

¿Hemos avanzado en el tratamiento médico del glaucoma?

Have we made advances in the medical treatment of glaucoma?

Liamet Fernández Argones^I; Maritza Miqueli Rodríguez^I; Ibrain Piloto Díaz^I; Zucell Veitía Rovirosa^I; Marerneda Rodríguez Randulfe^{II}

^IEspecialista de II Grado en Oftalmología. Instituto Cubano de Oftalmología. "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Oftalmología. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Aún no existe en el mundo el medicamento ideal para el control del glaucoma; aquel que pueda ser utilizado en todos los tipos de glaucoma y en todos los pacientes para detener la progresión del daño glaucomatoso. Se realiza una revisión bibliográfica actualizada con el objetivo de describir el mecanismo de acción, dosificación y efectos indeseables de los medicamentos hipotensores oculares. Se destacan investigaciones relacionadas con la búsqueda de nuevos fármacos de efecto hipotensor prolongado así como aspectos relacionados con la neuroprotección.

Palabras clave: grupo farmacológico, mecanismo de acción, efecto adverso, neuroprotección.

ABSTRACT

The ideal medical treatment for glaucoma, which can be used for all types of glaucoma and in every patient for halting the progression of glaucomatous damage,

is yet to be discovered. An updated literature review was made to describe the mechanism of action, the dosing and the side effects of ocular hypotensive drugs. Research works aimed at finding new long-lasting hypotensive effect drugs and those aspects related to neuroprotection were underscored.

Key words: pharmacologic group, mechanism of action, side effects, neuroprotection.

INTRODUCCIÓN

En el año 1870 surge la primera droga para el tratamiento del glaucoma: la pilocarpina. A pesar de ser la más antigua existen situaciones oculares donde su uso es indispensable e insustituible, como por ejemplo en el cierre angular primario agudo. No obstante, aún no existe el medicamento ideal para el control del glaucoma; aquel que pueda ser utilizado en todos los tipos de glaucoma y en todos los pacientes para detener la progresión del daño glaucomatoso. De ahí, que se cuente hoy con seis grupos farmacológicos hipotensores oculares. Y dentro de cada uno de ellos, un sinnúmero de productos comerciales (suman más de 70), que en muchas ocasiones, buscan el fin de lucro por parte de las compañías farmacéuticas. Es cierto que se combinan fármacos con el objetivo de potenciar el efecto hipotensor, otras veces se utilizan vehículos que favorezcan un efecto más prolongado del medicamento y con ello disminuir la frecuencia de uso, entre otros. Sin embargo, es bien conocido, que llegan al mercado diferentes productos comerciales con el mismo principio activo y costo diferente, generando un dilema para el oftalmólogo y su paciente.¹⁻²

Este trabajo se propone brindar una información general sobre los distintos grupos farmacológicos antiglaucomatosos y actualizar en las opciones terapéuticas de reciente incorporación al mercado internacional y aquellas que se encuentran en fase de experimentación.

HIPOTENSORES OCULARES: GRUPOS FARMACOLÓGICOS

El grupo más antiguo está constituido por los agonistas colinérgicos (parasimpaticomiméticos). Actúan sobre los receptores muscarínicos que se encuentran en el músculo ciliar y en el esfínter del iris. Algunos ejercen una acción indirecta inhibiendo la acetilcolinesterasa por lo que aumentan la concentración de la acetil colina y de esta forma su efecto. Dentro de este grupo se encuentran el ecotiofato, el bromide de demecarium y la eserina.

