

REVISTA ESPAÑOLA DE GLAUCOMA

Volumen XIII - Nº 4 - Diciembre 2023

e Hipertensión Ocular

REVISIONES

TRABECULOPLASTIA CON LÁSER EN LOS GLAUCOMAS DE ÁNGULOS ABIERTOS: EVIDENCIAS Y RAZONES PARA ADOPTARLA COMO INDICACIÓN PRIMARIA

Jorge F. Lynch

Especialista en Glaucoma. Ex Presidente Asociación
Argentina de Glaucoma (Colegiado nº 13.889). Málaga.

DEGENERACIÓN TRANSINÁPTICA ANTERÓGRADA DE LA VÍA VISUAL

Blanca Benito-Pascual MD¹, Federico Sáenz-Francés
MD, PhD¹, David Llanos-Pérez MD²,
Enrique Santos-Bueso MD PhD¹

¹Servicio de Oftalmología, Unidad de Neurooftalmología.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

²Servicio de Radiología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

ACTUALIZACIÓN EN GLAUCOMA NORMOTENSIONAL

Miguel A. Castejón Cervero, Gema Bolívar de Miguel,
Consuelo Gutiérrez Ortiz, Javier Paz Moreno-Arrones,
Carlos Vera Lara, Miguel Angel Teus Guezala

Departamento de Glaucoma. Hospital Universitario Príncipe
de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

CASOS CLÍNICOS

GLAUCOMA NEOVASCULAR SECUNDARIO A SÍNDROME ISQUÉMICO OCULAR

Alberto Delgado Guerrero, María Jerez Fidalgo,
Olmo Giménez Jiménez

Servicio de Oftalmología. Hospital Perpetuo Socorro.
Badajoz.

BIBLIOGRAFÍA

ARTÍCULOS DE INTERÉS DE REVISTAS INTERNACIONALES

Fernando Ussa Herrera

James Cook University Hospital, Middlesbrough.

Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada-IOBA.
Universidad de Valladolid.

CON EL AVAL DE



EDITA



INTERVENCIÓN TEMPRANA CON ISTENT INJECT® W RETRASANDO LA PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA¹⁻⁸

CONTROL DE LA PIO¹⁻⁵

81%
DE LOS PACIENTES
POR DEBAJO
DE 15 MMHG
A 5 AÑOS²

40%
DE REDUCCIÓN DE
LA PIO A 5 AÑOS²

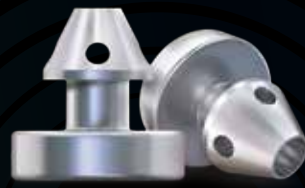
16
ESTUDIOS
CON SEGUIMIENTO
DE 4 A 8 AÑOS

PROTEGE LOS CAMPOS VISUALES⁴⁻⁸

0,01
CAMBIO MEDIO EN
DECIBELIOS DE LA DESVIACIÓN
MEDIA DEL CAMPO VISUAL
DESDE EL INICIO A LOS 24
MESES EN OJOS TRATADOS
CON ISTENT INJECT EN UN
ENSAYO PIVOTAL⁸

8
AÑOS DE ESTUDIO CON ISTENT
MOSTRARON UNA PROTECCIÓN
ININTERRUMPIDA FRENTE A LA
PÉRDIDA DEL CAMPO VISUAL,
ADEMÁS DE LA CONSERVACIÓN
DE LA MEJOR AVC, LA RELACIÓN
ENTRE C/D Y EL ESPESOR
DE LA CAPA DE FIBRAS
NERVIOSAS DE LA RETINA⁵

+40
PUBLICACIONES DEMUESTRAN
QUE LA TECNOLOGÍA ISTENT
PROTEGE CONTRA
LA PÉRDIDA DEL
CAMPO VISUAL[†]



**EFICAZ
PREDECIBLE
PROBADO**

2,6%
DE 778 PACIENTES EN UN
METAANÁLISIS DE OJOS
ISTENT INJECT INDEPENDIENTES
PRECISARON CIRUGÍA
INCISIONAL SECUNDARIA
DURANTE EL SEGUIMIENTO⁶

4%
DE 125 PACIENTES EN UN
ESTUDIO EN VIDA REAL
DE ISTENT INJECT
INDEPENDIENTE Y
COMBINADO, PRECISÓ
1 PROCEDIMIENTO
SECUNDARIO EN 5 AÑOS
DE SEGUIMIENTO²

1%
DE 186 OJOS EN UN
ENSAYO CONTROLADO
Y ALEATORIZADO
PRECISÓ UNA CIRUGÍA
INCISIONAL SECUNDARIA
DURANTE 3 AÑOS DE
SEGUIMIENTO⁷

BAJA TASA DE INTERVENCIONES SECUNDARIAS²⁻⁷

**iStent
inject® w**

TECNOLOGÍA ISTENT
**MÁS DE
UN MILLÓN
DISPOSITIVOS ISTENT
IMPLANTADOS MUNDIALMENTE**

† Datos de archivo.

1. Berdahl, J., Voskanyan, L., Myers, J.S., Katz, L.J., & Samuelson, T.W. (2020). iStent inject trabecular micro-bypass stents with topical prostaglandin as stand-alone treatment for open-angle glaucoma: 4-year outcomes. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 48(6), 767-774. 2. Hengeler, Fritz H., Gerd U. Aufarth, and Ina Conrad-Hengeler. "iStent inject Trabecular Micro-Bypass with or Without Cataract Surgery Yields Sustained 5-Year Glaucoma Control." *Advances in Therapy* (2022): 1-15. 3. Fergusson, Fanner J., et al. "iStent trabecular micro-bypass stent implantation with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma: 6-year outcomes." *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ) 14 (2020): 1859-4. Ziaei, Hadi, and Leon Au. "Manchester iStent study: long-term 7-year outcomes." *Eye* 35 8 (2021): 2277-2282. 5. Salimi, Ali, Harrison Watt, and Paul Harasymowicz. "Long-term outcomes of two first-generation trabecular micro-bypass stents (iStent) with phacoemulsification in primary open-angle glaucoma: eight-year results." *Eye and Vision* 8 1 (2021): 1-12. 6. Healey, Paul R., et al. "Stand-alone iStent trabecular micro-bypass glaucoma surgery: A systematic review and meta-analysis." *Journal of Glaucoma* 30 7 (2021): 606-620. 7. Samuelson TW, on behalf of the iStent inject Pivotal Trial Study Team. Three-Year Effectiveness and Safety of 2nd-Generation Trabecular Micro-Bypass (iStent inject). Paper at the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology (AAO), Virtual Meeting: November 13-15 2020. 8. Samuelson, Thomas W., et al. "Prospective, randomized, controlled pivotal trial of an ab interno implanted trabecular micro-bypass in primary open-angle glaucoma and cataract: two-year results." *Ophthalmology* 126 6 (2019): 811-821.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SOBRE iStent inject® W

