



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Óptica y Optometría

Calidad de los ensayos clínicos sobre el Glaucoma Crónico

Trabajo Fin de Grado

Ana R. Pérez Cáceres



GRADO EN OPTICA Y OPTOMETRIA

ÁREA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



TRABAJO FIN DE GRADO

**CALIDAD DE LOS ENSAYOS CLINICOS SOBRE EL GLAUCOMA
CRONICO**

(Revisión Bibliográfica)

Ana R. Pérez Cáceres

Sevilla, 8 de Julio de 2016

Tutor: Juan Ramón Lacalle Remigio



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

APG: análogos de prostaglandinas

BAK: cloruro de benzalconio

CFBB: combinación fija brinzolamida 1% / brimonidina 0, 2%

BIM: bimatoprost

Brinz + BORDE: brinzolamida 1% más brimonidina 0, 2%

CFBT: combinación fija brimonidina / timolol

CFDT: combinación fija de dorzolamida/timolol

ECC: espesor corneal central

CF: combinación fija

FRC: factor de resistencia corneal

GCAA: glaucoma crónico de ángulo abierto

GCS: glaucoma crónico simple

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto

HC: histéresis corneal

HTA: hipertensión arterial

LBN: bunod latanoprostene

CFLT: combinación fija de latanoprost-timolol

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

SC: sin conservantes

PIO: presión intraocular

Calidad de los ensayos clínicos sobre el glaucoma crónico



PPD: presión de perfusión diastólica

PPS: presión de perfusion sistólica

TRAV: Travoprost

TTO: tratamiento



RESUMEN

Introducción: El glaucoma crónico es el glaucoma más frecuente que se encuentra en la población, se caracteriza por una tensión ocular alta ya que se inicia por lo general con el aumento de la presión interna del ojo debido a un fallo de drenaje del humor acuoso, este aumento causa un daño directo en las fibras del nervio óptico. Según la OMS es una de las principales causas de discapacidad visual en el mundo.

Por todo esto, es de suma importancia el empleo de un tratamiento eficaz y seguro. Para ello se ha llevado a cabo en esta revisión un análisis de diferentes ensayos clínicos sobre tratamientos del glaucoma, su eficacia y sus efectos en el paciente.

Objetivos: Identificar exhaustivamente los ensayos clínicos publicados sobre el tratamiento del GCAA, y revisar sistemáticamente los tratamientos evaluados en cuanto a las variables estudiadas.

Metodología Tras establecer los criterios para incluir y excluir los estudios, diseñé una estrategia de búsqueda estructurada para identificar exhaustivamente los artículos que publicaban resultados sobre ensayos clínicos. La búsqueda se hizo en la base de datos Pubmed, complementada con Google. De las referencias recuperadas, excludí en primer lugar aquellas cuyo título o el contenido del resumen no correspondían a la revisión. De las restantes hice una lectura del texto completo, seleccionando finalmente las que se incluyen en la revisión.

Resultados: Todos los artículos revisados comparan tratamientos para analizar el efecto sobre la PIO, el espesor corneal central y la eficacia de los TTOs para la seguridad y tolerabilidad del paciente con GCAA. Los tratamientos analizados son la mayoría análogos de prostaglandinas, además de combinaciones fijas como Briomidina/Timolol o Dorzolamina/Timolol, Beta bloqueantes, comparaciones de estos mismos TTOs con o sin BAK y un ensayo sobre el efecto en el GCAA del extracto de azafrán. De los 215 ensayos clínicos encontrados, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión finalmente fueron revisados 21.

Discusión y conclusiones: De todos los ensayos clínicos realizados sobre el tema a tratar en los últimos 5 años, podemos destacar la importancia de los análogos de prostaglandinas, de las diferentes combinaciones fijas, con y sin conservantes y cómo influyen todos estos fármacos sobre la PIO en el tratamiento del GCAA.

Calidad de los ensayos clínicos sobre el glaucoma crónico



Palabras claves: glaucoma, presión intraocular, tratamientos, análogos de prostaglandinas, conservantes.



INDICE

1. INTRODUCCION	7
1.1 Glaucoma.....	7
1.1.1 Qué causa el glaucoma.....	7
1.1.2 Glaucoma crónico simple o de ángulo abierto.....	8
1.1.3 Epidemiología del glaucoma	9
1.1.4 Tipos de tratamiento.....	10
1.1.5 Diagnóstico del glaucoma.....	11
1.2 ¿Qué es un ensayo clínico?	11
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
3.1 Criterios de inclusión y exclusión	13
3.2 Estrategia de búsqueda	13
4. RESULTADOS	14
4.1 Búsqueda de estudios.....	14
4.2 Diagrama de flujos	15
3.3 Resumen de los resultados	15
5. DISCUSIÓN	23
6. CONCLUSIONES	26
7. BIBLIOGRAFÍA.....	27



1. INTRODUCCION

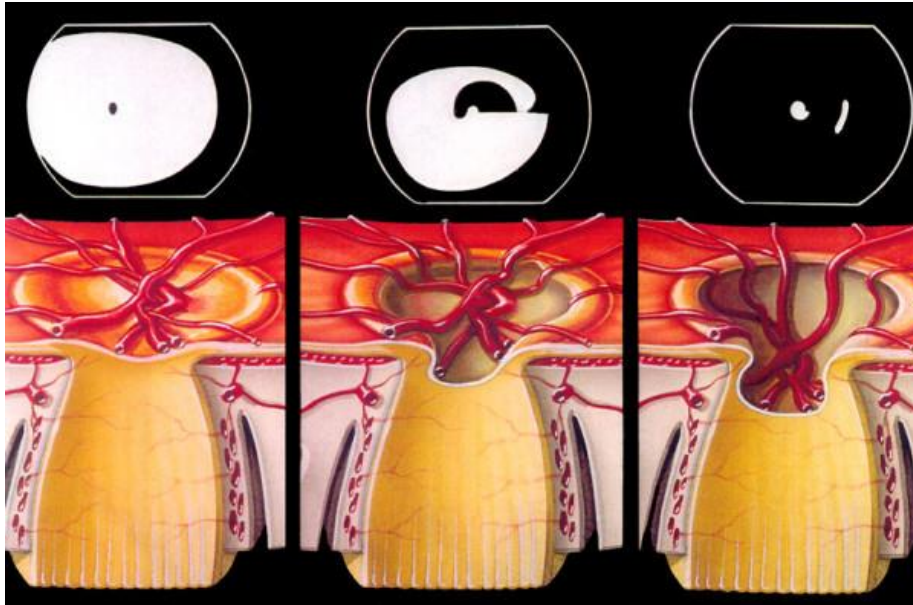
1.1 Glaucoma

El Glaucoma se conoce como la enfermedad de la tensión ocular alta ya que se inicia por lo general con el aumento de la presión interna del ojo. Este aumento causa un daño directo en las fibras del nervio óptico, el cual es el responsable de llevar la visión al cerebro para así poder ver. El aumento de presión intraocular hace que dejen de funcionar de manera irreversible fibras nerviosas, y lo hace de fuera hacia dentro. La persona no nota nada, pues al principio solo va perdiendo campo visual hasta que la pérdida de fibras es tal que afecta a la capacidad de ver, con una disminución irreversible de la visión. (Grupo Innova Ocular, 2014)

1.1.1 Qué causa el glaucoma

Por el interior del ojo circula un líquido transparente que se encarga de la nutrición de las estructuras intraoculares, entre otras funciones. Este fluido llamado humor acuoso, es mantenido por un sistema de producción y evacuación que debe estar equilibrado para poder mantener niveles de presión intraocular dentro de cifras normales, lo que permite que el ojo tenga cierta consistencia.

Si el ojo empieza a producir mucho líquido, o bien tiene dificultad en el desagüe, la presión intraocular aumenta. Como el ojo es una estructura rígida, ese aumento de la tensión se transmite al punto más débil que es el nervio óptico empezando a dañarlo. (Grupo Innova Ocular, 2014)



(Ilustración 1). Daño progresivo en el nervio óptico y cómo repercute en el campo de visión (Grupo Innova Ocular, 2014)

El daño al principio afecta a la visión periférica, es decir la de los lados o el mirar de “rejo”, por lo que sólo se detecta mediante una prueba llamada campimetría. Si el daño persiste irán desapareciendo más fibras nerviosas y perderá más campo visual, hasta que llegue al centro de la visión de manera irreversible. Es por eso que se le conoce como “la ceguera silenciosa”.



