador, con el fin de que el médico no conociera el medicamento aplicado.

La medición de la presión intraocular se realizó con un tonómetro de aplanación tipo Goldman modelo 90048750, adaptado a una lámpara de hendidura Haag-Streit, modelo 90042080. Se efectuó la medición de la presión intraocular en 5 citas: basal (día 0) y en las semanas 1, 4, 8 y 12 de iniciado el tratamiento.

En cada cita se realizaron tres mediciones (08:00 h, 12:00 h y 16:00 h) para valorar las variaciones diurnas. La presión intraocular se tomó dos veces en cada horario, obteniendo una cifra promedio.

También se evaluaron los síntomas y signos de efectos adversos de los medicamentos, mediante el interrogatorio y la exploración oftalmológica. La hiperemia conjuntival se valoró de acuerdo con una escala ya descrita (1), basada en fotografías, que es la siguiente: 0=ausencia de hiperemia o trazas, 1 = hiperemia leve, 2 = hiperemia moderada y 3 = hiperemia severa. Toda la información se recabó en una hoja de recolección de datos.

Para realizar el análisis estadístico fue empleado el software SPSS 10.0, aplicando la prueba de t de Student y la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 18 pacientes (36 ojos), trece del sexo femenino (52.3%) y cinco del masculino (27.7%), con un rango de edad de 42-80 años, con promedio de 58.6 años. Nueve pacientes (18 ojos) tuvieron diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y 9 pacientes (18 ojos) hipertensión ocular (HO).

Respecto a la terapéutica utilizada antes de integrarse al protocolo, 50% (9 pacientes) no recibió tratamiento previo, 6 pacientes (33.3%) estaban recibiendo un betabloqueador asociado con inhibidor de anhidrasa carbónica, 2 pacientes (11.1%) eran tratados con betabloqueador y uno (5.5%) con análogo de prostaglandinas.

El tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico, hasta el ingreso al estudio fue en promedio de 15 meses. De

Cuadro 1. Factores de riesgo para desarrollar GPAA e HO (n = 18 pacientes)

Factor de riesgo	Número pacientes	%
Aumento de presión ocular	18	100.0
Edad mayor de 40 años	18	100.0
Antecedente familiar de glaucoma	6	33.2
Sexo femenino	13	72.8
Hipertensión arterial	8	44.4
Diabetes mellitus	4	22.2
Tabaquismo	3	16.6

GPAA= Glaucoma primario de ángulo abierto; HO= Hipertensión ocular

Cuadro 2. Comparación de la disminución de presión intraocular en el tratamiento del GPAA e HO

	Latanoprost	Travoprost	Bimatoprost
PIO basal (mmHg)	23.8	24.50	24.9
PIO en la semana 12	15.5	15.53	14.8
Disminución de PIO (mmHg)	8.3	9.0	10.1
Disminución de PIO en %	34.8	36.7	40.5

PIO= Presión intraocular; GPAA= Glaucoma primario de ángulo abierto; HO= Hipertensión ocular

todos los pacientes, 61% se diagnosticaron de una semana a 3 meses antes de iniciar el estudio, un paciente de 4 a 6 meses, dos pacientes de 7 a 12 meses, 2 pacientes de 13 a 36 meses y dos pacientes tenían más de 5 años de diagnóstico.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar glaucoma encontrados en la muestra estudiada, seis pacientes (33.2%) tuvieron antecedentes familiares de glaucoma, en dos de ellos la madre tenía GPAA, dos tenían un hermano con la patología, uno tuvo al padre y dos hermanos enfermos y en un caso, tres tíos paternos estaban afectados. El aumento de presión intraocular y edad mayor de 40 años, estuvieron presentes en 100% de los pacientes. Ocho pacientes (44.4%) tenían hipertensión arterial sistémica (HAS), cuatro (22.2%) diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tres eran fumadores (16.6%), ninguno tuvo miopía (cuadro 1).