INDICACIONES DE USO: El iStent inject W está pensado para reducir la presión intraocular de manera segura y eficaz en pacientes a los que se ha diagnosticado glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pseudofoliolativo o glaucoma pigmentario. El iStent inject W permite implantar dos (2) stents en un solo paso a través de una única incisión. El implante está diseñado para abrir, por medio del stent, un conducto a través de la malla trabecular que facilita el flujo saliente y la posterior reducción de la presión intraocular. El dispositivo es seguro y eficaz cuando se implanta de forma conjunta con una cirugía de cataratas en pacientes que requieren una reducción de la presión intraocular o se beneficiarían de la disminución de la medicación para el glaucoma. También puede implantarse en pacientes que siguen teniendo una presión intraocular elevada a pesar del tratamiento farmacológico previo y la cirugía de glaucoma convencional. **CONTRAINDICACIONES:** El sistema iStent inject W está contraindicado en las siguientes circunstancias o condiciones: • En ojos con glaucoma primario de ángulo cerrado o glaucoma secundario de ángulo cerrado, incluido el glaucoma neovascular, pues no debe esperarse que el dispositivo funcione en tales situaciones. • En pacientes con tumor retrobulbar, enfermedad ocular tiroidea, síndrome de Sturge-Weber o cualquier otro tipo de trastorno que pueda causar presión venosa episcleral elevada. **ADVERTENCIAS / PRECAUCIONES:** • Solo bajo prescripción médica. • Este dispositivo no se ha estudiado en pacientes con glaucoma uveítico. • No usar el dispositivo si se ha abierto la tapa de Tyvek® o si el envase parece dañado. En tales casos, la esterilidad del dispositivo podría estar comprometida. • Dado que algunos componentes del inyector (como el manguito de inserción y el trocar) están afilados, deberá tenerse cuidado para sujetarlo por el cuerpo. Deseche el dispositivo en un contenedor para productos cortopunzantes. • iStent inject W es MR-Conditional (esto es, seguro para estudios de resonancia magnética bajo ciertas condiciones); véase la información sobre resonancia magnética a continuación. • El médico deberá formarse antes del uso del sistema iStent inject W. • No reutilice el o los stents ni el inyector, pues ello podría provocar infección o inflamación intraocular, así como aparición de potenciales acontecimientos adversos posoperatorios, como se muestra a continuación debajo de "Complicaciones potenciales". • No existen problemas de compatibilidad conocidos con el iStent inject W ni con otros dispositivos intraquirúrgicos (como los viscoelásticos) o medicación para el glaucoma. • El producto y el envase no usados pueden desecharse siguiendo los procedimientos del centro. Los productos sanitarios implantados y los productos contaminados deben desecharse como residuos médicos. • El cirujano debe monitorizar al paciente en el posoperatorio para el correcto mantenimiento de la presión intraocular. Si la presión intraocular no se conserva adecuadamente tras la cirugía, el cirujano deberá considerar un régimen de tratamiento adecuado para reducir la presión intraocular. • Debe informarse a los pacientes de que la colocación de los stents, sin cirugía de cataratas concomitante en pacientes con lentes fáquicas, puede acelerar la formación o la progresión de las cataratas. **ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:** Consulte las Instrucciones de uso para obtener más información sobre acontecimientos adversos. **PRECAUCIÓN:** Consulte la etiqueta de las Instrucciones de uso para ver una lista completa de contraindicaciones, advertencias y acontecimientos adversos.

Glaukos®, iStent®, iStent inject® e iStent inject® W son marcas comerciales registradas de Glaukos Corporation. Todos los derechos reservados. ©2023. PM-ES-0105

TMB®
TRABECULAR MICRO-BYPASS

GLAUKOS
TRANSFORMING VISION

COMITÉ EDITORIAL

DIRECTOR	Federico Sáenz-Francés San Baldomero	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
COMITÉ DE HONOR	Francisco Honrubia López	Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
	Julián García Sánchez	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
	José María Martínez de la Casa	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
CONSEJO EDITORIAL	Yolanda Andrés Alba	Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)
	Alfonso Antón López	Institut Català de Retina, Parc de Salut Mar y Universidad Internacional de Cataluña. Barcelona
	Elena Arrondo Murillo	Instituto de Microcirugía Ocular. Barcelona
	Javier Benítez del Castillo	Hospital General de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)
	Maribel Canut Jordana	Clínica Barraquer. Barcelona
	Susana Duch Tuesta	Instituto Condal de Oftalmología. Barcelona
	Luis Miguel Gallardo Sánchez	Hospital El Escorial. San Lorenzo de El Escorial (Madrid)
	Salvador García-Delpech	Hospital Universitario La Fe. Valencia
	Julián García Feijóo	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
	Rafael Giménez Gómez	Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
	Manuel Antonio González de la Rosa	Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife
	Francisco Javier Goñi Foncillas	Servei Integrat d'Oftalmologia del Vallès Oriental (SIOVO). Barcelona
	Esperanza Gutiérrez Díaz	Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
	Jesús Hernández Barahona	Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla
	Soledad Jiménez Carmona	Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
	Concepción Larena Gómez	Hospital Clínic Universitari. Barcelona
	Carlos Lázaro García	Hospital Provincial de Toledo. Toledo
	Rafael Luque Aranda	Hospital Clínico Universitario. Málaga
	Alberto Martínez Compadre	Hospital de San Eloy. Barakaldo (Vizcaya)
	Antonio Martínez García	Centro Diagnóstico. La Coruña
	María Matilla Rodero	Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)
	Elena Millá Griñó	Hospital Clínic Universitari. Barcelona
	Laura Morales Fernández	Hospital Clínico San Carlos de Madrid
	Javier Moreno Montañés	Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
	Francisco Muñoz Negrete	Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
	Luis Pablo Júlvez	Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
	María Dolores Pinazo Durán	Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia". Valencia
	José Manuel Ramírez Sebastián	Instituto Ramón Castroviejo. Madrid
	Miguel Teus Guezala	Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)
	José Luis Urcelay Segura	Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid
	Fernando Ussa Herrera	Instituto de Oftalmobiología Aplicada. Valladolid
	Manuel Vidal Sanz	Universidad de Murcia. Murcia
	María Paz Villegas Pérez	Universidad de Murcia. Murcia
	Ignacio Vinuesa Silva	Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz)

SUMARIO

Volumen XIII, nº 4 - Diciembre 2023

REVISIONES

87 Trabeculoplastia con láser en los glaucomas de ángulos abiertos: evidencias y razones para adoptarla como indicación primaria
Jorge F. Lynch

93 Degeneración transináptica anterógrada de la vía visual
Blanca Benito-Pascual, Federico Sáenz-Francés, David Llanos-Pérez, Enrique Santos-Bueso

100 Actualización en glaucoma normotensional
Miguel A. Castejón Cervero, Gema Bolívar de Miguel, Consuelo Gutiérrez Ortiz, Javier Paz Moreno-Arrones, Carlos Vera Lara, Miguel Angel Teus Guezala

CASO CLÍNICO

107 Glaucoma neovascular secundario a síndrome isquémico ocular
Alberto Delgado Guerrero, María Jerez Fidalgo, Olmo Giménez Jiménez

BIBLIOGRAFÍA

113 Artículos de interés de revistas internacionales

VISUCOPT®

20 mg/ml + 5 mg/ml envase unidosis
dorzolamida/timolol

ÚNICA UNIDOSIS DE DORZOLAMIDA/TIMOLOL

Sin conservantes para el tratamiento
de la PIO en el glaucoma¹



Dosis recomendada:
1 gota en el ojo u ojos
afectados dos veces
al día²



1. Informe HMR Mar 2023.
2. IFU Visucopt

VISUfarma

Creating value in eye health

VISUCOPT®

20 mg/ml + 5 mg/ ml envase unidosis

dorzolamida/timolol

NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

Visucoat 20 mg/ml + 5 mg/ml, colirio en solución en envase unidosis.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada ml de solución contiene 2 0 mg de dorzolamida (equivalentes a 22,26 mg de dordhidrato de dorzolamida) y 5 mg de timolol (equivalentes a 6,83 mg de maleato de timolol). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes.

FORMA FARMACÉUTICA:

Ativo, cuando la monoterapia con betabloqueantes tópicos no es suficiente.

Posología y forma de administración:

Posología: La dosis es de una gota de Visucoat en el saco conjuntival de cada ojo afectado dos veces al día. Población pediátrica: No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos menores de 2 años. Los datos actualmente disponibles sobre el perfil de seguridad en pacientes pediátricos entre 2 y 6 años de edad se describen en la sección 5.1, pero no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología.