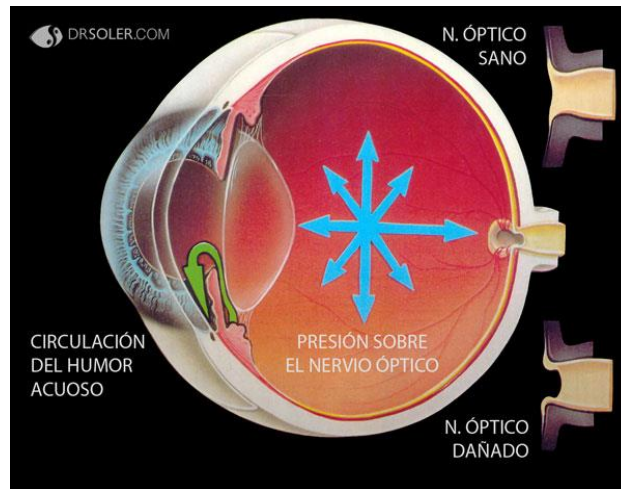
(Ilustración 2). Vemos cómo se ve la pérdida del campo visual (Grupo Innova Ocular, 2014)

1.1.2 Glaucoma crónico simple o de ángulo abierto

El **glaucoma crónico** es el glaucoma más frecuente pues supone casi el 80% de los que se diagnostican. Suele aparecer después de los 40 años, aunque no es infrecuente verlos por debajo de esa edad. Suele afectar a los dos ojos por igual y como casi no produce manifestaciones claras, su diagnóstico muchas veces es casual, dentro de una revisión ordinaria.



En el **glaucoma crónico simple** (GCS), aunque las estructuras oculares son aparentemente normales, se produce el deterioro progresivo del sistema de drenaje del humor acuoso el cual se remansa en el interior del ojo produciendo el aumento de la presión intraocular el cual a su vez provoca el daño sobre el nervio óptico. (Grupo Innova Ocular, 2014)



(Ilustración 3). El nervio óptico queda dañado por la presión. Imagen: Internet – Stephen F. Gordon

El GCS puede también producirse por otras causas no vinculadas a la herencia ni a la genética como son los traumatismos, las inflamaciones oculares y las cirugías oftálmicas. Son los llamados **Glaucomas Secundarios**.(Grupo Innova Ocular, 2014)

1.1.3 Epidemiología del glaucoma

A finales del pasado siglo, más de 60 millones de personas fueron afectadas por glaucoma en todo el mundo y cerca de 10 % quedaron ciegas bilaterales. En pleno siglo XXI se ha estimado que alrededor de 180 millones de individuos padecen graves limitaciones visuales en el planeta, 90 % de ellos pertenecientes a sociedades en vías de desarrollo. (“Ferrer Guerra y cols., 2012)(Eguía Martínez y cols., 2009).

La importancia de esta afección como problema sanitario radica en 2 hechos: por un lado, su frecuencia, puesto que afecta aproximadamente a 2 % de la población mayor de 40 años, así como su prevalencia, la cual se eleva con la edad; y por otro, el glaucoma primario de ángulo abierto, el más frecuente, suele progresar de forma asintomática hacia estadios terminales y tiende a conducir a la ceguera cuando el paciente no es tratado de forma adecuada y oportuna. Su diagnóstico en



estados avanzados puede ser establecido fácilmente por el oftalmólogo general, pero no así en las fases iniciales, que es cuando suelen presentarse las verdaderas dificultades para su detección. (Díaz, 2012).

Entre las principales causas de discapacidad visual en el mundo, incluyendo la ceguera y baja visión, el glaucoma es responsable del 2% de los casos. Y representa la tercera causa, detrás de los errores refractivos no corregidos (43%), y las cataratas no operadas (33 %). (OMS, 2014)

Se atribuye la producción de amaurosis a la catarata (47,8 %), el glaucoma (12,3 %), seguido por la degeneración macular asociada a la edad (8,7 %), opacidades corneales (5,1 %), retinopatía diabética (4,8 %), invidencia en la infancia (3,9 %), tracoma (3,6 %) y otros (13 %). (OMS, 2005)

El glaucoma tiene un impacto apreciable sobre la salud de la población mundial. Las previsiones indican que en 2020, aproximadamente 79 millones de personas padecerán este problema. (Peace y cols., 2015)

Asimismo, el glaucoma ocasiona grandes costos socioeconómicos, porque necesita un tratamiento de por vida y reduce el trabajo productivo de las personas que lo padecen. El pronóstico de la afección es bueno cuando se reconoce en sus etapas iniciales, pero lograrlo resulta bastante difícil., No todas las personas con presión intraocular alta (hipertensas oculares) presentarán esa oftalmopatía; en cambio, otras con tensiones intraoculares normales sí la padecerán. (Díaz, 2012)

1.1.4 Tipos de tratamiento

En cuanto a las diferentes formas de tratar el glaucoma, se encuentran hoy día, dependiendo del tipo específico de glaucoma, su gravedad y respuesta al tratamiento:

- Gotas medicinales, análogos de prostaglandinas son la forma más común para tratar el glaucoma. Estos medicamentos reducen la presión del ojo de dos maneras: 1. disminuyendo la producción de humor acuoso; o 2. mejorando el flujo a través del ángulo de drenaje.

O cirugías tales como:

- **Trabeculoplastia** con láser se usa a menudo para tratar el glaucoma de ángulo abierto. Un rayo láser hace quemaduras pequeñas, espaciadas uniformemente en la red trabecular. El



láser no crea nuevos agujeros de drenaje, sino estimula el drenaje para que funcione más eficientemente.

- **Iridotomía** con láser se recomienda para el tratamiento de las personas con glaucoma de ángulo cerrado y para quienes tienen un ángulo de drenaje muy estrecho. Durante ésta cirugía, un láser crea un pequeño agujero del tamaño de la cabeza de un alfiler a través de la parte superior del iris para mejorar el flujo del humor acuoso hacia el ángulo de drenaje.
- **Trabeculectomía**, pequeña tapa o solapa es hecha en la esclerótica. Una ampolla de filtración, o depósito, es creada debajo de la conjuntiva. El humor acuoso puede drenar de nuevo a través de la solapa hecha en la esclerótica y acumularse en la ampolla, donde el líquido es absorbido por los vasos sanguíneos alrededor de los ojos.
- **Cirugía de derivación acuosa**. Si la trabeculectomía no se puede ser realizada, la cirugía de derivación acuosa es muy efectiva para reducir la presión ocular. (American Academy of Ophthalmology, 2014)

1.1.5 Diagnóstico del glaucoma

Para estimar actualmente la prevalencia e incidencia del glaucoma, no existe una prueba de identificación con la fiabilidad y eficacia requerida para diagnosticar esta enfermedad, que además sea barata, fácil de aplicar masivamente en el terreno y cómoda de interpretar para quien examina.

El glaucoma, como proceso crónico, debe confirmarse precozmente para evitar los daños irreversibles que se producen cuando ha evolucionado hacia fases avanzadas. Por tanto, en esa dirección deben encaminarse todos los esfuerzos. (American Academy of Ophthalmology, 2014)

1.2 ¿Qué es un ensayo clínico?

El ensayo clínico es un diseño de investigación, realizada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, efectos farmacodinámicos, o su seguridad y eficacia. El ensayo clínico consiste en un estudio experimental y prospectivo, donde el investigador provoca y controla las variables. Los sujetos (pacientes en la mayoría de los ensayos) se asignan de forma aleatoria a las distintas intervenciones comparadas. Constituye la mejor prueba científica para



apoyar la eficacia de las intervenciones terapéuticas, dado que es el tipo de estudio epidemiológico con menos riesgo de errores sistemáticos o sesgos.

El elemento esencial del ensayo es la existencia de un grupo de comparación o grupo de control, que permite probar si la nueva intervención (por ejemplo un nuevo fármaco) es mejor o no que las ya existentes o que no interviene (placebo). La aleatorización o asignación al azar es una característica capital de estos estudios, porque asegura que los grupos de personas que se tratan tienen unas características que los hace comparables. Las autoridades sanitarias, en el proceso de autorización de nuevos tratamientos, se apoyan casi exclusivamente en los resultados de los ensayos clínicos.

De ahí su importancia, y el interés en conocer la calidad y cantidad de ensayos clínicos disponibles. Su número y lo adecuado del diseño de estos estudios nos van a informar sobre las evidencias disponibles en relación con un tratamiento

Los ensayos clínicos surgen como la respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes. (Sociedad Española de Farmacología Clínica, n.d.)

