

Glaucoma FORUM

Nº 4 | Junio 2007



Prof. Dr. Juan R. Sampaolesi

Director del Curso de Postgrado: Diplomatura en Glaucoma, de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (U.C.E.S.), Director de la Comisión de Investigación y Miembro Fundador de la Sociedad Iberoamericana de Glaucoma, Co-Director del Centro Oftalmológico Sampaolesi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Efecto Hipotensor de las Prostaglandinas versus la Asociación Fija Timolol-Dorzolamida en el perfil diario de presión intraocular en pacientes con glaucoma.

Los reportes hallados en la bibliografía mundial, en su mayoría demuestran que la acción de los análogos prostaglandínicos y de la asociación fija timolol-dorzolamida en un perfil diario de presión intraocular sería la misma. Basados en que drogas con distintos mecanismos de acción pueden tener distintos perfiles diarios y en que nuestra experiencia clínica no concordaba con estos hallazgos, decidimos realizar un estudio prospectivo comparativo, y controlado de la acción de ambos grupos de drogas.

Los reportes hallados en la bibliografía mundial, en su mayoría demuestran que la acción de los análogos prostaglandínicos y de la asociación fija timolol-dorzolamida en un perfil diario de presión intraocular sería la misma.

Es difícil explicar que dos drogas que tienen como mecanismo de acción la disminución de la producción de humor acuoso y una que aumenta la salida del mismo por la vía uveoescleral o alternativa, tengan un perfil hipotensor similar a lo largo del día y de la noche. Es decir, si los picos hipertensivos matutinos se generan por el aumento de la presión venosa episcleral sobre la salida de la vía convencional o trabecular, sería lógico, que cuando el humor acuoso debe dejar el globo ocular, se encuentre con esta resistencia, al actuar la combinación fija timolol-dorzolamida. Al no tener abierta otra vía de escape, sería difícil regular estos picos hipertensivos. Por otro lado, los análogos de las prostaglandinas, que abren una nueva vía de escape (uveoescleral), que es la única independiente del aumento de la presión venosa episcleral, sí deberían ser, al menos mas capaces de estabilizar o reducir estas fluctuaciones que se dan en las primeras horas de la mañana como lo sugiere oportunamente Lazlo Bito (1).

Los reportes de Fetchner y col. (2), Konstans y col (3) y Coleman y col (4), muestran que el perfil diario obtenido es similar con ambos grupos de drogas, a través de algunas tomas aisladas de la PIO a lo largo del día.

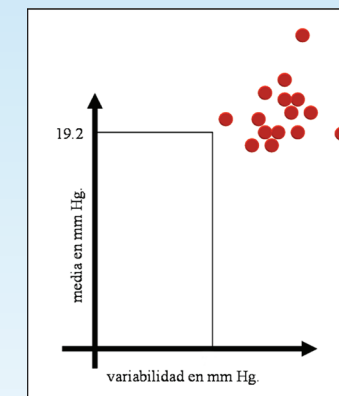
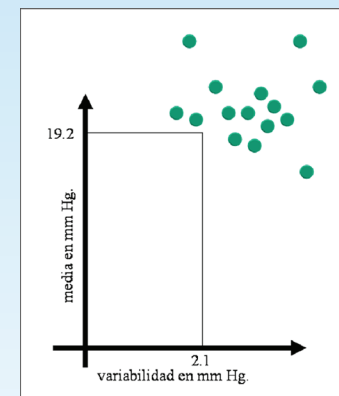
Basados en que drogas con distintos mecanismos de acción pueden tener distintos perfiles diarios y en que nuestra experiencia clínica no concordaba con estos hallazgos, decidimos realizar un estudio prospectivo comparativo, y controlado de la acción de ambos gru-

pos de drogas en un grupo de 30 ojos de 30 pacientes, realizando correctamente la curva diaria de presión. Se procedió a realizar la CDP en los 30 ojos sin tratamiento, y luego de que los pacientes fuesen randomizados a uno de los dos tratamientos, se repitió la CDP a los 30 días de iniciado el mismo, con el fin de comparar los perfiles hipotensores de ambos grupos.

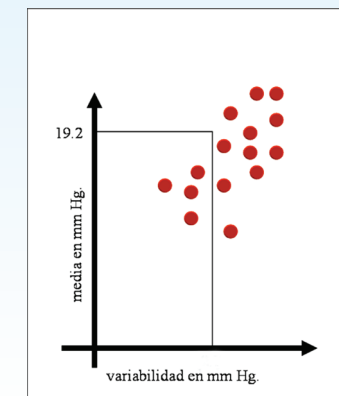
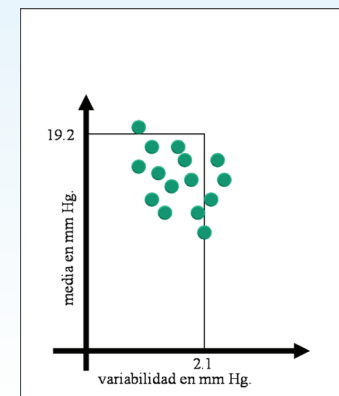
La CDP fué realizada en todos los casos a las 6.00 hs en la cama del paciente con un tonómetro de aplanación de mano de Perkins, y luego en forma ambulatoria con el tonómetro de Goldmann de la lámpara de hendidura a las 9.00 hs, 12.00 hs, 15.00 hs y 18.00 hs.

Los resultados hallados por el departamento de Bioestadística de la Universidad de Buenos Aires, fueron completamente distintos a los hallados en los tres trabajos publicados previamente.