Se formaron tres grupos de pacientes, el grupo 1 recibió latanoprost (0.005%), el grupo 2 travoprost (0.004%) y el grupo 3 bimatoprost (0.03%). Cada grupo se integró por 6 pacientes (12 ojos), 3 con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto y tres con hipertensión ocular.

El promedio de la PIO basal para todos los grupos fue muy similar y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre cada uno de ellos ($p=0.92$). Para el grupo 1 fue de 23.8 mmHg, para el grupo 2 de 24.5 mmHg y para el grupo 3 de 24.9 mmHg. A la semana 12 de tratamiento, la presión intraocular disminuyó a 15.50 mmHg en el grupo 1, 15.53 mmHg en el grupo 2 y en el grupo 3 a 14.8 mmHg (cuadro 2).

La disminución de presión intraocular promedio al finalizar el estudio fue de 8.3 mmHg (34.8%) respecto a la PIO basal para el grupo tratado con latanoprost; de 9 mmHg (36.7%) en el grupo tratado con travoprost; y de 10.1 mmHg (40.5%) en los pacientes que recibieron bimatoprost. En todos los pacientes la PIO disminuyó más de 30% respecto a la basal y esa reducción fue estadísticamente significativa ($p=0.03$). El grupo de bimatoprost mostró una disminución de PIO de 40.5% respecto a la basal, mayor que en los otros grupos, sin embargo, la diferencia entre tratamientos no fue estadísticamente significativa ($p=0.61$). La disminución de la PIO fue similar en pacientes con diagnóstico de GPAA y con hipertensión ocular. Observamos una variación diurna de la PIO de 1 a 2 mmHg entre un horario y otro, sin ser significativo estadísticamente ($p=0.89$).

El efecto adverso más común posterior a la aplicación de los medicamentos fue la hiperemia conjuntival de leve a moderada, la cual apareció en todos los grupos a la primera semana de iniciado el tratamiento y en el tercer mes ya había desaparecido, excepto para el grupo de travoprost, en el que dos pacientes continuaron con hiperemia leve. Sólo en un paciente la hiperemia fue severa (grupo de latanoprost) en la primer semana y disminuyó a leve en revisiones subsecuentes, desapareciendo al terminar el estudio.

Los cambios en la coloración, grosor y tamaño de las pestañas formaron el segundo efecto adverso más observado (8 pacientes, 16 ojos), los cuales se documentaron hasta el tercer mes de tratamiento (un paciente del grupo 1, tres del grupo 2 y cuatro del grupo 3).

La sensación de cuerpo extraño y el ardor ocular se presentaron en cuatro pacientes a partir de la primera semana, fueron más frecuentes en los grupos de travoprost y latanoprost que en el grupo que recibió bimatoprost.

Un paciente que recibió latanoprost tuvo prurito ocular que perduró hasta la semana ocho, un paciente que recibió bimatoprost manifestó hiperpigmentación del iris y otro paciente, del grupo de travoprost tuvo hiperpigmentación de piel de los párpados, ambos se observaron al tercer mes de tratamiento.

El grupo de bimatoprost presentó el mayor efecto en pestañas (4 pacientes), comparado con travoprost (3 pacientes) y latanoprost (un paciente), sin tener significancia estadística ($p=0.65$) y sin ser una molestia para los pacientes.

En el caso del paciente que presentó hiperemia conjuntival severa, fue necesario aplicar sustitutos de lágrima, obteniendo un buen resultado. Ninguno de los efectos adversos observados fue causa de suspensión del medicamento.

DISCUSIÓN

Los pacientes integrados al protocolo tuvieron características demográficas similares. Los tres grupos de estudio fueron homogéneos respecto al diagnóstico (50% con glaucoma primario de ángulo abierto y 50% con hipertensión ocular). Más del cincuenta por ciento de los pacientes correspondió al sexo femenino, con una relación de 2.6:1, respecto al sexo masculino. En la literatura se menciona que la relación es igual en

ambos sexos y en El glaucoma primario de ángulo abierto y la hipertensión ocular son patologías comunes en personas mayores de 40 años, aunque pueden presentarse en personas de menor edad (3, 9); todos los pacientes de este estudio fueron mayores de 40 años, con un rango de edad de 42 a 80 años.