2. OBJETIVOS

Identificar exhaustivamente los ensayos clínicos publicados sobre el tratamiento del GCAA, y revisar sistemáticamente los tratamientos evaluados en cuanto a las variables estudiadas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo sigue la metodología de las revisiones sistemáticas (Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en www.cochrane-handbook.org). Para ello, he definido en primer lugar el problema de salud a estudiar. Y a continuación he establecido los criterios de inclusión y exclusión. Procedo a realizar una búsqueda en la base de datos electrónica internacional Pubmed.



3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta para la elaboración de la revisión, han sido los siguientes:

- Problema de salud: Glaucoma Crónico.
- Tipo de diseño: ensayos clínicos.
- Tipo de intervención: tratamiento farmacológico.
- Sujetos de estudio: en seres humanos.
- Período de búsqueda: publicaciones desde 01/01/2011 hasta 01/01/2016.
- Idiomas de la publicación: castellano e inglés.

Los criterios de exclusión tenidos en cuenta para la elaboración de la revisión, han sido los siguientes:

- Estudios comparativos pero no aleatorizados, estudios observacionales, estudios económicos, editoriales, cartas al editor.
- Artículos con anterioridad a 1/01/2011.
- Artículos con un idioma distinto del inglés y castellano.
- Artículos que no se puedan descargar completos.
- Ensayos clínicos llevados a cabo en animales.
- Tipo de intervención: tratamientos quirúrgicos o no farmacológicos.
- Artículos que no traten sobre el GCAA.

3.2 Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica iba destinada a recopilar ensayos clínicos sobre los diferentes tratamientos en el glaucoma crónico de ángulo abierto. Por ello, para el desarrollo de la búsqueda se empleó la siguiente palabra clave “glaucoma”.

La selección de artículos fue llevada a cabo en 3 fases. En la primera fase se buscaron aquellos artículos que se correspondían con la estrategia de búsqueda elegida. La estrategia de búsqueda se hizo en Medline, a través de la web PubMed.

- Pubmed; "Clinical Queries", "glaucoma", "Category: therapy", "Scope: Narrow"



En la segunda fase, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, por último, para finalizar la búsqueda, se procedió a la lectura de título y resumen.

El total de los artículos incluidos en la revisión fueron referenciados con la ayuda del programa Mendeley y recogidos en una hoja de cálculo Excel.

4. RESULTADOS

4.1 Búsqueda de estudios

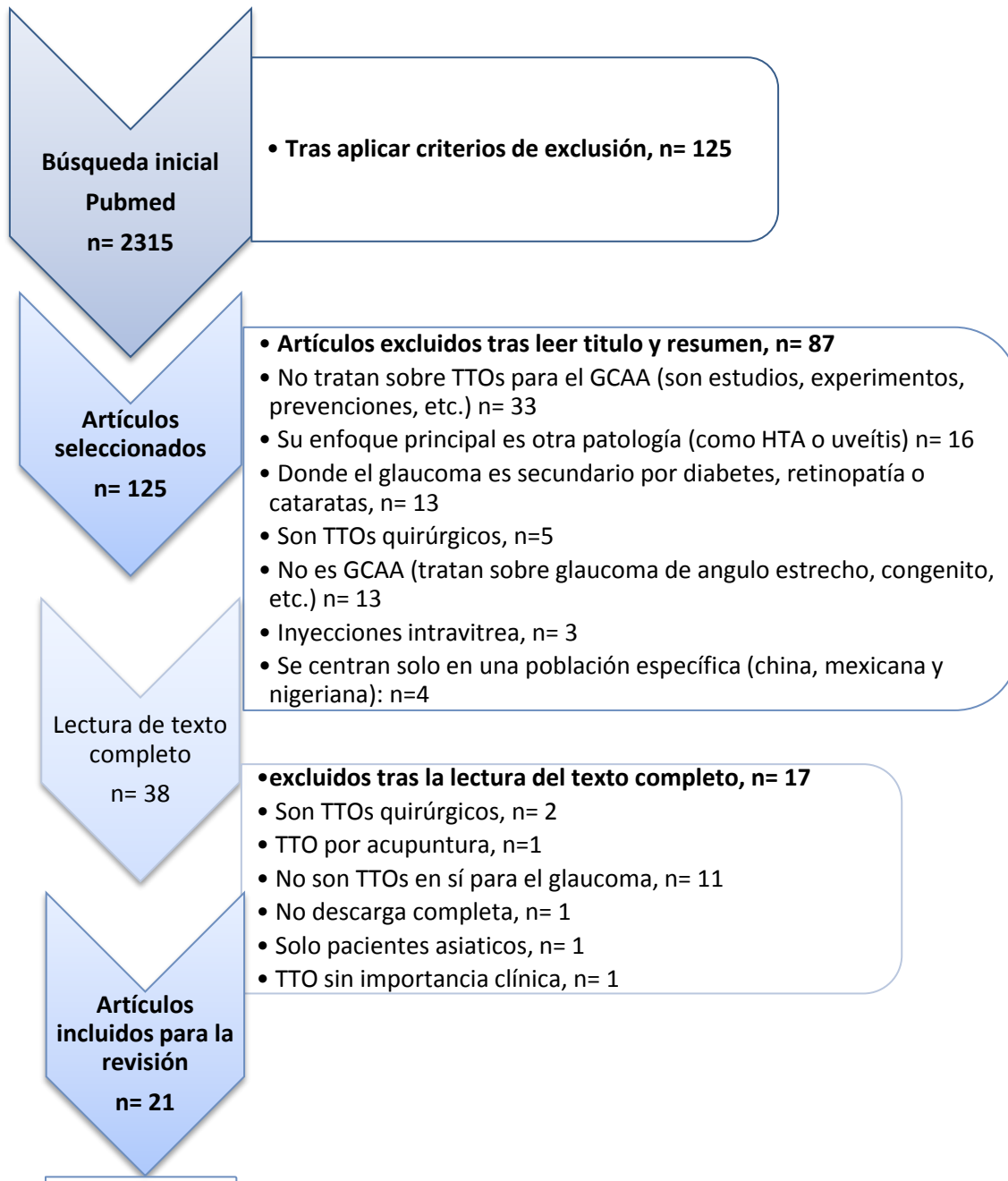
Tras esta búsqueda, el número total de artículos encontrados fue de 2315.

En una segunda fase tras aplicarse los criterios de inclusión y exclusión, seleccioné 125 artículos.

Y en una tercera fase, tras la lectura del título y del resumen seleccioné aquellos que estaban relacionados con la materia que nos ocupa, 38.

Tras leer el texto completo de estos 38 artículos, finalmente incluí 21 artículos para realizar la revisión.