El grupo tratado con asociación fija Timolol-Dorzolamida obtuvo una media post-tratamiento algo inferior a la del grupo de las PGS. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La variabilidad post-tratamiento hallada en el grupo de las PGS, si fue menor a la del grupo de la asociación fija, y esta diferencia sí fue estadísticamente significativa. Si comparamos cuantos ojos estaban regulados con una media y una variabilidad normales post tratamiento, hallamos que el 67 % de los ojos tratados con PGS lograron regular su perfil diario, mientras que solo el 33.34 % de los ojos tratados con la asociación fija lograron regularlo. Para este endpoint se tomó una media máxima normal de 19.2 mm Hg y una variabilidad máxima normal de 2.1 mm Hg. de acuerdo a lo reportado por Sampaolesi y col. (5).



Gráficos de distribución de las medias y variabilidades de cada ojo en el diagrama de la CDP. A la izquierda los ojos del grupo Travoprost (verde) y a la derecha los ojos del grupo combinación fija Timolol-Dorzolamida (rojo) antes del tratamiento. Como se observa, en ambos grupos el 100 % de los ojos se hallaba fuera del rango de normalidad.



Gráficos de distribución de las medias y variabilidades de cada ojo en el diagrama de la CDP. Con los mismos colores el grupo Travoprost post tratamiento a la izquierda y el grupo de la combinación fija post tratamiento a la derecha. En el grupo de Travoprost no regularon el 33 % de los ojos, en el de la asociación fija, no regularon el 66.66 % la presión durante las 24 horas.

En un estudio retrospectivo se halló que en el 30 % de los ojos tratados con PGS, hubo progresión y se debió adicionar una segunda droga. En el mismo estudio, se halló que al 70 % de los ojos tratados con la asociación fija se le tuvo que cambiar el tratamiento o adicionar.

...el 67% de los ojos tratados con Pgs lograron regular su perfil diario vs. el 34% de los ojos tratados con combinación fija...

¿Por qué puede suceder esto? Muy simple: Cuando se producen los picos hipertensivos durante las primeras horas de la mañana, los análogos prostaglandínicos, dejan que el humor acuoso evacue el globo ocular por medio de la vía uveoescleral, que es independiente de esta presión venosa episcleral elevada, mientras que la asociación fija T-D solo disminuye la producción del H.A., pero el resto debe evacuar el globo por medio de la vía trabecular, que sí mantiene una alta resistencia por ser dependiente de la hipertensión venosa episcleral que actúa sobre ella. Esto lleva como consecuencia, que la PIO con este segundo grupo disminuye durante el día (en el horario de consulta) pero no durante la noche, lo cual disminuye la media, pero no la variabilidad, llegando inclusive en algunos casos a aumentarla.

¿Por qué los hallazgos de este estudio difieren de los anteriores? Porque la curva diaria de presión en esos estudios fue realizada en todos los casos en forma incompleta, con el paciente sentado, en horarios parciales y sin tomar en ninguno de ellos la PIO a las 6.00 hs de la mañana en la cama. Como fuese reconocido por Asrani y col (6) y por el AGIS entre otros reportes, las

fluctuaciones patológicas de la PIO son un factor de riesgo independiente para la progresión del glaucoma. Es por esto que más allá de que las PGS produzcan mayor hiperemia en el primer mes de tratamiento, en todos los casos en los que no estén formalmente contraindicados deberían ser instaurados como droga de primera elección. En muchos casos, esta hiperemia preocupa al paciente cuando no se le explica adecuadamente antes de iniciar el tratamiento. Si se advierte de este signo, el paciente no se alarma y entiende que el efecto cosmético desaparecerá en semanas. **La posibilidad de regular el perfil diario de PIO y por lo tanto de detener o enlentecer la progresión de la enfermedad es del 70 % versus la de la asociación fija timolol-dorzolamida que es de 30 %.** Por otro lado, el inicio de una terapéutica médica con una asociación fija en vez de una prostaglandina es un acto que no esta basado en ningún principio de la medicina basada en la evidencia médica. ◀

Referencias Bibliográficas:

1. From the bench to the clinical practice. Proctor Lecture Award. Reproduced in IOVS 2001 Lazlo Bito et al.
2. Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2%/timolol 0.5% combination (COSOPT) versus 0.005% (XALATAN) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:42-48 Fechtner RD, Airaksinen PJ, Getson AJ, Lines CR, Adamsons IA, COSOPT versus XALATAN Study Groups.
3. Twenty four hour Diurnal Curve Comparison of Commercially Available Latanoprost 0.005% versus the Timolol and Dorzolamide Fixed Combination. Konstans AG et al: Ophthalmology 2003; 110:1357-1360.
4. A 3-month randomized controlled trial of bimatoprost (LUMIGAN) versus combined timolol and dorzolamide (Cosopt) in patients with glaucoma or ocular hypertension. Coleman AL, Lerner F, Bernstein P, Whitcup SM., Jules Stein Eye Institute, UCLA, Los Angeles, California 90095, USA. Ophthalmology 2005, Feb; 112(2): 357-358
5. Diurnal Variation of intraocular pressure in healthy, suspected and glaucomatous eyes Sampaolesi, R., Calixto, N., Carvalho, C.A and Recca, R. Mod. Probl. Obhtal., vol. 6, pp 1-23 (Karger 1968)
6. Grandes fluctuaciones de la PIO son un factor de riesgo independiente en pacientes con glaucoma. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S and Lindenmuth K. Journal of Glaucoma 2000, 9: 134-142

SL-OCT de Heidelberg Engineering en la República Argentina.