Forma de administración: Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, Visucoat y el otro medicamento deben administrarse con 10 minutos de diferencia como mínimo. Los pacientes deben lavarse las manos antes de usar el producto y evitar que la punta del cuentagotas entre en contacto con el ojo o las zonas circundantes. También se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si se manipulan incorrectamente, pueden contaminarse por bacterias comunes causantes de infecciones oculares. El uso de soluciones infectadas puede ocasionar daños graves en el ojo y provocar una pérdida posterior de la visión. Cuando se realice la odusión nasolagral o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a un aumento en la actividad local.

Contraindicaciones:

Visucoat está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad a uno o ambos principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Reacciones cardiovasculares/respiratorias: El maleato de timolol presenta absorción sistémica. El principio activo maleato de timolol es un betabloqueante, por lo que la administración tópica puede producir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que la administración sistémica de betabloqueantes. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que tras la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección Reacciones adversas.

Trastornos cardíacos: Se debe evaluar críticamente a los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal o insuficiencia cardíaca) y en tratamiento hipotensor con betabloqueantes y considerar el uso de otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de estas afecciones y de reacciones adversas. Debido a su efecto adverso sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes siempre deben administrarse con cautela en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Enfermedades vasculares: Se debe tratar con cautela a los pacientes con trastornos graves de la circulación periférica (formas graves de la enfermedad de Raynaud o del síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios: Se han notificado reacciones respiratorias, incluida la muerte por broncoespasmo, en pacientes asmáticos tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. Visucoat debe utilizarse con cautela en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y solo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Insuficiencia hepática: Visucoat no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Immunología e hipersensibilidad: Visucoat puede presentar absorción sistémica. La dorzolamida contiene un grupo sulfonamida, que también presentan las sulfamidas. Por consiguiente, con la administración tópica pueden aparecer los mismos tipos de reacciones adversas que con la administración sistémica de sulfamidas, incluidas reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se debe interrumpir el uso de este preparado si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad. Con el uso de colirios con dorzolamida y timolol se observaron reacciones oculares adversas similares a las observadas con el dordhidrato de dorzolamida. Si se producen estas reacciones, debe considerarse la interrupción del tratamiento con este medicamento. Los pacientes con antecedentes de atopía o reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos mientras toman betabloqueantes pueden ser más reactivos ante una exposición accidental, diagnóstica o terapéutica repetida a dichos alérgenos, y podrían no responder a las dosis de adrenalina habitualmente utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento simultáneo: El efecto sobre la PIO o los efectos conocidos del bloqueo β-adrenérgico sistémico pueden potenciarse cuando se administra maleato de timolol a pacientes que ya reciben un betabloqueante sistémico. Hay que vigilar atentamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos betabloqueantes tópicos. Ver también la sección Reacciones adversas. No se recomienda el uso simultáneo de dorzolamida e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.

Retirada del tratamiento: Al igual que con los betabloqueantes sistémicos, si es necesario suspender timolol oftálmico en pacientes con cardiopatía coronaria, el tratamiento debe retirarse de forma gradual. Otros efectos del bloqueo β-adrenérgico Hipoglucemia/diabetes: Los betabloqueantes deben administrarse con cautela en pacientes expuestos a hipoglucemia espontánea o con diabetes inestable, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo: El tratamiento con betabloqueantes puede enmascarar los signos de hipertiroidismo. La retirada brusca del tratamiento con betabloqueantes puede provocar un empeoramiento acelerado de los síntomas. Enfermedades corneales: Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Es preciso tratar con cautela a los pacientes con enfermedades corneales. Anestesia quirúrgica: Los preparados para uso oftálmico que contienen betabloqueantes pueden bloquear los efectos sistémicos de los agonistas β-adrenérgicos, como la adrenalina. Debe informarse al anestesta si el paciente está recibiendo maleato de Timolol. El tratamiento con betabloqueantes puede empeorar los síntomas de miastenia grave.

Otros efectos de la inhibición de la anhidrasa carbónica: En pacientes con antecedentes de cálculos renales, el tratamiento oral con inhibidores de la anhidrasa carbónica se ha asociado a urolitiasis como consecuencia de la alteración del equilibrio ácido-base. Aunque no se observaron cambios en el equilibrio ácido-base con Visucoat, se notificaron casos infrecuentes de urolitiasis.

Visucoat contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que presenta absorción sistémica, por lo que los pacientes con antecedentes de cálculos renales podrían tener un mayor riesgo de urolitiasis mientras utilizan Visucoat:

Otros: El tratamiento de los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado en la fase aguda requiere otras intervenciones terapéuticas además de los hipotensores oculares. Visucoat no se ha estudiado en pacientes tratamiento con glaucoma agudo de ángulo cerrado. En pacientes con cambios corneales crónicos preexistentes o antecedentes de cirugía intraocular, se ha notificado edema y descompensación corneales irreversible con el uso de dorzolamida. Existe más posibilidades de que se produzca edema corneal en pacientes con un bajo recuento de células endoteliales. La dorzolamida tópica debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. La administración de inhibidores de la formación de humor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida) se ha asociado a desprendimiento corioide secundario a hipotonía ocular después de cirugías filtrantes para el glaucoma. Al igual que con otros fármacos antiglaucomatosos, en algunos pacientes se ha descrito una disminución de la respuesta al maleato de timolol oftálmico después de un tratamiento prolongado. Sin embargo, en ensayos clínicos en los que 164 pacientes se sometieron a seguimiento durante al menos 3 años, no se observaron diferencias significativas en la PIO media después de la estabilización inicial. Población pediátrica Ver sección 5.1.

Ficha técnica completa:

Propiedades farmacodinámicas:

Uso en deportistas: Este medicamento contiene timolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios específicos de interacciones. En los estudios clínicos se utilizaron colirios de dorzolamida y timolol junto con los siguientes tratamientos sistémicos, sin que observasen indicios de interacciones no deseadas: IECA, antagonistas del calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico, y hormonas (como estrógenos, insulina y tiroxina). Existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que pueden causar hipotensión intensa o bradicardia cuando la solución oftálmica de maleato de timolol se administra junto con antagonistas del calcio orales, fármacos que reducen la concentración de catecolaminas o betabloqueantes, antiarrítmicos (incluida la amiodarona), glucósidos digitales, parasimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos e inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Durante el tratamiento simultáneo con inhibidores de la CYP2D6 (p. ej., quinidina, ISRS) y timolol, se han notificado signos de bloqueo β-adrenérgico sistémico (p. e.), disminución de la frecuencia cardíaca, depresión). Aunque el uso aislado de dorzolamida/timolol colirio en solución tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de las pupilas, ocasionalmente se ha descrito midriasis como consecuencia del uso simultáneo de maleato de timolol oftálmico y adrenalina. Los betabloqueantes pueden

aumentar el efecto hipoglucemiante de los antiadiabéticos. Los betabloqueantes orales pueden exacerbar la hipertensión de rebote resultante de la retirada de clonidina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: Visucoat no debe utilizarse durante el embarazo. Dorzolamida: No se dispone de datos sobre la exposición al tratamiento durante el embarazo. En conejos, la dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis tóxicas administradas a las madre. (Ver sección 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad en Ficha técnica completa). Timolol: No se dispone de datos sobre el uso de maleato de timolol en mujeres embarazadas. El maleato de timolol no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección Posología y forma de administración. Los estudios epidemiológicos no han demostrado efectos de malformaciones, pero si han demostrado un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en el neonato signos y síntomas de bloqueo beta (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra Visucoat hasta el parto, debe mantenerse al neonato en observación estrecha durante los primeros días de vida.