4.2 Diagrama de flujos



3.3 Resumen de los resultados



IDENTIFICACION DEL ENSAYO	COMPARACIONES DE TRATAMIENTOS	NÚM DE PACIENTES	PRINCIPALES RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Bafa y cols., 2011	<p>ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS (latanoprost, travoprost y bimatoprost) VS BETA BLOQUEANTES (control) Para evaluar el efecto de los análogos de las prostaglandinas en el espesor corneal central (ECC) de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico (GCAA).</p>	<p>108 (análogos de prostaglandinas) + 21 (beta bloqueantes) TOTAL= 129 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La medición de la PIO se ve afectada por la forma y el grosor de la cornea. • La aplicación de los análogos de prostaglandina podrían afectar el ECC cambiando el volumen de la córnea. Este estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa del aumento del ECC después de 2 años del tratamiento con análogos de prostaglandina que era similar para latanopros y bimatoprost. • El cambio del ECC no fue significativo en los ojos tratados con beta bloqueantes ni en los tratados con travoprost. 	<p>Un ligero pero significativo incremento en el ECC se registró en los grupos de bimatoprost y latanoprost. El efecto de los análogos de prostaglandina sobre el espesor de la cornea y su potencial impacto en la medición de la PIO debe ser considerado cuidadosamente en el ámbito clínico.</p>
Kitazawa y cols., 2011	<p>TRAVOPROST/TIMOLOL CON BAK VS TRAVOPROST/TIMOLOL LIBRE DE BAK Comparar la seguridad y PIO bajo la eficacia de TRA/TIM-BAK libre, con TRA / TIM en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.</p>	<p>195 (TRA / TIM BAK-libre) + 193 (TRA / TIM) TOTAL= 388 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ambos tratamientos produjeron proporciones comparables de lograr una PIO por debajo de 18 mmHg. • En este estudio, se estima que el 67,4% de los sujetos alcanzó la PIO por debajo de 18 mmHg o una reducción de la PIO de 30% o más, en el grupo de TRA / TIM BAK-libre, y 70,3% en el grupo TRA / TIM. • No hay problemas de seguridad. • Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron hiperemia (ocular y la conjuntiva) 11,8% de los sujetos en el grupo libre de BAK TRA / TIM, y el 13,0% de los sujetos en el grupo TRA / TIM. 	<p>El estudio actual demuestran que BAK puede no ser esencial para la biodisponibilidad ocular de un agente reductor de la PIO en el mantenimiento de su eficacia. En general, tanto las formulaciones BAK-libres y las que contienen BAK fueron bien toleradas.</p>
Konstas y cols., 2011	<p>DORZOLAMIDA/TIMOLOL VS BRIMONIDINA/TIMOLOL El objetivo de este estudio es comparar la eficacia en 24 horas de la combinación fija de dorzolamida/timolol (DTFC) y la combinación fija brimonidina / timolol (BTFC) en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).</p>	<p>30 (dorzolamida/timolol) + 30 (brimonidina/timolol) TOTAL= 60 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La PIO media de 24 horas se redujo significativamente con ambas combinaciones fijas en comparación con la PIO diurna tratada con timolol • Cuando las dos combinaciones fijas se compararon directamente, DTFC demostró un nivel medio del PIO durante 24 horas más baja en comparación con BTFC. • No hubo estadísticamente cambio significativo en la PIO en tratamiento con brimonidina en comparación con el valor inicial de la PIO sin tratamiento durante el periodo nocturno, pero había una significativa disminución de la PIO durante el periodo diurno. • Tanto DTFC y BTFC fueron generalmente bien tolerados por los pacientes del estudio. • Los efectos secundarios oculares fueron leves y similares para ambas combinaciones fijas, a excepción de una mayor hiperemia con BTFC, y una mayor sabor punzante y amargo con DTFC. • Nuestros resultados demostraron una diferencia significativa entre DTFC y BTFC (0.7mmHg a lo largo de un periodo de 24 h). 	<p>Ambas combinaciones fijas reducen significativamente la PIO en 24 horas en el GPAA. DTFC proporciona una eficacia significativamente mayor en 24 horas.</p>

IDENTIFICACION DEL ENSAYO	COMPARACIONES DE TRATAMIENTOS	NÚM DE PACIENTES	PRINCIPALES RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Eveleth, Starita, y Tressler, 2012	<p>COMPARACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES 50 mg / ml, 75 mg / ml, 100 mg / ml y 125 mg / ml DE LATANOPROST Se compara los efectos de disminución de la PIO de las tres concentraciones más altas de latanoprost con la concentración disponible comercialmente de 0,005% (50 mg / ml) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular.</p>	69 (50 mg / ml) + 66 (75 mg / ml) + 71 (100 mg / ml) + 68 (125 mg / ml) TOTAL= 274 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> Se observaron disminuciones sólidas desde el inicio en la PIO en todos los grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre las concentraciones comercializados de latanoprost (50 g / ml) y cualquiera de las concentraciones más altas (75, 100, y 125 mg / ml). Todas las concentraciones de latanoprost fueron bien toleradas. El evento adverso más frecuente en todos los grupos de tratamiento fue hiperemia conjuntival, que era algo más frecuentes en el grupo de latanoprost 100 mg / ml que en los otros grupos de dosis. Tanto reducción de la PIO e hiperemia parecen no estar relacionados con la dosis en todo el intervalo ensayado. 	Se observaron reducciones de la PIO en todos los grupos de tratamiento, sin diferencias clínicamente relevantes o estadísticamente significativas detectados que favorezcan a ninguna de las concentraciones más altas de latanoprost en comparación con latanoprost 50 mg / ml . Todas las dosis de latanoprost fueron bien tolerados.
Garway-heath y cols., 2012	<p>LATANOPROST VS PLACEBO Se evaluó la preservación de la visión en los pacientes tratados con latanoprost en comparación con los que recibieron placebo.</p>	231 (latanoprost) + 230 (controles) TOTAL= 461 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> El efecto beneficioso de cambiar de conservantes al tratamiento prostaglandina sin conservantes ha sido explorado por un estudio reciente que demostró, durante un período de 1 año, un aumento de las células epiteliales, una reducción de la activación de queratocitos, una reducción de las formaciones de tortuosidades del nervio. A pesar de estas premisas, el presente estudio parece indicar que estos hallazgos pueden no ser clínicamente relevantes para los pacientes recién diagnosticados con glaucoma, sin enfermedad de la superficie ocular, que recibieron dosis bajas de BAK (es decir, monoterapia) por un corto período de tiempo. La reducción de presión intraocular en comparación con el valor inicial fue de 3 · 8 mm Hg en el grupo de latanoprost y 0 · 9 mm Hg en el grupo de placebo 18 eventos adversos graves, ninguno atribuible al fármaco del estudio. 	La preservación de campo visual fue significativamente mayor en el grupo de latanoprost que en el grupo placebo. (La investigación por este dispositivo también es muy pequeño y puede no ser representativa de toda la córnea).
Aihara y cols., 2013	<p>TRAVOPROST-SOFZIA VS LANTANOPROST-BAK Evalúa el efecto que ejerce sobre la superficie ocular travoprost conservado con SofZia en comparación con latanoprost conservado con cloruro de benzalconio (BAK)</p>	109 (LANT-BAK) + 106 (TRAV-SofZia) TOTAL= 215 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> Se encontró que la frecuencia de epitelopatía queratoconjuntival se redujo significativamente en el grupo TRAV-SofZia en comparación con el grupo LANT-BAK, sin cambios clínicamente relevantes en la hiperemia y la PIO. Además de la reducción significativa de la queratopatía punteada superficial en el grupo TRAV-SofZia. <p>Los resultados sugieren la ventaja clínica del sistema SofZia sobre el sistema BAK como un sistema de conservante oftálmico.</p> <p>En el presente estudio, la PIO en el grupo TRAV-SofZia no mostró ninguna diferencia significativa con respecto al grupo de LANT-BAK.</p>	En conclusión, el estudio comparativo aleatorizado actual demostró que el travoprost conservada SofZia tiene efectos más beneficiosos sobre la superficie ocular, especialmente para los ojos con queratopatía punteada superficial, sin ningún efecto clínicamente relevante en la reducción de la PIO.