Otros actúan mediante acción directa estimulando el receptor muscarínico; tal es el caso de la pilocarpina. Algunos tienen ambos mecanismos de acción, como el carbachol y la aceclidina.³⁻⁴

Actúan a través de la contracción del músculo ciliar que tracciona el espolón y la red trabecular, aumentando el drenaje del humor acuoso. La contracción del esfínter iridiano provoca miosis pupilar, con lo cual se amplía la abertura angular.⁵

De este grupo, la pilocarpina ha sido el fármaco tópico de preferencia (para uso crónico), fundamentalmente en las situaciones asociadas al cierre angular. Se ha utilizado también en el tratamiento del glaucoma pigmentario.³⁻⁴

Existen numerosos productos comerciales: pilocarpina 1-2 % (isoptocarpina, sonadryl, pilocarpol, pilocarpina poen, alvis); pilocarpina 2,5 % (sonadryl, sonadryl gel); pilocarpina 4 % (gelcapina, ocusert).² En Cuba se dispone de la formulación de pilocarpina clorhidrato 2 y 4 %, la cual se utiliza 1 gota cada 6 u 8 horas.⁶⁻⁷

Los efectos indeseables son múltiples; aunque por lo general son bien tolerados. En pacientes jóvenes el cambio en el estado refractivo genera síntomas astenópicos que pueden contraindicar su uso. En ancianos, la presencia de catarata central provoca disminución importante de la agudeza visual durante la miosis pupilar. Otros efectos indeseables son los siguientes: cefalea frontal, dolor ciliar, favorece el desprendimiento de retina en miopes, contracción del campo visual, bloqueo pupilar. Este último impide su uso en el glaucoma maligno, la uveítis anterior y determina que en presencia de ángulo estrecho se prefiera realizar prontamente la iridotomía periférica, liberando el bloqueo pupilar. Estos efectos se explican por el aumento del diámetro anteroposterior del lente, contracción del músculo ciliar y del esfínter iridiano. Se ha descrito un aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-acuosa que induce la formación de quistes del epitelio pigmentario del iris, catarata y cuadros de uveítis. Los efectos sistémicos son raros. Puede presentarse diaforesis, temblores musculares, náuseas, vómitos, diarrea, sialorrea, entre otros.^{5,8}

Los beta bloqueadores hacen su aparición en el año 1970 representados por el timolol, el cual fue considerado durante mucho tiempo el medicamento de primera línea en el mundo para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), logrando una disminución de la presión intraocular (PIO) del 25%. Se puede encontrar en las presentaciones siguientes: timolol 0,1 % ofal, plastim; timolol 0,25-0,5 % , proflax, plastim, timed, poentimol, ofal, glatim, timoler, klonalol, protevis, timolol denver, timoptic XE, proflax XE y en unidosis timed. En la actualidad continúa siendo el medicamento de elección en el mundo subdesarrollado para el GPAA por su efectividad, menor costo y mayor disponibilidad.^{2-4,8}

Actúan bloqueando los receptores beta a nivel del cuerpo ciliar. Provocan disminución de la perfusión capilar, de los procesos de ultrafiltración y bloqueo de los canales del calcio, reduciendo la producción del humor acuoso. Dentro de este grupo farmacológico se encuentran bloqueadores beta 1 selectivos como el betaxolol y no selectivos (bloqueadores beta 1 y beta 2) como el timolol, levobunolol, metipranolol y carteolol.^{3-4,8}

Estos medicamentos están contraindicados (excepto el betaxolol) en presencia de afecciones respiratorias como el asma bronquial y el enfisema pulmonar. Disminuyen el gasto y la frecuencia cardiaca por lo que ninguno de ellos se indicará en pacientes con padecimientos cardiovasculares de tipo isquémico. Interactúan además con los antagonistas del calcio y los beta bloqueadores orales potenciando la hipotensión y la bradicardia. Dentro de este grupo se ha descrito que el carteolol es un medicamento con actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) indicando que los efectos sistémicos están minimizados, lo cual se ha observado en animales.²

En el globo ocular puede presentarse visión borrosa, irritación, alergia, anestesia corneal, ojo seco y queratitis punteada.⁵

Los agonistas alfa adrenérgicos comienzan a utilizarse desde el año 1920. Pueden ser no selectivos como la epinefrina 0,5-1-2 % y la dipivefrina 0,1 %, alfa 1 selectivo como la fenilefrina 10 % y alfa 2 selectivo como la apraclonidina 0,5% y la brimonidina 0,2 %. Los dos últimos son los de uso actual prefiriéndose la apraclonidina previo a la realización de procedimientos quirúrgicos y la brimonidina como tratamiento de base 1 gota 3 veces al día en monoterapia o 2 veces al día en combinaciones. Se ha reportado una disminución de la PIO entre el 20-25 % con el uso de la brimonidina.⁹