Lactancia: Dorzolamida: Se desconoce si la dorzolamida se excreta en la leche materna. En ratas lactantes que recibieron dorzolamida se observó una disminución del aumento del peso corporal de la descendencia. Timolol: Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de maleato de timolol en colirio no es probable que llegue a la leche materna una cantidad suficiente para producir síntomas de bloqueo β-adrenérgico en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver la sección Posología y formas de administración. No se recomienda la lactancia si es necesario el tratamiento con Visucoat.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Las posibles reacciones adversas, como visión borrosa transitoria, pueden interferir en la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad: En los ensayos clínicos realizados con Visucoat colirio, las reacciones adversas observadas fueron coherentes con las notificadas previamente con dordhidrato de dorzolamida o maleato de timolol. Durante los ensayos clínicos, 1.035 pacientes recibieron tratamiento con dorzolamida y timolol en colirio. Aproximadamente el 2,4 % de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con este medicamento debido a reacciones adversas oculares locales y aproximadamente el 1,2 % de todo *, pesadillas*, pérdida de memoria*Tras-tornos del sistema nervioso. Formulación dordhidrato de dorzolamid a, colirio en solución. Frecuentes: cefalea *Raras: mareos*, parestesia* Formulación: Maleato de timolol, colirio en solución. Frecuentes:cefalea*. Poco frecuentes: mareo*, síncope*. Raras: parestesia*, aumento de los signos y síntomas de miastenia grave, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular *, isquemia cerebral.

Trastornos oculares: Formulación: Dorzolamida y timolol, colirio en solución. Muy frecuentes: ardor y escozor oculares. Frecuentes: inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, picor ocular, lagrimeo. Frecuencia no conocida** sensación de cuerpo extraño ocular. Formulación: clordhidrato de dorzolamid a, colirio en solución. Frecuentes: inflamación palpebral* irritación palpebral* Poco frecuentes iridoditlits* Raras: irritación con enrojecimiento *, dolor*, formación de costas palpebrales*, miopía transitoria (que se resuelve al suspender el tratamiento), edema corneal*, hipotonía ocular*, desprendimiento o corioide (tras cirugía filtrante)* Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Frecuentes signos y síntomas de irritación ocular, como blefaritis*,queratitis*,disminución de la sensibilidad corneal y sequedad ocular* Poco frecuentes: trastornos visuales, incluidos cambios refractivos (debido en algunos casos a la interrupción n del tratamiento o con mióticos)* Raras: ptosis, diplopia, desprendimiento o corioideo tras cirugía filtrante* (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo, sección 4.4) Frecuencia no conocida** picor, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal.

Trastornos del oído y del laberinto: Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Raras: acúfenos*.

Trastornos cardíacos: Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Poco frecuentes:bradicardia* Raras: dolor torácico*, palpitaciones*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, parada cardíaca*, bloqueo cardíaco. Frecuencia no conocida** bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca, taquicardia. Formulación: clordhidrato de dorzolamida, colirio en solución. Frecuencia no conocida** palpitaciones.

Trastornos vasculares: Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Raras: hipotensión*, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies frios* Frecuencia no conocida** hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Formulación: dorzolamid a y timolol, colirio en solución. Frecuentes: sinusitis. Raras: disnea, insuficiencia respiratoria, rinitis, rara vez broncoespasmo. Frecuencia no conocida** disnea. Formulación: dordhidrato de dorzolamida, colirio en solución. Raras: epistaxis*. Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Raras:broncoespasmo (principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad broncoespástica preexistente)*, insuficiencia respiratoria, tos* Frecuencia no conocida**disnea*.

Trastornos gastrointestinales: Formulación: dorzolamida y timolol, colirio en solución. Muy frecuentes: disgeusia. Formulación: dordhidrato de dorzolamida, colirio en solución. Frecuentes: náuseas* Raras irritación de garganta, sequedad de boca*. Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Poco frecuentes: náuseas*, dispepsia* Raras: diarrea, sequedad de boca*Frecuencia no conocida** disgeusia, dolor abdominal, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Formulación: Dorzolamida y timolol, colirio en solución. Raras: dermatitis de contacto, síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. Formulación:dordhidrato de dorzolamida, colirio en solución. Raras: erupción cutánea* Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Raras: alopecia*, exantema psoriasisiforme o exacerbación de la psoriasis* Frecuencia no conocida** erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Raras: lupus eritematoso sistémico. Frecuencia no conocida** mialgia.

Trastornos renales y urinarios: Formulación: Dorzolamida y timolol, colirio en solución. Poco frecuentes: urolitiasis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Formulación: maleato de timolol, colirio en solución. Raras: Enfermedad de la Peyronie*, disminución de la libido.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Formulación: dordhidrato de dorzolamida, colirio en solución. Frecuentes: astenia/ fatiga*. Formulación:maleato de timolol, colirio en solución. Poco frecuentes: astenia/ cansancio*. * Estas reacciones adversas también se observaron con dorzolamida/timolol colirio en solucióndurante la experiencia poscomercialización. ** Se han observado otras reacciones adversas con betabloqueantes oftálmicos que podrían ocurrir con DORZOLAMIDA/TIMOLOL colirio en solución.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es.

Sobredosis:

No se dispone de datos en seres humanos con respecto a la sobredosis por ingestión accidental o intencionada de Visucoat colirio en solución.

Síntomas: Se han notificado casos de sobredosis involuntaria con colirio en solución de maleato de timolol, que cursaron con unos efectos sistémicos similares a los observados con los bloqueantes β-adrenérgicos administrados por vía sistémica, como mareo, cefalea, disnea, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más frecuentes previsibles asociados a una sobredosis de dorzolamida son alteración del equilibrio electrolítico, acidosis y posibles efectos sobre el sistema nervioso central. Solo se dispone de información limitada sobre la sobredosis por ingestión accidental o voluntaria de clordhidrato de dorzolamida en seres humanos. Se ha notificado somnolencia con la ingestión oral. Con la aplicación tópica se han descrito náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anormales y disfgia.

Tratamiento:

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Deben vigilarse los niveles de electrolitos séricos (especialmente de potasio) y el pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que el timolol no se elimina fácilmente mediante diálisis.

DATOS FARMACÉUTICOS:

Lista de excipientes: Manitol (E421), citrato de sodio (E331) hidroxietilcelulosa hidróxido de sodio (E524, para ajuste del pH) agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. Una vez abierta la bolsa de aluminio, utilice los envases en el plazo de 7 días. Los envases no utilizados deben desecharse. El envase unidosis debe utilizarse inmediatamente después de la apertura; el medicamento restante debe desecharse. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperaturas superiores a 25°C. **Naturaleza y contenido del envase:** Visucoat 20 mg/ml + 5 mg/ml, colirio en solución envases unidosis. Caja con 30, 60, 90 o 120 envases unidosis de polietileno, cada uno con 0,166 ml de solución. La caja contiene 6, 12, 18 o 24 bolsas, cada una de las cuales contiene una tira de 5 envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: VISUfarma S.p.A. Via Alberto Cadlolo 21-00136 Roma, Italia.

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: 10/2021.

CONDICIONES DE DISPENSACIÓN: Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

PRESENTACIÓN Y PRECIO: Caja con 30 unidosis – PVP (IVA) 12.11 €

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).



Trabeculoplastia con láser en los glaucomas de ángulos abiertos: evidencias y razones para adoptarla como indicación primaria

Jorge F. Lynch

Especialista en Glaucoma. Ex Presidente Asociación Argentina de Glaucoma (Colegiado nº 13.889). Málaga.

ABSTRACT

Purpose of review: There is a growing body of data that holds laser trabeculoplasty as a well-proven therapeutic option as a first line treatment for open-angle glaucoma. The main reason for such indication is that laser trabeculoplasty (LT) has proven, by a randomized clinical trial, as good as or better effectivity and security than the Gold Standard: medical therapy. Consequently, the number of studies on LT has multiplied throughout the past years. This review provides an overview of reasons why should we include LT as a recognized first-line treatment for any open-angle HTO and Glaucoma.