Además de la edad (todos mayores de 40 años) y el aumento de la presión intraocular (100%), encontramos que 33.3% de los pacientes tuvo antecedente familiar de glaucoma, el cual es considerado uno de los factores de riesgo principales para desarrollar el padecimiento. Está descrito que 25 a 50% de las personas con glaucoma tienen por lo menos un familiar con la enfermedad (3-6). Dos de los pacientes tuvieron tres familiares afectados con glaucoma, sin asociarse con otro factor de riesgo, 44% tuvo hipertensión arterial sistémica, 22.2% tuvo diabetes mellitus y 16.6% eran fumadores, en ninguno se observó miopía y el grosor corneal no fue valorado en este estudio. Como podemos ver, los factores de riesgo secundarios que se asocian a microangiopatía fueron comunes en esta muestra.

La mayoría de los integrantes de la muestra en estudio (61%) fue de reciente diagnóstico (una semana a tres meses), sólo 50% del total recibió tratamiento previo, siendo el más común un betabloqueador (33.3%), debido probablemente a que es un medicamento de primera línea (4). A pesar de lo anterior, no hubo diferencia en la respuesta al tratamiento entre los pacientes que tenían tratamiento previo y los de diagnóstico reciente.

La disminución de la presión intraocular fue similar en los tres grupos de estudio, sin existir diferencia estadísticamente significativa entre ellos; sin embargo, sí fue significativa la disminución de la PIO promedio respecto a la basal en cada grupo. Los tres medicamentos disminuyeron más de 30% la presión intraocular, como ya lo han descrito trabajos previos (1, 7, 10), observando que bimatoprost disminuyó la PIO 40.5% (10.1 mmHg) en comparación con 34.8% (8.3 mmHg) y 36.7% (9 mmHg) para latanoprost y travoprost, respectivamente. Pensamos que en la práctica clínica, esta pequeña diferencia puede significar una ventaja del bimatoprost respecto a los otros medicamentos, sobre todo si tomamos en cuenta que la disminución de un milímetro de mercurio de presión intraocular, disminuye 10% el riesgo de daño al nervio óptico (3-6).

La variación de la PIO durante el día y entre un ojo y otro no superó más de 2 mmHg, lo cual está dentro de lo tolerado para no causar daño al nervio óptico (11-15). Esta es una ventaja del tratamiento con los análogos de prostaglandinas, debido a que al obtener un control óptimo de la presión intraocular, sin variaciones diurnas, garantizamos que el daño del nervio óptico y el campo visual no progrese.

Parrish y cols. (7) realizaron un estudio en el que compararon la eficacia de los tres medicamentos durante tres meses, y observaron que con la aplicación de bimatoprost disminuyó la PIO 33.9% (8.7 mmHg), respecto a latanoprost y travoprost; nuestro porcentaje es similar a lo observado en este estudio. Noecker (10) reporta una disminución de tensión de 24% con el uso de latanoprost y 30% con bimatoprost.

Respecto a los efectos adversos, los tres fármacos se comportaron de manera similar; nuestros hallazgos difieren poco

respecto a lo encontrado por otros autores. La hiperemia conjuntival leve o moderada es el principal efecto adverso en éste y otros estudios (7, 10), apareciendo en la primer semana de aplicación del medicamento y retirándose entre la semana 9 y 12; con una presentación de 50% para latanoprost y travoprost y 66.6% para bimatoprost en la primer semana de tratamiento; de 33.3% para travoprost y cero por ciento para los otros medicamentos en la última semana de estudio, porcentaje similar a lo reportado por Parrish y Noecker (7, 10).