El mecanismo de acción hipotensora mediada por los receptores alfa 1 consiste en el aumento del drenaje uveoescleral y convencional, aunque se aumenta ligeramente la producción de humor acuoso. Los alfa 2 adrenérgicos inhiben la adenilciclasa del epitelio ciliar disminuyendo la producción de humor acuoso y aumentando el flujo uveoescleral.³

Los efectos indeseables secundarios al efecto agonista en los receptores alfa 1 han provocado que prácticamente ya no se les tenga en cuenta en el tratamiento del GPAA. Se ha descrito cefalea, nerviosismo, aumento de la tensión arterial, arritmias, dilatación pupilar, blefaroconjuntivitis alérgica, depósitos adrenocrómicos, vasoconstricción, edema macular cistoide en afáquicos y pseudofáquicos, entre otros.⁵

Se conoce que los alfa 2 adrenérgicos pueden provocar un ligero efecto alfa 1 adrenérgico por lo que se evita en los pacientes de ángulo estrecho. La apraclonidina, ocasiona una dermatoblefaroconjuntivitis folicular crónica intensa y frecuente que impide el uso prolongado.⁵

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) se introducen en el año 1954. Se usan en preparaciones tópicas (brinzolamida 1 % y dorzolamida 2 %) y sistémicas (acetazolamida 250-500mg, methazolamida 50 mg, diclorfenamida y ethorzolamida). La acetazolamida y la methazolamida son la más utilizadas fundamentalmente para yugular crisis agudas de hipertensión ocular. La acetazolamida se utiliza a dosis de un bulbo endovenoso lento de inicio, por ejemplo en el cuerpo de guardia y para mantenimiento 1 tableta de 250mg cada 6-8 horas.³

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan inhibiendo esta enzima en el cuerpo ciliar y provocando acidosis generalizada, lo que disminuye la secreción de humor acuoso.

La brinzolamida 1 % se utiliza 1 gota cada 12 horas y la dorzolamida 2 % 1 gota cada 8 horas en monoterapia o 1 gota cada 12 horas en combinaciones. Se ha observado una disminución de la PIO entre 16 y 20 %.⁵

Se prefiere su uso sistémico por cortos períodos de tiempo debido a los múltiples efectos indeseables. Se han descrito parestesias, anorexia, depresión mental por acidosis metabólica e hipocaliemia, náuseas, molestias abdominales, diarreas, litiasis renal (cálculos de oxalato y fosfato de calcio), hipersensibilidad cruzada a las sulfas, *Steven Johnson* y teratogénesis en ratas. Tópicamente puede aparecer queratitis punteada superficial, conjuntivitis alérgica, visión borrosa, ardor ocular a la aplicación, entre otras; aunque por lo general son bien tolerados.^{7,10-11}

Los agentes hiperosmóticos se utilizan por vía sistémica en crisis agudas de hipertensión ocular así como previo a cirugías consideradas de riesgo. Se dispone de manitol 20 % utilizándose a dosis de 1-2 g/kg peso; por lo general se utiliza 1 frasco endovenoso a pasar en 1 hora, que puede repetirse cada 8-12 horas. Otros

hiperosmóticos son la urea a dosis de 1-1,5g/kg peso, glicerina oral (solución 50%) a dosis de 1-2g/kg peso e isosorbide oral (sol 50 %) a dosis de 1-2g/kg peso.³

Su mecanismo hipotensor se basa en el aumento de la osmolaridad sanguínea lo cual ocasiona un gradiente osmótico que deshidrata el vítreo.