IDENTIFICACION DEL ENSAYO	COMPARACIONES DE TRATAMIENTOS	NÚM DE PACIENTES	PRINCIPALES RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>Russ y cols., 2013</p>	<p>COMBINACIONES FIJAS DE ANALOGOS DE PROSTAGLANDINAS Para comparar los cambios en la superficie ocular inducidos mediante el tratamiento del glaucoma en pacientes que utilizan combinaciones fijas de análogos de prostaglandina (travoprost, bimatoprost y latanoprost) con 0,5% de timolol maleato.</p>	<p>11 pacientes por grupo (travoprost, bimatoprost y latanoprost) TOTAL= 33 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los tres medicamentos produjo una reducción estadísticamente significativa de la PIO, sin diferencia entre ellos. • En el presente estudio, la función de la conjuntiva y la estabilidad de la película lagrimal eran peores después del tratamiento, lo que indica un deterioro de la superficie ocular. • Se observó que los tres fármacos inducen una reacción inflamatoria subclínica. • La función de la conjuntiva y la estabilidad de la película lagrimal eran peores después del tratamiento, lo que indica un deterioro de la superficie ocular. • En resumen, este estudio demostró que había cambios significativos en la superficie ocular después de la exposición a combinaciones fijas por un período corto (tres meses). 	<p>Todas las combinaciones fijas indujeron una reducción significativa de la presión intraocular, y el grupo travoprost / timolol mostro una mayor expresión de los marcadores inflamatorios HLA-DR y la interleuquina-6. Los tres medicamentos probados dieron lugar a un cierto grado de deterioro de la superficie ocular después de tres meses de tratamiento del glaucoma.</p>
<p>Dove Press Journal, 2013</p>	<p>ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS (LATANOPROST, TIMOLOL) Para evaluar el efecto de los análogos de la prostaglandina (APG) en las propiedades biomecánicas (histéresis corneal [HC], factor de resistencia corneal [FRC]) y el espesor corneal central (ECC) de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto.</p>	<p>66 (latanoprost) + 42 (latanoprost y timolol) TOTAL= 108 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parece que bajo el tratamiento local de analogos de prostaglandina disminuyeron los valores de PIO y HC y ECC aumentó significativamente, mientras que el FRC no lo hizo. • Se cree que el FRC es también una herramienta útil para predecir la progresión de glaucoma y puede correlacionarse con ECC. En nuestro estudio, en ambos grupos de FRC no ha cambiado significativamente, y se mantuvo en el rango promedio de 0,050 a 0,150 para el grupo latanoprost y 0 a 0,150 para el grupo de latanoprost y timolol en todos los puntos de tiempo del estudio. • Los resultados sugieren que el efecto del tratamiento de APG en ECC y HC y su potencial impacto en la medición de la PIO debe considerarse cuidadosamente en el tratamiento de toma de decisiones, especialmente cuando se administran durante un período prolongado de tiempo. 	<p>Los cambios de ECC y HC bajo tratamiento APG en la práctica clínica pueden influir en las mediciones de la PIO y seguimiento de los pacientes de manera significativa.</p>
<p>Sachin R Joshi, Pramod B Akat, Jaiprakash B Ramanand, 2013</p>	<p>FC BRIMONIDINA-TIMOLOL VS BRIMONIDINA Y TIMOLOL Comparar la eficacia y seguridad de la combinación fija de brimonidina y timolol con los componentes individuales utilizados como monoterapia en pacientes de glaucoma primario de ángulo abierto.</p>	<p>30 (brimonidina) + 30 (timolol) + 30 (FC brimonidina-timolol) TOTAL= 90 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En el presente estudio, hemos observado que la brimonidina, y la combinación fija de brimonidina-timolol son agentes eficaces en la reducción de la presión intraocular durante todo el período de estudio • Cuando eficacia de la combinación fija de brimonidina-timolol se comparó con los fármacos individuales utilizados, encontramos que la combinación fija de brimonidina-timolol fue más eficaz en la reducción de la PIO en comparación con los fármacos utilizados individualmente • Ningún efecto adverso grave que requiere la parada de la terapia en los pacientes que reciben la combinación fija de brimonidina-timolol. No hubo un efecto significativo de la combinación fija de brimonidina-timolol, brimonidina, y timolol sobre la presión arterial sistólica media y la media de la presión arterial diastólica, pero la frecuencia cardíaca media se redujo significativamente más con la combinación de brimonidina-timolol 	<p>Basándose en los resultados del estudio, se puede concluir que la combinación fija de brimonidina-timolol es más eficaz para reducir la PIO y segura en comparación con los agentes individuales usados para el tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto.</p>

IDENTIFICACION DEL ENSAYO	COMPARACIONES DE TRATAMIENTOS	NÚM DE PACIENTES	PRINCIPALES RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Day y cols., 2013	<p>BIMATOPROST 0,03% PF VS BIMATOPROST 0,033% Para evaluar la eficacia y seguridad de la solución oftálmica bimatoprost 0,03% sin conservantes (PF) frente a la solución oftálmica bimatoprost 0,03% para el glaucoma o hipertensión ocular.</p>	<p>302 (Bimatoprost sin conservantes) + 295 y (bimatoprost) TOTAL= 899 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ambos tratamientos fueron bien tolerados. Se informó de acontecimientos adversos para 40,5% de bimatoprost PF y 44,1% de los pacientes de bimatoprost. El más frecuente hiperemia conjuntival leve o moderada para la mayoría de los pacientes. • Seis pacientes (PF bimatoprost, n = 2 y bimatoprost, n = 4) informaron eventos adversos graves. • bimatoprost 0,03% PF demostró la no inferioridad y la equivalencia en la reducción de la PIO en comparación con bimatoprost 0,03%, sin diferencias significativas entre los grupos en la seguridad y la tolerabilidad. Así bimatoprost 0,03% PF proporciona una alternativa eficaz reductor de la PIO en los pacientes con sensibilidad a los conservantes. 	<p>El bimatoprost PF no es inferior y equivalente a bimatoprost en su capacidad para reducir reductor de la PIO con un perfil de seguridad similar al bimatoprost. Para los pacientes, la formulación de bimatoprost PF ofrece una alternativa de tratamiento bien tolerado y eficaz.</p>
Realini y cols., 2013	<p>COMBINACION FIJA BRINZOLAMIDA/BRIMONIDINA VS BRINZOLAMIDA Y BRIMONIDINA Para describir los datos de eficacia y seguridad de dos estudios que comparan brinzolamida 1% / brimonidina 0,2% combinación fija (BBFC) con sus componentes; brinzolamida y brimonidina, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.</p>	<p>437 (BBFC) + 458 (brinzolamida) + 455 (brimonidina) TOTAL= 1350 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BBFC tiene actividad reductor de la PIO significativamente superior en comparación con cualquiera de brinzolamida 1% o brimonidina 0,2%. <ul style="list-style-type: none"> • Proporciona una perfil de seguridad coherente con la de sus componentes individuales. 	<p>En pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, BBFC tuvo una actividad para reducir la PIO significativamente superior en comparación con brinzolamida o brimonidina solo y un perfil de seguridad consistente.</p>
Dubiner y Hubatsch,, 2014	<p>TRAVOPROST 0,004% VS BIMATOPROST 0,01% Se compara la eficacia y seguridad de travoprost 0,004% (TRAV) sin BAK y bimatoprost 0,01% (BIM) con BAK al final del día en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. (Para pacientes que requieren una terapia de prostaglandina diferente debido a problemas de tolerabilidad).</p>	<p>41 (Travoprost) + 40 (Bimatoprost) Un ojo por paciente TOTAL= 81 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La media de la PIO después de 6 semanas de tratamiento con TRAV fue similar a la observada con BIM, lo que indica que TRAV no es inferior a BIM para la reducción de la PIO. • Después de 6 semanas de tratamiento, la incidencia de leve hiperemia fue mayor para los pacientes que recibieron BIM (39%) en comparación con los que recibieron TRAV (31%). • la incidencia de hiperemia moderada fue mayor con BIM (2%) que con TRAV (0%). • Dada las PIO similares, la eficacia y la gravedad reducida de hiperemia con TRAV, en comparación con BIM, los pacientes pueden beneficiarse del uso de una formula libre de BAK (TRAV). • El cumplimiento del tratamiento no fue evaluado en este estudio. 	<p>La eficacia de la reducción de PIO con TRAV no fue inferior a la de BIM, ambos tratamientos reducen la PIO en aproximadamente un 25% (6 mmHg) a última hora del día. Ambos tratamientos fueron bien tolerados, aunque una mayor incidencia de hiperemia leve y moderada fue observado con BIM.</p>