Recent findings: The prospective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma and ocular hypertension (LiGHT) trial has and its extension published recently, demonstrated good efficacy for one type of LT. There are many other technologies with comparable efficacy and adverse effects.

Summary: LT has proven to be effective in lowering IOP with satisfactory success rates even after single LT. Laser Trabeculoplasty is repeatable, independent of patient's adherence and its effects lasts for at least 6 years after initial intervention.

KEY WORDS: Glaucoma progression; Ocular hypertension; Open-angle glaucoma; Selective laser trabeculoplasty; Laser Trabeculoplasty; Primary Indication for Glaucoma.

Declaración de Interés Financiero: El autor no tiene ningún interés comercial ni patrocinio con alguno de los productos mencionados en este trabajo.

INTRODUCCIÓN

La presión intraocular (PIO), es el único factor de riesgo modificable¹ y, hasta la fecha, la única modalidad terapéutica aceptada. Cuando se disminuye a un nivel considerable, puede detener o retrasar la evolución natural del glaucoma². La elección más frecuente para iniciar el tratamiento, es la medicación hipotensora tópica ya que de esta forma, entre otras virtudes, se evitan los riesgos de la cirugía incisional. Sin embargo, una de las mayores barreras cuando se prescriben gotas, es la poca adherencia y cumplimiento a los tratamientos estipulados³, junto a los múltiples controles que se deben someter los pacientes hasta lograr la presión objetivo deseada⁴. Una alternativa razonable, por lo eficaz, porque generalmente se realiza en una sola sesión ambulatoria y por lo mínimamente invasiva y bien tolerada que resulta, es la trabeculoplastia con láser en sus diferentes modalidades].

El primer intento en establecer la trabeculoplastia con láser argón (ALT), como alternativa inicial terapéutica en glaucoma, es descripto desde 1990 cuando se realizó un estudio multicéntrico comparativo de láser argón vs timolol. El Glaucoma Laser Trial⁶ demostró la efectividad y la alta seguridad en el tratamiento del láser comparativo con los β Bloqueantes tópicos, sin embargo, el estudio tuvo poco impacto para cambiar el paradigma tradicional en la conducta de los médicos oftalmólogos⁷. La causa es entendible teniendo en cuenta dos razones muy frecuentes que se le acreditaban al ALT por esos tiempos: picos de HTO de > de 10 mmHg en 12% de los pacientes y una pérdida de su efecto hipotensor al 50% por cada año del postratamiento⁸.

Introducida en 1995 por Latina y Park⁹, la trabeculoplastia selectiva (SLT), utiliza una radiación de 532 nm en forma de doble frecuencia Q-Switch Nd-YaG láser que envía al trabeculado un pulso de energía muy corto, 3 ms. Se le prefirió al láser argón, porque tiene la capacidad de producir menor absorción de calor y daño localizado en las células pigmentadas

Correspondence:

Jorge F. Lynch

E-mail: jorgefederico04@gmail.com

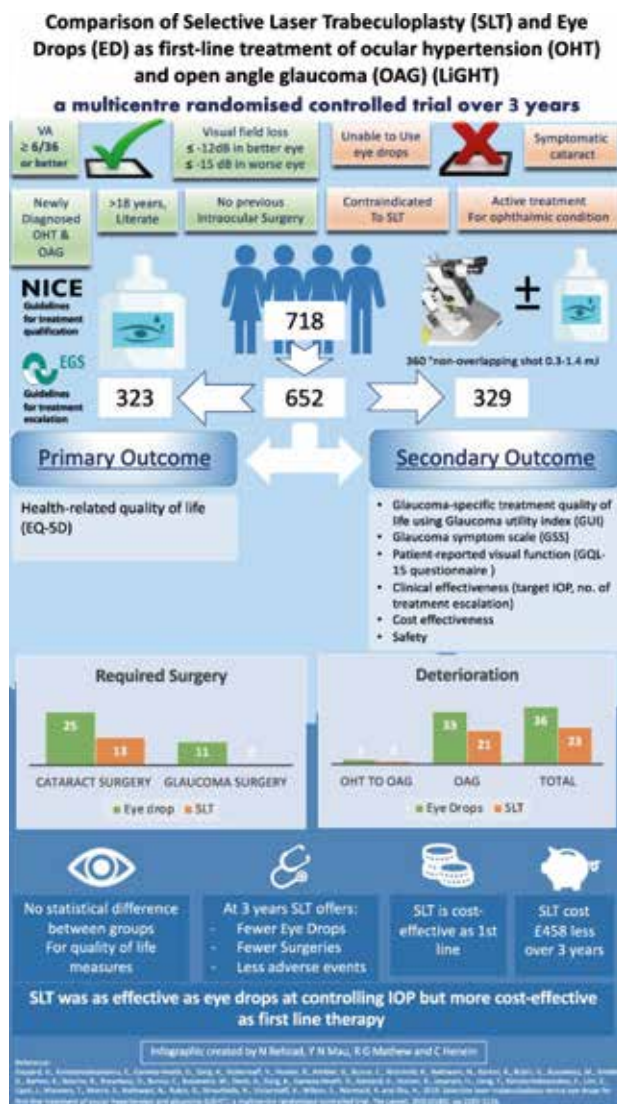


FIGURA 1. El estudio Laser in Glaucoma and ocular Hypertension Trial (LiGHT) demostró que a los 3 años de seguimiento, la trabeculoplastia láser selectiva inicial seguida de terapia médica convencional según sea necesario para alcanzar la PIO objetivo fue más rentable que la terapia médica sola para pacientes con hipertensión ocular o ángulo abierto primario. Glaucoma. Presión intraocular PIO, hipertensión ocular OHT, glaucoma primario de ángulo abierto GPAA, trabeculoplastia láser selectiva SLT, agudeza visual VA, campo visual FV. Referencia al estudio original: Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, et al. Trabeculoplastia láser selectiva versus gotas para los ojos para el tratamiento de primera línea de la hipertensión ocular y el glaucoma (LiGHT): un ensayo controlado aleatorio multicéntrico. *Lancet*. 2019;393(10180):1505–16. Extraído y Traducido de <https://www.nature.com/articles/s41433-021-01432-1>.

de la malla trabecular, sin interferir demasiado en los tejidos circundantes¹⁰. Ha logrado la aprobación por la FDA en 2001, siendo para 2012 uno de los procedimientos hipotensores más utilizados en los Esta-

dos Unidos¹¹. Al emplear menor cantidad de energía y producir menor daño en la malla trabecular, se ha preconizado que su principal ventaja radica en, si su acción hubiera sido eficaz, poder repetir el tratamiento cuantas veces sea necesario¹² manteniendo la efectividad y con mínimo riesgo.

En 2019, G Gazzard y cols. publicó en la revista *The Lancet* el estudio LiGHT¹³. Se trató de un ensayo controlado, aleatorizado, con observador enmascarado y multicéntrico. Fue realizado en el Reino Unido en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o HTO de alto riesgo sin tratamiento previo. Los individuos fueron asignados al azar para recibir SLT inicial, n = 356 o tratamiento médico, (prostaglandinas, betabloqueantes, agonistas alfa-2 e inhibidores de la anhidrasa carbónica en un régimen escalonado), n = 362. Los resultados proporcionaron evidencia científica de que la trabeculoplastia láser selectiva (SLT) debe considerarse como tratamiento de primera línea. El resumen del estudio se encuentra en la figura 1.