Esta misma razón causa sus efectos indeseables: insuficiencia cardiaca congestiva, cefalea, hemorragia subdural y subaracnoidea, retención urinaria e hiperglicemia.^{3-4,10}

Los análogos de las prostaglandinas o "lípidos hipotensores" llegan al arsenal terapéutico en el año 1997, representados por un docosanoide japonés: la unoprostona 0,12 % que se utilizaba una gota dos veces al día. Luego aparecen las prostaglandinas (latanoprost 0,005 %, travoprost 0,004% y tafluprost 0,0015%), y las prostamidas (bimatoprost 0,03 %) las cuales se utilizan una vez al día, siendo discutible por los diferentes autores la preferencia en el uso por la mañana o la noche.^{3-4,12-19}

El latanoprost 0,005 % es un derivado del ácido araquidónico. Se ha demostrado que logra una disminución de la PIO entre un 22-39 %. La confirmación de su efectividad y seguridad en el tiempo, lo ha ubicado como medicamento de primera línea en el mundo en el tratamiento del GPAA. Se utiliza además como grupo control para evaluar la efectividad hipotensora de los nuevos productos farmacológicos. En estudios realizados se ha comprobado que es mejor tolerado y que posee igual poder hipotensor que la combinación dorzolamida- timolol.¹²⁻¹⁴

El travoprost 0,004 % es altamente selectivo para los receptores prostaglandínicos. Se ha reportado que es más efectivo en afroamericanos disminuyendo como promedio 2 mmHg más la PIO que el latanoprost y logrando menor progresión del daño glaucomatoso.¹⁵⁻¹⁸

El tafluprost 0,0015%, último de la generación de los análogos prostaglandínicos llega al mercado europeo y a Japón en el año 2008. Su forma de presentación libre de preservos tiene especial indicación en pacientes con síndrome de ojo seco asociado al glaucoma. Los ensayos clínicos realizados hasta el momento muestran nivel de efectividad y de seguridad similares al latanoprost.¹⁹⁻²⁰

El bimatoprost 0,03% es un análogo de prostamida derivado de anandamida, lípido natural de la membrana celular. Estudios reportan que la combinación fija de timolol y bimatoprost controla mejor la PIO que la combinación de latanoprost y timolol.²¹⁻²⁴ Recientemente se ha combinado esta prostamida con una matriz polímera biodegradable que se implanta intraocular y libera de forma sostenida el fármaco, a una cantidad terapéuticamente eficaz durante al menos una semana.²⁵

Este grupo actúa a través de la secreción de metaloproteínas tipo colagenasa y estromalisina que degradan la matrix extracelular del músculo ciliar, aumentando el drenaje uveoescleral y ligeramente el trabecular.³

Por lo general son bien tolerados aunque se han descritos efectos indeseables tales como crecimiento anómalo de pestañas tanto en grosor como en número y en ocasiones pueden aparecer en lugares no habituales como la carúncula, aumento de los melanosomas iridianos entre el 2- 9 % de los pacientes, edema macular cistoide en fágicos y pseudofágicos, así como uveítis anterior, queratitis punteada superficial e hiperemia conjuntival en el 3- 15 % de los casos.^{3,26}

Nuevas vertientes de la terapia génica se han dirigido a la búsqueda de vectores como los lentivirus para introducir al globo ocular nuevos fármacos que logren cambios duraderos en el citoesqueleto de la red trabecular. De esta manera se modificarían factores como la regulación del volumen y la contractilidad de estas células, mejorando el flujo de salida del humor acuoso de forma prolongada y disminuyendo en consecuencia la frecuencia de aplicación de medicamentos.²⁷

NEUROPROTECCIÓN

Se conoce que la neuropatía óptica glaucomatosa carece de signos de inflamación, se considera que el daño fundamental se encuentre mediado por la apoptosis o muerte celular programada. Típicamente la célula se fragmenta en porciones limitadas por membrana plasmática que son fagocitadas por macrófagos.²⁸⁻²⁹

Estos mecanismos se encuentran codificados genéticamente aunque pueden favorecerse o inhibirse en dependencia de las características del medio extracelular. Existen genes que codifican para las proteínas BCL2 y BAX las cuales se encuentran en equilibrio. Una de ellas (BCL2) disminuye la apoptosis favoreciendo la supervivencia de las células ganglionares mientras que las proteínas BAX tienen un efecto favorecedor de la apoptosis y con ello de la muerte celular, acelerando el proceso. Así mismo el gen tumoral p53 favorece la apoptosis cuando se estimula su expresión.²⁸