Calidad de los ensayos clínicos sobre el glaucoma crónico

IDENTIFICACION DEL ENSAYO	COMPARACIONES DE TRATAMIENTOS	NÚM DE PACIENTES	PRINCIPALES RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Pfeiffer y cols., 2014	<p>TAFLUPROST 0,0015% VS TIMOLOL 0,5% 6 meses de estudio que comparan la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación fija sin conservante de Tafluprost 0,0015% y timolol 0,5% frente a cada uno de sus componentes individuales sin conservantes</p>	<p>189 timolol (FC= 95 y timolol 0,5% = 94) + 375 tafluprost (FC= 188 y tafluprost 0,0015% = 187) TOTAL=564 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La combinación fija sin conservantes de tafluprost y timolol proporcionó una reducción de la PIO sustancial y significativa en ambos estratos. La reducción de la PIO fue superior para ambos, tafluprost 0,0015% y timolol 0,5%, cuando se administra como monoterapia. • En general, los tratamientos del estudio eran seguros y bien tolerados. • La FC PF tafluprost / timolol fue bien tolerado y seguro, y se asocia con una baja prevalencia de hiperemia conjuntival. 	<p>En conclusión, nuestro estudio demuestra que la instilación por la mañana una vez al día de FC PF tafluprost 0,0015% / timolol 0,5% proporciona clínica y estadísticamente reducciones de la PIO significativas en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Las reducciones de la PIO son superiores a los obtenidos después de la administración de los componentes.</p>
Gandolfi, Lim, y Cristina, 2014	<p>BBFC VS BRINZ + BORDE El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de combinación fija brinzolamida 1% / brimonidina 0,2% (BBFC) frente a la administración concomitante de brinzolamida 1% más brimonidina 0,2% (Brinz + BORDE) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular</p>	<p>385 (BBFC) + 361 (BRINZ + BORDE) TOTAL= 746 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • la BBFC no fue inferior a Brinz + BORDE para reducir la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, y BBFC no se asoció con ningún riesgo de seguridad adicional en relación con los riesgos conocidos de los componentes individuales. • Las reacciones adversas a los medicamentos oculares más comunes fueron hiperemia, alteraciones visuales, reacciones alérgicas oculares y malestar ocular. Las reacciones adversas sistémicas más comunes son la disgeusia, sequedad de boca y fatiga / somnolencia. • BBFC reduce la carga del tratamiento en pacientes que requieren múltiples medicamentos para reducir la PIO. 	<p>La combinación fija de brinzolamida 1% / brimonidina 0,2% fue tan bien tolerada y eficaz como la terapia concomitante con sus componentes. Por lo tanto, BBFC puede ser una opción de tratamiento útil para pacientes que requieren una disminución efectiva de la PIO, para aquellos con respuesta inadecuada a la brinzolamida o monoterapia brimonidina, o para pacientes en los que están contraindicados los beta bloqueantes o análogos de prostaglandinas</p>
Hossein y cols., 2014	<p>EXTRACTO ACUOSO DE AZAFRAN VS PLACEBO (Ambos como complemento de timolol y dorzolamida) evaluamos el efecto del extracto de azafrán sobre la PIO en ojos con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).</p>	<p>17 (Azafran) + 17 (placebo) ojo por paciente TOTAL= 34 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El presente estudio mostró que el extracto de azafrán acuoso por vía oral tuvo un efecto hipotensor ocular en pacientes con GPAA tras recibir tratamiento junto con timolol y dorzolamida. • Este efecto se hizo evidente tres semanas después de la terapia y se acentuó a las cuatro semanas. • Ninguno de los pacientes experimentó efectos secundarios durante el estudio • La dosis ha demostrado ser eficaz en ensayos. Correspondió aproximadamente a 30 mg de azafrán, con lo cual, hay un amplio margen de seguridad (más de 5gr de azafrán posee efectos tóxicos) 	<p>El extracto acuoso de azafrán oral parece ejercer un efecto hipotensor ocular en el glaucoma primario de ángulo abierto. Este efecto se hizo evidente después de tres semanas de terapia</p>



Calidad de los ensayos clínicos sobre el glaucoma crónico

IDENTIFICACION DEL ENSAYO	COMPARACIONES DE TRATAMIENTOS	NÚM DE PACIENTES	PRINCIPALES RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Goldberg y cols., 2014	<p>BIMATOPROST/TIMOLOL SIN BAK VS BIMATOPROST/TIMOLOL</p> <p>Para comparar la eficacia y seguridad de una dosis única de la solución oftálmica bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% sin conservantes con la solución oftálmica de bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.</p>	<p>278 (bimatoprost / timolol sin conservantes) + 283 (bimatoprost / timolol)</p> <p>TOTAL= 561 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> Este estudio comparó una formulación sin conservantes de bimatoprost / timolol con la formulación estándar de BAK. <ul style="list-style-type: none"> Bimatoprost / timolol sin BAK demostró la no inferioridad y la equivalencia de disminución de la PIO en comparación con bimatoprost / timolol . Los eventos adversos oculares fueron similares entre los grupos de tratamiento, con hiperemia conjuntival, el más frecuente. La mayoría fueron leves o moderados en gravedad. No hubo diferencias significativas en la seguridad y la tolerancia entre las dos formulaciones. 	<p>Bimatoprost / timolol libre de BAK proporciona una alternativa eficaz para reducir la PIO al bimatoprost / timolol para los pacientes que no están suficientemente controlados en monoterapia y / o son sensibles a los conservantes. No hubo diferencias significativas en la seguridad y la tolerabilidad.</p>
Figus y cols., 2014	<p>BIM 0,03% VS BIM 0,001% Para evaluar la seguridad de dos formulaciones comercialmente disponibles de gotas para los ojos de bimatoprost: 0.03 y 0.01% de soluciones oftálmicas.</p>	<p>30 (bimatoprost 0,01%) + 30 (bimatoprost 0,03%)</p> <p>TOTAL=60 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> Los resultados de este ensayo indican que las gotas bimatoprost 0,01% parecen disminuir el malestar ocular con respecto a bimatoprost 0,03%. Kats et al han demostrado recientemente que el bimatoprost 0,01% es equivalente al bimatoprost 0,03% en la reducción de la PIO con una incidencia menor de efectos secundarios asociados tales como hiperemia conjuntival. La suma de prurito, escozor / ardor, visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de sequedad ocular y sensación de cuerpo extraño) disminuyó significativamente en el bimatoprost grupo de 0,01%. Aumento significativo en la densidad de células caliciformes en el bimatoprost grupo de 0,01%. 	<p>En conclusión, se sugiere que la concentración de BAK parece ser menos influyente que la concentración de fármaco activo en la tolerabilidad de la terapia crónica con colirio de bimatoprost. El desarrollo de una formulación alternativa con una mayor concentración de BAK y menor de fármaco activo puede llegar a ser beneficioso también para los pacientes que tienen la superficie ocular concomitante y para las personas con sensibilidad a este medicamento.</p>
Peace y cols., 2015	<p>TRAVOPROST 0,003% VS TRAVOPROST 0,004%</p> <p>Para demostrar la equivalencia de travoprost 0,003% (policuaternio-1) con travoprost 0,004% (cloruro de benzalconio) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.</p>	<p>432 (Travoprost 0,003%) + 408 (Travoprost 0,004%) - Un ojo por paciente</p> <p>TOTAL = 840 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ambas formulaciones produjeron reducciones de la PIO similares a lo largo de los 3 meses de tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> La hiperemia relacionada con el tratamiento fue observado en el 12% de los pacientes que recibieron travoprost 0,003% y en el 15% de los que recibieron travoprost 0,004% Con ambos ttos, la máxima eficacia de reducción de la PIO se logró después de 2 semanas de tratamiento y se ha mantenido a lo largo de los 3 meses. No hubo graves efectos adversos. El 90% de los casos observados de hiperemia se clasificaron como leves, y no significativos. La mayor incidencia de hiperemia fue observado en los pacientes que recibieron travoprost 0,004% en comparación con los que recibieron travoprost 0,003% (9% vs 6%). 	<p>La eficacia para reducir la PIO de travoprost 0,003% fue equivalente a la de travoprost conservados 0,004% en estos pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Los perfiles de seguridad de la travoprost 0,003% y travoprost 0,004% soluciones eran similar.</p>