En detalle: El 94% de los pacientes tratados con SLT mantenían la PIO objetivo 3 años después del procedimiento con láser, cifra superior al 90% que obtuvo el grupo de tratamiento tópico. El 78,2% de los casos en el grupo SLT no requirió ninguna gota ayudante para mantener la PIO objetivo. Hubo una baja tasa de eventos adversos relacionados con la SLT. Solo un paciente de 776 aplicaciones (0,1%), se asoció con un pico de PIO. Ningún paciente tratado con SLT requirió cirugía de glaucoma en comparación con 11 individuos del grupo control. El glaucoma progresó en una menor proporción en pacientes con láser en comparación con el grupo de medicamentos; que, además éste último, mostró una mayor necesidad de cirugía de catarata. El uso de SLT como tratamiento de primera línea significó una reducción del costo de la cirugía y de los medicamentos, con un ahorro general, para el Servicio Nacional de Salud Británico, de 458 libras por paciente. El objetivo primario del estudio fue determinar qué método ofrecía mejor calidad de vida (QOL) a quienes iniciaban un tratamiento para el glaucoma. Los resultados no demuestran diferencias significativas entre los grupos. El score promedio EQ-5D fue 0,89 (SD 0,18) en el grupo SLT versus 0,90 (SD 0,16) en el grupo medicaciones (diferencia 0,01, 95% CI-0,01 a 0,03; p=0,23).

Los resultados antes mencionados trajeron como consecuencia que La Sociedad Europea de Glaucoma¹⁴ y la Academia Americana de Oftalmología¹⁵

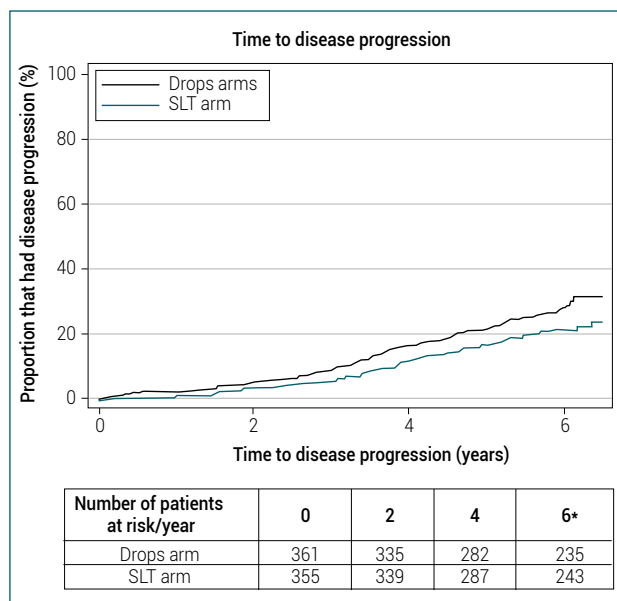


FIGURA 2. Gráfico de fracaso que indica el tiempo de progresión de la enfermedad desde el inicio por brazo de tratamiento ($P < 0,006$, prueba de rango logarítmico) basado en el análisis por intención de tratar (la unidad de análisis es el ojo) para todos los pacientes aleatorizados. El número de riesgo a los 6 años incluye a los pacientes cuya última visita fue ± 6 meses. SLT = trabeculoplastia láser selectiva. Extraído sin modificar y traducido de [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(22\)00732-1/fulltext#figures](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(22)00732-1/fulltext#figures)

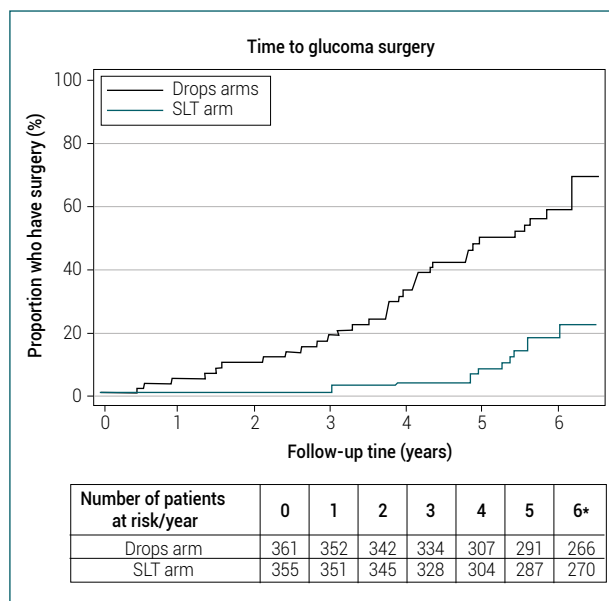


FIGURA 3. Gráfico de fracaso que indica el tiempo transcurrido hasta la cirugía de glaucoma desde el inicio por grupo de tratamiento ($P < 0,001$, prueba de rango logarítmico) basado en el análisis por intención de tratar (eje y en una escala de 0 a 10 %; la unidad de análisis es el ojo). El número de riesgo a los 6 años incluye a los pacientes cuya última visita fue ± 6 meses. SLT = trabeculoplastia láser selectiva. Extraído sin modificar y traducido de [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(22\)00732-1/fulltext#tables](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(22)00732-1/fulltext#tables)

actualicen sus Guías de recomendaciones para el tratamiento inicial del Glaucoma Primario de ángulo abierto, incorporando al SLT como opción primaria. El sistema de Estandarización de Prácticas y Cuidados del Instituto Nacional de Salud en el Reino Unido (NICE)¹⁶, recomienda al SLT como terapia ideal de comienzo en pacientes con glaucoma crónico simple.

El estudio inicial LIGHT duró 3 años. En enfermedades crónicas, los tratamientos suelen ser largos y frecuentemente monótonos, se ha establecido que la expectativa de vida promedio, luego del diagnóstico del glaucoma, suele durar entre 9-13 años¹⁷. Teniendo en cuenta la cronicidad se decidió continuar el Estudio Clínico LIGHT a 6 años. De publicación reciente¹⁸, la prolongación por 3 años más remarcó las diferencias y demostró que el uso del SLT constituye una terapia confiable y estable en el tiempo. Del 78,2% de los pacientes con SLT que no necesitó gotas para lograr su PIO objetivo en los primeros 3 años, se mantuvo libre de medicación el 70% del total luego de la extensión, demostrando qué, si bien hay una leve pérdida de efectividad, la mayoría de los pacientes sigue respondiendo al tratamiento. El ensayo clínico del LIGHT consistió en 5 centros dentro del Reino Unido

y mantuvo, durante los 6 años, un seguimiento del 80% de los pacientes que ingresaron inicialmente. La población en el Estudio LIGHT estaba compuesta por pacientes con HTO o Glaucomas con daño leve donde las PIO objetivo son más laxas que en los daños severos o avanzados. La terapia mediante SLT también demostró un tópico importante como son las visitas continuas y los cambios de tratamiento. Del 90% que estaba libre de gotas durante los 6 años, 55,5% lo lograron con una sola sesión de SLT en 180 grados y el resto necesitó un retratamiento al menos 6 meses después de la inicial. Creemos que, la menor cantidad de consultas y controles es una de las ventajas más importantes para elegir láser por sobre las medicaciones en terapia inicial, (ver más adelante). Luego de 6 años de tratamiento, los ojos tratados con SLT tuvieron una disminución, (diferencia no significativa), de la progresión en la enfermedad con respecto a las gotas (Fig. 2). Esta diferencia también se ve reflejada en una mucho menor cantidad de cirugías filtrantes en el grupo SLT (Fig. 3). Como señalábamos anteriormente, durante los primeros 3 años no hubo ningún paciente que requirió cirugía de glaucoma y, en los tres años siguientes, la cantidad de cirugías fue sólo un tercio de