En el glaucoma la PIO elevada juega un rol importante. Durante la hipertensión ocular la compresión mecánica provoca un bloqueo del flujo axoplásmico y pérdida de factores neurotróficos (*brain derived neurotrophic factor*), favoreciendo la apoptosis.²⁸

Se genera además isquemia tisular que estimula el aumento de la concentración de glutamato y la cascada de eventos de excitotoxicidad. Este cuadro puede verse agravado en aquellos pacientes con enfermedades sistémicas vasculares que contribuyan a la isquemia del tejido.

Con el objetivo de cortar la cadena de eventos que se suceden se han propuesto medicamentos tales como los inhibidores de la liberación de glutamato (riluzolol), captadores de radicales libres (mesilato de tirilazad), antagonistas de aminoácidos, antagonistas de los receptores NMDA (flupirtina, memantina), bloqueadores de los canales del calcio (flunarizina) e inhibidores de la óxido nítrico sintetasa (nirpradilol). Ninguno de ellos ha demostrado su efectividad como neuroprotector.²⁸⁻²⁹

Si se considera que disminuir la PIO brinda un efecto protector al facilitar el libre arribo de los factores neurotróficos y la adecuada irrigación del nervio óptico, se pudiera pensar que todos los hipotensores oculares tienen un papel neuroprotector. La brimonidina además favorece la producción de factor de crecimiento fibroblástico básico, de agentes anti-apoptóticos como BCL-2 y reduce los niveles de glutamato y aspartato en humor vítreo, siendo el único hipotensor ocular con efecto neuroprotector demostrado.²⁸

El betaxolol bloquea los canales del calcio tipo L, mejora la perfusión vascular y aumenta los niveles de RNA mensajero para la presencia de factores neurotróficos derivados del cerebro en la retina.^{10,28} Estudios han mostrado que su uso puede mejorar defectos del campo visual a pesar de menor poder hipotensor al compararse con timolol, lo cual sugiere una influencia neuroprotectora.³⁰

La unoprostona inhibe la estimulación del glutamato, abre los canales de potasio, favorece la hiperpolarización celular y cierra los canales del calcio.²⁸ La dorzolamida favorece el aumento del flujo vascular.^{28,31}

Otro elemento considerado beneficioso es el cumplimiento de ciertas medidas higiénico-dietéticas como evitar el hábito de fumar y el alcoholismo, el uso de la vitamina C 500 mg, vitamina E 400 UI, complejo B y la aspirina a dosis baja (mejora flujo sanguíneo).

En investigaciones se encuentran aún estudios de terapia genética (sobreexpresar *genes BCL-2*), la introducción de factores neurotróficos, el desarrollo de células madres a partir de las células de Muller, la neuroregeneración, entre otros. Se ha propuesto que el bapineuzumab (usado en el Alzheimer), pudiera ser útil ya que previene la formación de placas de amiloide en la retina, evento que se ha visto presente en el glaucoma. La vacuna Cop-1, copolímero creado a partir de un análogo sintético de la proteína mielínica básica, mostró incrementar el número de los linfocitos T, lo cual pudiera ser útil en retardar la apoptosis.^{28,32-33}

CONSIDERACIONES GENERALES

En la actualidad, el tratamiento del glaucoma continúa basándose en el control de la PIO hasta un valor conocido como meta, objetivo o blanco; es decir aquel en el cual se detiene la progresión del daño glaucomatoso. A pesar de que sólo un tercio de los casos presentan daño glaucomatoso atribuible a PIO mayor de 21mmHg, se ha demostrado que prácticamente el 100% de los pacientes con diagnóstico de GPAA y hasta un 80% de los glaucoma de baja tensión logran detención de la enfermedad con el descenso de los valores de PIO.³⁴

Los análogos de las prostaglandinas son los fármacos de primera línea en el mundo por el mayor poder hipotensor, aplicación única al día (favorece el cumplimiento y mejor calidad de vida), alta seguridad y eficacia.^{26,34-36}

En Cuba se prefiere el timolol fundamentalmente por su mayor disponibilidad, menor costo y haber demostrado en el tiempo su seguridad y eficacia; a pesar del menor efecto hipotensor.