Calidad de los ensayos clínicos sobre el glaucoma crónico

IDENTIFICACION DEL ENSAYO	COMPARACIONES DE TRATAMIENTOS	NÚM DE PACIENTES	PRINCIPALES RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Rossetti y cols., 2015	<p>BIMATOPROST VS LANTANOPROST-TIMOLOL Para comparar el efecto de bimatoprost y la combinación fija latanoprost-timolol (LTFC) sobre la presión arterial sistólica de 24 horas (PAS) y la diastólica (PAD) además de la presión de perfusión ocular en 24 horas (PPO).</p>	<p>101 (Bimatoprost) + 101 (combinación Lantanoprost-Timolol) TOTAL=200 pacientes</p>	<p>Los valores de la presión de perfusión diastólica (PPD) han sido notificado a ser un factor de riesgo importante para la incidencia de glaucoma, y una disminución de la PPD se encontró que era un factor importante para prevenir la progresión del glaucoma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los resultados de este estudio muestran que tanto la PIO y el PP puede ser muy similares en un grupo de pacientes tratados con bimatoprost o con LTFC • Bimatoprost y LTFC tenían PAD y PPO similares • La PAS fue significativamente menor con LTFC. • La PAS y PPS que fueron mayores en el grupo que recibió el bimatoprost 	<p>Los valores bajos de Presión de perfusión diastólica (PPD) son unos resultados comunes en los pacientes con glaucoma. Una proporción significativa de estos pacientes puede estar expuesto a valores PP (presión de perfusión) "de riesgo" para una determinada cantidad de tiempo. Tanto la PIO y el PP puede ser muy similares en un grupo de pacientes tratados con bimatoprost o con LTFC. El significado clínico de este hallazgo aún no se ha determinado</p>
Fogagnolo y cols., 2015	<p>LANTANOPROST VS TAFLUPROST El objetivo del presente estudio fue comparar las características confocal y clínicas de los pacientes con glaucoma de nuevo diagnóstico que recibieron prostaglandinas sin conservantes (tafluprost) versus prostaglandinas con conservantes (latanoprost).</p>	<p>20; 32 ojos (Tafluprost) + 20; 35 ojos (latanoprost) TOTAL= 40 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En el presente estudio se descubrió que ambos tratamientos tienen el mismo efecto reductor de la PIO • Por otro lado, demostró que la activación de queratocitos aumenta inmediatamente después de iniciar el tratamiento y tiende a aumentar con el tiempo, mientras que los cambios morfológicos de los nervios están presentes sólo después de 9 -12 meses • La mayoría de los cambios en la córnea encontrados en estudios confocales en los pacientes con glaucoma se han atribuido a BAK. • La baja exposición diaria a BAK en pacientes tratados con latanoprost facilita el desarrollo de los cambios confocal de la córnea, que se produjo con menos frecuencia en los pacientes tratados con tafluprost 	<p>Desde un punto de vista clínico, los dos tratamientos tuvieron efectos similares reductor de la PIO y tolerabilidad, pero tafluprost tenía un perfil más favorable para algunos parámetros confocales de la córnea.</p>
Weinreb y cols., 2015	<p>BUNOD LANTANOPROSTENE VS LANTANOPROST 0,005% Para evaluar la eficacia y seguridad de bunod latanoprostene (LBN) en comparación con latanoprost 0,005%, y para determinar la concentración del fármaco óptimo de LBN en la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.</p>	<p>LBN 0,006%, n = 82; LBN 0,012%, n = 85; LBN 0,024%, n = 83; LBN 0,040%, n = 81; latanoprost, n = 82, TOTAL= 396 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La eficacia para LBN era dependiente de la dosis alcanzando una meseta de 0,024% - 0,040%. • LBN 0,024% dio lugar a significativamente mayores reducciones de la PIO diurna en comparación con latanoprost. • La incidencia de eventos adversos, en su mayoría leves y transitorios, fue numéricamente mayor en los grupos de tratamiento LBN en comparación con el grupo de latanoprost. La hiperemia fue similar en todos los tratamientos. 	<p>LBN 0,024% dosificado una vez al día era la menor de las dos concentraciones más eficaces evaluados, con significativamente mayor reducción de la PIO y los efectos secundarios comparables con respecto al latanoprost 0,005%. LBN dosificada una vez al día durante 28 días fue bien tolerado.</p>



Los diferentes estudios cuentan con un tamaño medio de 274 pacientes aproximadamente por ensayo. Siendo el máximo de 1350 pacientes en uno de los estudios y el mínimo, 33 pacientes.

En cuanto a las variables de resultados estudiadas, se destaca en todos los estudios la PIO. Como variables secundarias en relación a la PIO, se estudia en algunos ensayos: el valor de presión de perfusión (PP), el espesor corneal central (ECC), la histeréresis corneal (HC) y el factor de resistencia corneal (FRC).

5. DISCUSIÓN

El tratamiento del glaucoma cuenta con una importante fuente de evidencias, proporcionadas por numerosos ensayos clínicos. Sin embargo, no puedo concluir sobre la eficacia de esas intervenciones, al haber limitado esta revisión únicamente a la identificación de estudios. No obstante, la revisión permite indicar que la mayoría de los tratamientos consiguen una reducción apreciable de la PIO.

Por otro lado, el hecho de que haya una producción científica tan numerosa puede indicar que el glaucoma es una patología en la que se sigue investigando profundamente, y en el que podamos asistir a nuevos avances próximamente.

Sin embargo, los ensayos clínicos identificados en la revisión tienen una gran variabilidad en cuanto al tamaño del estudio, es decir, el número de pacientes incluidos para aplicarles las intervenciones estudiadas. Aunque el tamaño del estudio viene dado por la potencia estadística que se quiere conseguir, esta gran variabilidad de tamaños puede producir unas conclusiones contradictorias entre los estudios. Esa heterogeneidad de los resultados es un aspecto que debe tomarse en consideración cuando se interpreten las conclusiones de los estudios.

La aplicación tópica de **gotas antiglaucoma** ha sido el principal modo de tratamiento del glaucoma durante el último siglo. Sin embargo, el tratamiento local a largo plazo con gotas para el glaucoma es siempre asociado con efectos adversos, algunas de las cuales afectan el tejido de la córnea (Bafa y cols., 2011). Tras la revisión de todos estos artículos se puede comprobar como los diferentes tratamientos para el GPAA tratan de mejorar estos efectos adversos y lograr una reducción de la PIO óptima.



Calidad de los ensayos clínicos sobre el glaucoma crónico

Actualmente se ha demostrado que el efecto de los **análogos de prostaglandina** sobre el espesor de la córnea y su potencial impacto en la medición de la PIO debe ser considerado cuidadosamente en el ámbito clínico. En décadas pasadas, los beta bloqueantes fueron la medicación más común prescrita para reducir la PIO en pacientes con glaucoma; Sin embargo, el uso de análogos de prostaglandinas (por ejemplo, travoprost, bimatoprost, latanoprost y tafluprost) ha aumentado en los últimos años de manera que ahora son los medicamentos dominantes que disminuyen la PIO (Dubiner & Hubatsch, 2014). En los últimos 15 años, la introducción de análogos de prostaglandinas cambió el manejo farmacológico del glaucoma. Los análogos de prostaglandinas, administrados una vez al día, son actualmente los medicamentos tópicos más eficaces disponibles para reducir la PIO y recomendados por la Sociedad de Glaucoma Europea (2008) como tratamiento de primera línea del glaucoma (Fugus y cols. 2014). Los APGs actúan aumentando el flujo de salida uveoescleral (Russ y cols., 2013)

Estudios recientes han estimado que el ECC puede ser un factor en la afectación del GCAA. El efecto de los análogos de prostaglandina sobre el espesor de la córnea y su potencial impacto en la medición de la PIO debe ser considerado cuidadosamente en el ámbito clínico (Bafa et al., 2011) Se cree que el **FRC** es también una herramienta útil para predecir la progresión de glaucoma y puede correlacionarse con ECC. (Dove Press Journal, 2013)

La terapia de **combinación fija** en el glaucoma ha ganado popularidad en los últimos años, probablemente debido a los beneficios percibidos de una mayor comodidad para el paciente. En la actualidad, CFDT y CFBT son las únicas combinaciones fijas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. (Konstas et al., 2011). Se ha observado que Travoprost / timolol libre de BAK ofrece la seguridad y la comodidad de una terapia de combinación fija al tiempo que elimina la exposición de la superficie ocular a BAK. (Kitazawa y cols. 2011). CFBB es la única hasta ahora entre las combinaciones fijas. Todas las demás terapias de combinación fija disponibles comercialmente contienen un beta bloqueante en combinación con otro fármaco reductor de la PIO. Los beta bloqueantes se asocian con efectos secundarios graves, tales como reacciones respiratorias y cardíacas graves. Por lo tanto, todas las terapias de combinación fija actuales están contraindicadas para pacientes con ciertas condiciones respiratorias o cardíacas, incluyendo pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, bradicardia sinusal, segundo



Calidad de los ensayos clínicos sobre el glaucoma crónico

o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca o manifiesta. (Realini y cols., 2013)

Por otro lado, los valores de la **presión de perfusión diastólica (PPD)** han sido notificados a ser un factor de riesgo importante para la incidencia de glaucoma y una disminución de la PPD se encontró que era un factor importante también para predecir la progresión del glaucoma. El empleo de estos fármacos para ver el efecto que ejerce sobre la PP se ha estudiado sólo recientemente. (Rossetti y cols., 2015)

En cuanto a la influencia de los **conservantes**, estudios recientes demostraron que **BAK** con frecuencia provoca cambios pertinentes en la superficie ocular, particularmente cuando inspeccionado por microscopía confocal (Fogagnolo y cols., 2015). BAK tiene una acción apoptótica dependiente de la dosis que se ha demostrado que alteran la barrera epitelial tanto de la conjuntiva como de la córnea; a nivel ultraestructural, BAK induce una reducción masiva de células caliciformes. A partir de la literatura, el uso de tratamientos libres de BAK es preferible en todos los casos. Los estudios que comparan BAK y BAK-libre en el tratamiento del glaucoma mostraron la superioridad de los tratamientos BAK-libres en hallazgos clínicos. Más recientemente, la exposición BAK se ha asociado también con la inflamación de la cámara anterior. (Garway-heath y cols., 2012). Los pacientes con sensibilidad se beneficiarían de formulaciones oftálmicas libres de BAK. (Goldberg y cols., 2014). En otro de los ensayos clínicos revisados se habla también de un nuevo conservante **SofZia** que es comparado con BAK para evaluar el efecto que ejerce sobre la superficie ocular. (Aihara, Oshima, & Araie, 2013)

Como curiosidad, un reciente ensayo sobre el **extracto de azafrán** acuoso por vía oral demostró tener un efecto hipotensor ocular en pacientes con GPAA tras recibir tratamiento junto con timolol y dorzolamida. El azafrán ha sido ampliamente utilizado durante muchos años en la tradicional la medicina persa. Los antioxidantes, ingeridos a través de la dieta y los suplementos, han demostrado ser beneficioso en términos de reducción el riesgo de múltiples enfermedades oculares relacionadas con la edad que incluye degeneración macular y las cataratas. (Hosseini y cols., 2014)



6. CONCLUSIONES

El empleo de gotas medicinales como único tratamiento farmacológico para el glaucoma crónico lleva a la investigación y desarrollo de nuevos ensayos para mejorar las fórmulas, intentando siempre la mayor eficacia del tratamiento con el menor riesgo o efecto adverso posible.