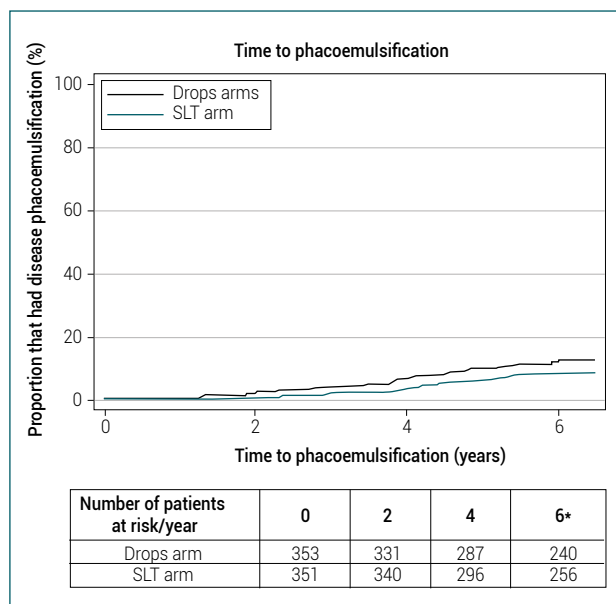


FIGURA 4. Gráfico de fracaso que indica el tiempo hasta la facoemulsificación desde el inicio por brazo de tratamiento ($P < 0,03$, prueba de rango logarítmico) según el análisis por intención de tratar (la unidad de análisis es el ojo). El número de riesgo a los 6 años incluye a los pacientes cuya última visita fue ± 6 meses. Extraído y traducido sin modificar de [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(22\)00732-1/fulltext#tables](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(22)00732-1/fulltext#tables)

aquellos que usaban gotas. Algo similar ocurrió con procedimientos de cataratas entre los grupos (Fig. 4). El perfil de seguridad permaneció muy favorable en el grupo SLT. Ningún paciente tuvo algún evento que amenazara la visión. Sólo uno tuvo una elevación de la PIO $>$ de 5 mmHg y necesitó tratamiento adicional.

DISCUSIÓN

Si bien hay reportes previos de goniopunturas con láser, la trabeculoplastia (LT) tal como la conocemos hoy proviene de una publicación de Wise y Witter en 1979¹⁹ y, es a partir de ellos, que se empieza a perfeccionar la técnica. En general, previa la instilación de un agonista alfa adrenérgico tópico como la Brimonidina 0.15% o la Apraclonidina 1%, se ubican disparos de 50 micras con una intensidad que varía entre 800-1200 mJ, dependiendo de la pigmentación en el trabeculado. El tiempo de exposición permanece constante a 0,1 ms. El objetivo es lograr un blanqueamiento o despigmentación de la zona correspondiente sin producir burbujas o ampollas sobre la malla trabecular. Para lograr llegar a la zona se utiliza una lente de contacto de gonioscopía indirecta previo al uso de anestésico tópico y de una solución viscosa

de metilmetacrilato o gel similar. La zona por tratar puede corresponder a una semicircunferencia de 180 grados con un espaciamiento de un disparo por medio (aproximadamente 50 disparos). Si uno quisiera lograr una acción terapéutica mayor podrá, en la misma sesión (o en sesiones sucesivas separadas por al menos 21 días), completar lo 180 grados restantes. Es clave, para un mejor aprovechamiento de la energía y lograr un efecto terapéutico estable, enfocar la mira del láser perfectamente en el objetivo tratando que se produzca una marca perfectamente redonda y nítida. Se debe evitar, disparar contra la córnea o contra el cuerpo ciliar. Es recomendable para evitar las molestias y cierto grado de inflamación postoperatoria la instilación de AINES tópicos como el diclofenac, ketorolac o bromfrenac durante la primera semana. También, se recomienda el control postoperatorio del epitelio corneal y de un posible pico hipertensivo a las 24 h.

La técnica de la SLT es muy similar a la ALT aunque el tamaño del spot no varía pues ya viene fijo en 400 micras, tampoco es dependiente del enfoque haciendo mucho más sencilla la realización²⁰. Como señalamos más arriba los tiempos son infinitamente menores 0,3 ns y las intensidades varían ampliamente no sólo dependiendo de la pigmentación 0,7-1 mJ sino de la técnica. Actualmente, está bajo un ensayo clínico llamado COAST²¹ la utilización de energías menores sin llegar a producir la típica burbuja, pero que se repiten cada año, como forma de producir un efecto consistente y más prolongado en el tiempo llamado Low Energy SLT. También, en un intento de ampliar el abanico de posibles usuarios, a casi todos los médicos oftalmólogos generales, ya que no se necesita un gonioleante para alcanzar el ángulo ni tampoco de experiencia para logra un buen enfoque, recientemente se desarrolló la SLT transescleral o directa²². Existe un protocolo de investigación que se basa en un dispositivo similar llamado EAGLE²³. El sistema de no contacto, automáticamente detecta y dirige la energía láser a través del limbo, actuando directamente sobre la malla trabecular. Realiza un tratamiento de baja energía sobre los 360 grados simultáneamente en 2 ms. Otro tipo de trabeculoplastia que se ha investigado es la de tipo micropulsado²⁴. Utiliza un láser de Diodo de 810 nm con una potencia de 2000 MW, un tamaño del Spot de 300 micras pero como la energía se envía en períodos muy cortos, no llegaría a producir un daño térmico y, por lo tanto, su efectividad ha sido comparable con el SLT. Tanto

el micropulso, como todos los procedimientos selectivos son equivalentes en cuanto eficacia, es por todo ello que se cree, tienen el mismo mecanismo de acción²⁵. Se ha publicado recientemente²⁶ un meta-análisis comparativo de todas las publicaciones disponibles sobre los efectos de la trabeculoplastia con láser. Hasta la fecha, no existen diferencias significativas entre las técnicas: ALT, SLT, SLT directa, SLT de baja intensidad o micropulso que demuestre una tecnología por sobre las demás, al menos en el primer año luego de tratamiento.

Adicionalmente, el uso de medicaciones, aun las que no poseen conservantes, suele ser un problema en los pacientes con ojo seco²⁷. El láser, sería una opción ideal en pacientes con enfermedad superficial. Sin embargo, existen algunas trabas que pueden hacer más complejo indicar la trabeculoplastia antes que el enfoque tradicional de las gotas. Se ha publicado un reporte²⁸ donde los pacientes no adoptaban la conducta del láser inicial pues, interpretaron que el método era más invasivo que las medicaciones y sentían desconfianza en el profesional. La educación sobre pros y contras es clave para vencer barreras de este tipo. Así como señalamos que la falta de adherencia al tratamiento médico es un problema frecuente dónde preferir el láser tiene sus ventajas, en casos donde se inicia con trabeculoplastia, y el procedimiento es efectivo, si no continúan los controles, le podría quedar al paciente una falsa sensación de seguridad. Si no es advertido que las evaluaciones son permanentes, las consecuencias, en caso de progresión, conducirían a daños severos.

Como en otros tratamientos iniciales del glaucoma, el efecto de la trabeculoplastia es mayor cuanto más alta es el nivel de la PIO sin tratar. En los casos dónde se utiliza láser como adyuvante o en los glaucomas de tensión normal su efectividad es menos evidente²⁹.

En definitiva, la evidencia científica publicada es suficiente para asegurar que el tratamiento en el ángulo abierto mediante láser: La trabeculoplastia, es una excelente opción para iniciar un tratamiento de glaucoma, en un paciente donde sea necesario mantener valores entre 25-30% de los basales³⁰. Esto es, en glaucomas de ángulo abierto no inflamatorios tempranos o moderadamente avanzados.