Por lo general cuando un fármaco no logra el control de la PIO, debe ser sustituido por otro grupo farmacológico. De ser insuficiente se combinan fármacos de diferentes grupos para lograr un efecto hipotensor aditivo, hasta un máximo de tres colirios. En el mercado internacional se encuentran asociaciones medicamentosas que permiten un menor número de instilación de gotas al día reduciendo el riesgo de confusión entre dos tratamientos, se evita el efecto de lavado y la cantidad de preservativos aplicados al ojo, se favorece el cumplimiento de la terapia crónica y la disminución de los efectos adversos tópicos.

Ejemplos de los mismos son las asociaciones de pilocarpina-timolol (pilotim, glaucotensil, timpilo, ofal P2y4), brimonidina-timolol (combigan TM), dorzolamida-timolol (cosopt), latanoprost-timolol (xalacom), travoprost-timolol (duotrav), bimatoprost-timolol (ganfort), entre otros.²

La neuropatía óptica glaucomatosa está favorecida por factores genéticos, inmunidad alterada, disfunciones en la autorregulación de la microcirculación, las

teorías mecánica, isquémica y de excitotoxicidad descritas con anterioridad. Algunos de los agentes causantes pueden permanecer aún ignorados. Profundizar en el conocimiento fisiopatológico dará lugar a terapéuticas más duraderas y efectivas en el control de la progresión del daño glaucomatoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neymark N, Buchholz P, Honrubia F. The costs of treating glaucoma with combinations of topical drugs in Spain. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(1):52-9.
2. Casiraghi J. Hay tantas, tantas, pero tantas gotas para el glaucoma. *Review of Ophthalmology.* 2005;4:24-28.
3. Singh H, Dhawan M, Saxena R. Medical Management of Glaucoma. En: *Mastering the Techniques of Glaucoma. Diagnosis and Management.* New Delhi: Jaypee Brothers. 2006:137-56.
4. Meyer D, Van SR. Update of Current Medical Therapy of Glaucoma. En: *Mastering the Techniques of Glaucoma. Diagnosis and Management.* New Delhi: Jaypee Brothers. 2006:157-70.
5. Miqueli M, Coba MJ, Ortiz E, Pérez B. Actualidad en el tratamiento médico del glaucoma. *Rev Cubana Oftalmol.* 2004;17(1).
6. Macoul KL, Pavan-Langston D. Pilocarpine ocusert system for sustained control of ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 1975;93(8).
7. Alonso I, Alonso C, Alonso L, Calvo DM, Cires M. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Ecimed. Cuba. 2006:430-34.
8. De Arruda Mello PA, Rolim de Moura C. Tratamiento Clínico de Glaucoma. En: *De Arruda Mello PA. Glaucoma. Principios Generales. Diagnóstico y Tratamiento.* Brasil: Ciba Visión; 1999:169-88.
9. Sedeño I, Alemañy J, Camacho F, García F. Estudio de la eficacia clínica de la brimonidina vs. timolol en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. *Rev Cubana Oftalmol.* 2002;15(1):35-9.
10. Bendel Rick E, Juzych MS. Principles and Complications of Medical Therapy of Glaucoma. En: *Zimmerman TJ. Clinical Pathways in Glaucoma.* New York: Theme. 2001:427-55.
11. Kodjikian D, Durand B, Burillon C. Acetazolamide- Induced Trombocytopenia. *Archives of Ophthalmol.* 2004;122(10):1543-44.
12. Perry CM, McGavin JK, Culy CR, Ibbotson T. Latanoprost: an update of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging.* 2003;20(8):597-630.
13. Susanna R Jr, Sheu WP; Latin American Glaucoma Society. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther.* 2004;26(5):755-68.