Los cambios en la coloración y grosor de las pestañas fueron efectos adversos bien aceptados por los pacientes, debido al buen aspecto estético.

Otros efectos adversos menos frecuentes fueron ardor, sensación de cuerpo extraño y prurito ocular, e hiperpigmentación de iris y piel de los párpados. En otras series, el dolor ocular, la sensación de sequedad ocular, la visión borrosa, y la hiperemia fueron los más observados (7, 10, 16, 17).

En general, con el uso de travoprost, los efectos adversos tuvieron mayor duración y los cambios en pestañas fueron más frecuentes con bimatoprost.

Un aspecto importante es que ninguno de los efectos adversos mencionados fue causa de abandono del tratamiento y existió un adecuado control de la presión intraocular con variaciones diurnas mínimas durante todo el estudio, por lo que no fue necesario adicionar otro medicamento al tratamiento o realizar cirugía en ningún paciente.

Las diferencias encontradas en este estudio probablemente se deben a que la muestra es pequeña en comparación con otras series, sin embargo, no son diferencias importantes.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto y de la hipertensión ocular es eficaz y seguro con el uso de latanoprost, travoprost o bimatoprost.
2. La disminución promedio de la presión intraocular, respecto a la PIO basal, es similar con el uso de latanoprost, travoprost y bimatoprost, siendo significativa estadísticamente.
3. Los tres medicamentos logran un adecuado control de las variaciones diurnas de la presión intraocular.
4. Los efectos adversos más comunes en orden de frecuencia encontrados en este estudio fueron: hiperemia conjuntival leve-moderada, cambios en pestañas, ardor ocular, sensación de cuerpo extraño, prurito ocular, hiperpigmentación del iris y piel de párpados.

Agradecimientos

Al Dr. Freddy Rafael Domínguez Sosa, médico adscrito del Servicio de Infectología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, por su apoyo en el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. Netland PA, Landry T, Sullivan EK. Travoprost Study Group. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients

- with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(4):472-84.
2. Stamper RL. Mecanismos del daño al nervio óptico en glaucoma. *Highlights Ophthalmology* 2002; 30(1): 5-7.
 3. Alward WL. Glaucoma, Los requisitos en oftalmología. México, Harcourt, 2001.
 4. Cantar L, Berlin MS, Hodapp EA y cols. Glaucoma basic and clinical science course. Chicago, American Academy of Ophthalmology, 1999.
 5. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 11(1):51-5.
 6. The AGIS Investigators. The advanced glaucoma intervention study (AGIS) 7: The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:429-440.
 7. Parrish RK, Palmberg P, Scheuw P, 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.
 8. Shields BM. Glaucoma. 2a ed. Buenos Aires, Panamericana, 1987.
 9. Bonomi L, Marchini G, Marrafa M y cols. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. *Ophthalmology* 1998; 105 (2):209-215.
 10. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT y cols. Estudio clínico de seis meses de duración, comparando la eficacia para disminuir la presión intraocular de bimatoprost y latanoprost en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. *Am J Ophthalmology* 2003; 135:55-63.
 11. Arruda PA. Glaucoma. Principios generales diagnóstico y tratamiento. Quito, Ciba Visión, 1999.
 12. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D y cols. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000; 9(2):134-42.
 13. Drance SM. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma: significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1963; 70:302-311.
 14. Drance SM. The significance of the diurnal tension variation in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1960; 64:494-501.
 15. Realini T, Barber L, Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109(7):1367-1371.
 16. Netland PA, Allen RC. Glaucoma medical therapy principles and management. Chicago, American Academy of Ophthalmology, 1999.
 17. Perry CM, Mc Gavin JK, Culy CR y cols. Latanoprost, una actualización de su uso en glaucoma y en hipertensión ocular. *Drugs Aging* 2003; 20 (8):597-626.

Cita histórica:

La primera descripción de retina se debe a **Herófilo de Calcedonia** (344-280 ac).