Estudios más recientes comparan combinaciones fijas de fármacos. Las combinaciones han demostrado ser más eficaces y seguras que los agentes individuales.

Se ha comparado la eficacia de los tratamientos con y sin conservantes, concretamente BAK. En todos los casos consiguen disminuir la PIO y son bien tolerados los TTOs tanto con BAK como los libres de BAK.

Las numerosas evidencias disponibles, la heterogeneidad de los estudios, y sobre todo el interés sobre el problema de salud, deberían abordarse mediante un análisis más amplio, con aplicación de técnicas estadísticas de meta-análisis.



7. BIBLIOGRAFÍA

- Aihara, M., Oshima, H., & Araie, M. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular surface – a multicentre randomized single-masked study, (2013). 7–14.
- American Academy of Ophthalmology. Tratamiento del Glaucoma. (2014). [En línea]. [Consultado en Abril 2016]. Disponible en: <http://www.aao.org/salud->
- Bafa, M., Georgopoulos, G., Mihas, C., Stavrakas, P., & Papaconstantinou, D. The effect of prostaglandin analogues on central corneal thickness of patients with chronic open-angle glaucoma : a 2-year study on 129 eyes. (2011)
- Day, D. G., Walters, T. R., Schwartz, G. F., Mundorf, T. K., Liu, C., Schiffman, R. M., et al.. Solution versus bimatoprost 0 . 03 % ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension : a 12-week , randomised. (2013). 989–993.
- Design, D. The effect of prostaglandin analogs on the biomechanical properties and central thickness of the cornea of patients with open- angle glaucoma : a 3-year study on 108 eyes. (2013)
- Díaz, L. P. El glaucoma: un problema de salud mundial por su frecuencia y evolución hacia la ceguera. (2012). [en línea]. [Consultado en Marzo 2016]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol18_2_14/san15214.htm
- Dove Press Journal. Drug Design, Development and Therapy. The effect of prostaglandin analogs on the biomechanical properties and central thickness of the cornea of patients with open- angle glaucoma : a 3-year study on 108 eyes. (2013), 1149–1156.
- Dubiner, H. B., & Hubatsch, D. A. Late-day intraocular pressure – lowering efficacy and tolerability of travoprost 0 . 004 % versus bimatoprost 0 . 01 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension : a randomized trial. (2014)
- Eguía Martínez F, Ríos Torres M, Capote Cabrera A. Manual de diagnóstico y tratamiento en oftalmología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; (2009). p.315-9.



- Eveleth, D., Starita, C., & Tressler, C. A 4-week , dose-ranging study comparing the efficacy , safety and tolerability of latanoprost 75 , 100 and 125 μ g / mL to latanoprost 50 μ g / mL (xalatan) in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. (2012)
- Ferrer Guerra MT, Díaz Águila Y, Fernández Argones L, Piloto Díaz I, Domínguez Randulfe M, Obret Mendive I. Microscopia confocal de barrido láser y su relación con la morfología de la bula de filtración. Rev Cubana Oftalmol. (2012) [citado 12 Ago 2012];25
- Figus, M., Nardi, M., Piaggi, P., Sartini, M., & Guidi, G. Vs bimatoprost prospective trial of clinical and in vivo confocal microscopy in glaucoma patients. (2014)
- Fogagnolo, P., Dipinto, A., Vanzulli, E., Maggiolo, E., Cilla, S. De, & Autelitano, A. ORIGINAL RESEARCH A 1-Year Randomized Study of the Clinical and Confocal Effects of Tafluprost and Latanoprost in Newly Diagnosed Glaucoma Patients. (2015)
- Gandolfi, S. A., Lim, J., & Cristina, A.. Randomized Trial of Brinzolamide / Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. (2014)
- Garway-heath, D. F., Crabb, D. P., Bunce, C., Lascaratos, G., Amalfi, F., Anand, N. et al.. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised , multicentre. (2012)
- Goldberg, I., Pina, R. G., Lanzagorta-aresti, A., Schiffman, R. M., Liu, C., & Bejanian, M. Ophthalmic solution versus bimatoprost for glaucoma or ocular hypertension : a 12-week randomised. (2014)
- Grupo Innova Ocular. Fernando Soler Ferrández. TIPOS DE GLAUCOMAS (III): GLAUCOMA CRÓNICO SIMPLE O DE ÁNGULO ABIERTO. (2014) [en línea]. [Consultado en Febrero 2016]. Disponible en: <http://drsoler.com/blog/glaucoma-cronico-simple-angulo-abierto/>
- Hossein, M., Bonyadi, J., Yazdani, S., & Saadat, S.. The ocular hypotensive effect of saffron extract in primary open angle glaucoma : a pilot study. (2014)
- Kitazawa, Y., Smith, P., Sasaki, N., Kotake, S., & Bae, K. Combination with and without benzalkonium chloride : a prospective , randomized , comparison of safety and efficacy. (2011)



- Konstas, A. G. P., Quaranta, L., Yan, D. B., Mikropoulos, D. G., Riva, I., Gill, N. K. et al.. Twenty-four hour efficacy with the dorzolamide / combination compared with the brimonidine / combination in primary open-angle glaucoma. (2011)
- OMS. Organización Mundial de la Salud. Ceguera y discapacidad visual. 2014 [en línea] [consultado en Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es/>
- Organización Mundial de la Salud. Prevención de la ceguera y discapacidad visual evitables. Ginebra: OMS; 2005. [en línea] [consultado en Marzo 2016]
- Peace, J. H., Ahlberg, P., Wagner, M., Lim, J. M., Wirta, D., & Branch, J. D. Polyquaternium-1-Preserved Travoprost 0.003% or Benzalkonium Chloride-Preserved Travoprost 0.004% for Glaucoma and Ocular Hypertension. (2015).
- Pfeiffer, N., Traverso, C. E., Lorenz, K., Saarela, V., & Liinamaa, J.. ORIGINAL RESEARCH A 6-Month Study Comparing Efficacy , Safety , and Tolerability of the Preservative-free Fixed versus Each of Its Individual Preservative-Free Components. (2014)
- Realini, T., Nguyen, Q. H., Katz, G., & Dubiner, H. Fixed-combination brinzolamide with brinzolamide or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension : results of a pooled analysis of two phase 3 studies. (2013) 27(7), 841–847.
- Rossetti, L., Sacchi, M., Karabatsas, C. H., Topouzis, F., Vetrugno, M., Centofanti, M. et al.. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on 24-hour blood and ocular perfusion pressures : the results of a randomized trial. (2015).
- Russ, H. H., Anto, I. I. P., Jeison, I. I. I., Barros, D. N., Nubia, I. I. I., Lima, V. et al.. V. Ocular surface evaluation in patients treated with a fixed combination of prostaglandin analogues with 0.5 % timolol maleate topical monotherapy : a randomized clinical trial. (2013).
- Sachin R Joshi, Pramod B Akat, Jaiprakash B Ramanand. Evaluation of brimonidine-timolol fixed combination in patients of primary open-angle glaucoma. S. J. (2013)
- Sociedad Española de Farmacología Clínica. (n.d.). Definición de Ensayo Clínico. [en línea]. [Consultado en Marzo 2016]. Disponible en: <http://se-fc.org/gestor/ensayos-clinicos/informacion-general.html>



- Weinreb, R. N., Ong, T., Sforzolini, B. S., Vittitow, J. L., Singh, K., & Kaufman, P. L. A randomised, controlled comparison of in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma : the VOYAGER study. (2015)