14. Takmaz T, Asik S, Kurkcuoglu P, Gurdal C. Comparison of intraocular pressure lowering effect of once daily morning vs evening dosing of latanoprost/timolol combination. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(1):60-5.
15. Whitson JT. Travoprost—a new prostaglandin analogue for the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(7):965-77.
16. Hellberg MR, McLaughlin MA, Sharif NA. Identification and characterization of the ocular hypotensive efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostaglandin receptor agonist, and AL-6598, a DP prostaglandin receptor agonist. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(1):13-33.
17. Topouzis F, Melamed S, Danesh-Meyer H. A 1-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost/ timolol to once-daily latanoprost/ timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(2):183-90.
18. Denis P, Le Pen C, Umuhire D, Berdeaux G. Treatment carryover impacts on effectiveness of intraocular pressure lowering agents, estimated by a discrete event simulation model. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(1):44-51.
19. Aihara M. Clinical appraisal of tafluprost in the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology.* 2010;4:163-170.
20. Liang H, Baudouin C, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short- and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0.02% benzalkonium chloride. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1275-1282.
21. Rossetti L, Karabatsas CH, Topouzis F. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on circadian intraocular pressure. *Eye.* 2007;114(12):2244-51.
22. Martinez A, Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(5):1025-32.
23. Gagliuso DJ, Wang RF, Mittag TW, Podos SM. Additivity of Bimatoprost or Travoprost to Latanoprost in Glaucomatous Monkey Eyes. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(9):1324-47.
24. Smid SD. Role of prostaglandins and specific place in therapy of bimatoprost in the treatment of elevated intraocular pressure and ocular hypertension: A closer look at the agonist properties of bimatoprost and the prostamides. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:663-70.
25. Implantes intraoculares biodegradables que contienen prostamidas. Fecha de acceso: 19 de abril de 2010. Disponible en: <http://patentados.com/invento/implantes-intraoculares-biodegradables-que-contienen-prostamidas.html>

26. Arcieri ES, Pierre Filho P. The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and corneal thickness of phakic patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye*. 2008;22:179_83.
27. Ferrer E. Trabecular meshwork as a new target for the treatment of glaucoma. *Drug News Perspect*. 2006;19(3):151-8.
28. García M, Vecino E. Vías de señalización intracelular que conducen a la apoptosis de las células de la retina. *Arch Soc Esp Oft*. 2008;78(7).
29. Garg A. Neuroprotective Antiglaucoma Drugs: Myth or Reality. En: *Mastering the Techniques of Glaucoma. Diagnosis and Management*. New Delhi: Jaypee Brothers. 2006:171-75.
30. Araie M, Azuma I, Kitazawa Y. Influence of topical betaxolol and timolol on visual field in Japanese open-angle glaucoma patients. *Jap J Ophthalmol*. 2003;47(2):199-207.
31. Rolle T, Tofani F, Brogliatti B, Grignolo FM. The effects of dorzolamide 2% and dorzolamide/timolol fixed combination on retinal and optic nerve head blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Eye*. 2008;22:18.
32. Schwartz M. Una vacuna previene la progresión del glaucoma. *JANO.es* 2007;8:14.
33. Li X, Qian SH, Sun XH. Protection of autoimmunity induced by copolymer-1 on optic nerve: experiment with rat glaucoma models. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008;88(30):2152-4.
34. Palmberg PF. Clínicas de Glaucoma. ¿Qué hemos aprendido? XXVIII Curso Internacional de Oftalmología Clínica. Bascom Palmer Eye Institute. 2006.
35. Konstas AG, Maltezos AC, Gandi S. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(1):15-20.
36. Macleod M, Clark R, Forrest J, Bain M, Bateman N. A review of glaucoma treatment in Scotland 1994_2004. *Eye*. 2008;22:251_55.

Recibido: 25 de noviembre de 2008
Aprobado: 12 de marzo de 2009

Dra. *Liamet Fernández Argones*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico: lianetfa@infomed.sld.cu