BIBLIOGRAFÍA

- Chan MPY, Broadway DC, Khawaja AP, et al. Glaucoma and intraocular pressure in EPIC-Norfolk Eye Study: cross sectional study. *BMJ*. 2017; 358:3889.
- Heijl A. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1268-79.
- Friedman DS, Okeke CO, Jampel HD, et al. Risk factors for poor adherence to eyedrops in electronically monitored patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116:1097-105.
- Jampel HD. Target Pressure in Glaucoma Therapy *J Glaucoma* 1997; 6:133-8.
- Garg A, Gazzard G. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future. *Eye* 2018; 32: 863-76.
- The Glaucoma Laser Trial (GLT). 2. Results of argon laser trabeculoplasty versus topical medicines. The Glaucoma Laser Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1990; 97:1403-13.
- Young JW, Caprioli J. Laser Trabeculoplasty as first-line glaucoma treatment *The Lancet* 2019; 393:1479-80.
- Brooks AM, West RH, Gillies WE. Argon laser trabeculoplasty five years on. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1988; 16:343-51.
- Latina MA, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions. *Exp Eye Res*. 1995; 60:359-71.
- Gulati V, Fan S, Gardner BJ, Havens SJ, Schaaf MT, Neely DG, et al. Mechanism of action of selective laser trabeculoplasty and predictors of response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58:1462-8.
- Arora KS, Robin AL, Corcoran KJ, Corcoran SL, Ramulu PY. Use of various glaucoma surgeries and procedures in medicare beneficiaries from 1994 to 2012. *Ophthalmology*. 2015; 122:1615-24.
- Garg A, Vickerstaff V, Nathwani N, et al. Efficacy of repeat selective laser trabeculoplasty in Medication-Naive open-angle glaucoma and ocular hypertension during the light trial. *Ophthalmology* 2020;127:467-76.
- Gus Gazzard, Evgenia Konstantakopoulou, David Garway-Heath, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393:1505-16.
- European Glaucoma Society Terminology and guidelines for glaucoma 5th. 2020 <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>
- American Academy of Ophthalmology Primary open-angle glaucoma Preferred Practice Pattern. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp> Date: 2020 Date accessed: April 1, 2022.
- National Institute for Health and Care Excellence. Glaucoma: diagnosis and management. NICE guideline [NG81]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81>; 2017.
- Saunders LJ, Russell RA, Kirwan JF, et al. Examining visual field loss in patients in glaucoma clinics during their predicted remaining lifetime. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(1):102e109.
- Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty versus Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension *Ophthalmology* 2023; 30:139-51.
- Wise JB, Witter SL. Argon laser therapy for open-angle glaucoma. A pilot Study. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:319-22.
- Salim S, Aref A, Albis-Donado O, et al. Laser Trabeculoplasty: ALT vs SLT AAO EyeWiki. 2023. https://eyewiki.aao.org/Laser_Trabeculoplasty_ALT_vs_SLT.
- Realini T, Gazzard G, Latina M, Kass M. Low-Energy Selective Laser Trabeculoplasty Repeated Annually: Rationale for the COAST Trial. *J Glaucoma* 2021; 30: 545-51.
- Geffen N, Ofir S, Belkin A, y col. Transscleral selective laser trabeculoplasty without a gonioscopy lens. *J Glaucoma* 2017;26:201-7.
- Congdon N, Azuara-Blanco A, Solberg Y, Traverso C, Lester M, Cutolo C, Bagnis A, et al. Direct selective laser trabeculoplasty in open angle

- glaucoma study design: a multicentre, randomised, controlled, investigator-masked trial (GLAUrious).
24. Ma A, Yu S, Wong J. Micropulse laser for the treatment of glaucoma: A literature review. *Surv Ophthalmol*. 2019; 64:486-97.
 25. De Leon MI, Santana JFO, Lopex AG. Selective Laser Trabeculoplasty vs Micropulse Laser Trabeculoplasty for the Treatment of Open Angle Glaucoma And Ocular Hypertension. *International Journal of Research In Medical and Health Sciences*. 2017; 14:1.
 26. Rouxi Zhou, Yi Sun, Haiying Chen, et al. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis *Am J Ophthalmol* 2020; 229:301-13.
 27. Nijm LM, De Benito-Llopis L, Rossi GC, Vajaranant TS, Coroneo MT. Understanding the Dual Dilemma of Dry Eye and Glaucoma: An International Review *Asia Pac J phthalmol*. 2020; 9:481-90.
 28. Bonafede L, Sanvicente C, Hark L, et al. Beliefs and Attitudes of Ophthalmologists Regarding SLT as First Line Therapy for Glaucoma *J Glaucoma* 2020; 29:851-6.
 29. Julian PT, Higgins SG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011
 30. Higginbotham EJ. "Who's on first?": considering the options for primary glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:191-3.



Degeneración transináptica anterógrada de la vía visual

Blanca Benito-Pascual MD¹, Federico Sáenz-Francés MD, PhD¹, David Llanos-Pérez MD², Enrique Santos-Bueso MD PhD¹

¹Servicio de Oftalmología, Unidad de Neurooftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

²Servicio de Radiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

Objetivo. Demostrar la degeneración transináptica anterógrada (DTA) en pacientes eviscerados, enucleados, exenterados o con patología ocular terminal para la visión.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo de 11 pacientes, enucleados, eviscerados, exenterados o amauroticos, con resonancia magnética nuclear cerebral posterior. Se clasificó la atrofia cerebral (lóbulo occipital, fisura calcarina y parietoccipital), mediante el mismo especialista en radiología, en: no atrofia, atrofia leve, atrofia moderada y atrofia grave. Se calculó el tiempo desde la amaurosis y desde la cirugía hasta la prueba, la edad del paciente a la amaurosis y a la cirugía y se calculó la correlación con el grado de atrofia.

Resultados. Se analizaron un total de 11 pacientes, 7 varones, mediana de edad 77 años (rango 24). Las causas de la pérdida de función visual fueron: traumatismo, desprendimiento de retina (DR), cáncer (melanoma y carcinoma epidermoide) y glaucoma. 9 pacientes fueron enucleados por ojo ciego doloroso y ptosis bulbi, otros 3 pacientes quedaron en amaurosis por DR crónico. El análisis de las pruebas de imagen mostró mayor grado de atrofia en el lado contralateral. Se demostró una relación entre el grado de atrofia y el tiempo desde la pérdida de función visual.

Conclusiones. Es posible determinar la existencia de repercusiones cerebrales debido a daño ocular, así como su cuantificación, y su relación temporal. Dado que un mayor porcentaje de fibras se decusan en el quiasma se halló mayor atrofia en el lado contralateral al globo ocular dañado.

PALABRAS CLAVE: Degeneración anterógrada; vía visual; enucleados; eviscerados; amaurosis.

INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la teoría neuronal, Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)¹, había interés sobre los procesos de degeneración neuronales. El propio Ramón y Cajal estudió la degeneración y regeneración neural en su libro publicado en 1912². Este es un tema de creciente interés en nuestros días ya que permite conocer mejor enfermedades neurodegenerativas cada vez más prevalentes y con una alta morbilidad en como la esclerosis múltiple y el Alzheimer y así avanzar en un tratamiento eficaz para las mismas³.

El daño axonal secundario es debido a un insulto celular bien generado por una hemorragia, una cirugía,

una infección, un tumor, un traumatismo o por enfermedades desmielinizantes entre otros. Se produce una degeneración neuronal distal al mismo mediante procesos de desmielinización y de desintegración de la propia neurona afectada o del sistema neuronal en su conjunto, dando en este último caso una lesión a distancia del daño. Primeramente, se produce una desconexión funcional, disfunción o diasquisis de la neurona afectada por el daño y, secuencialmente, una serie de cambios morfológicos o degeneración axonal secundaria. Hay dos tipos de degeneraciones axonales secundarias, cuando afecta a una neurona (Walleriana) o cuando afecta secuencialmente a neuronas intactas conectadas sinápticamente con la que recibió el daño (transináptica o gliosis)⁴. A su vez pueden dividirse en anterógrada (en el sentido de la transmisión del impulso) o retrógrada (en sentido inverso a la transmisión del impulso)⁴. En la degeneración podemos diferenciar tres fases en función de los cambios anatomopatológicos. En la primera fase

Correspondence:

Blanca Benito-Pascual
Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof Martín Lagos s/n
28040 Madrid
E-mail: blancabenito91@gmail.com

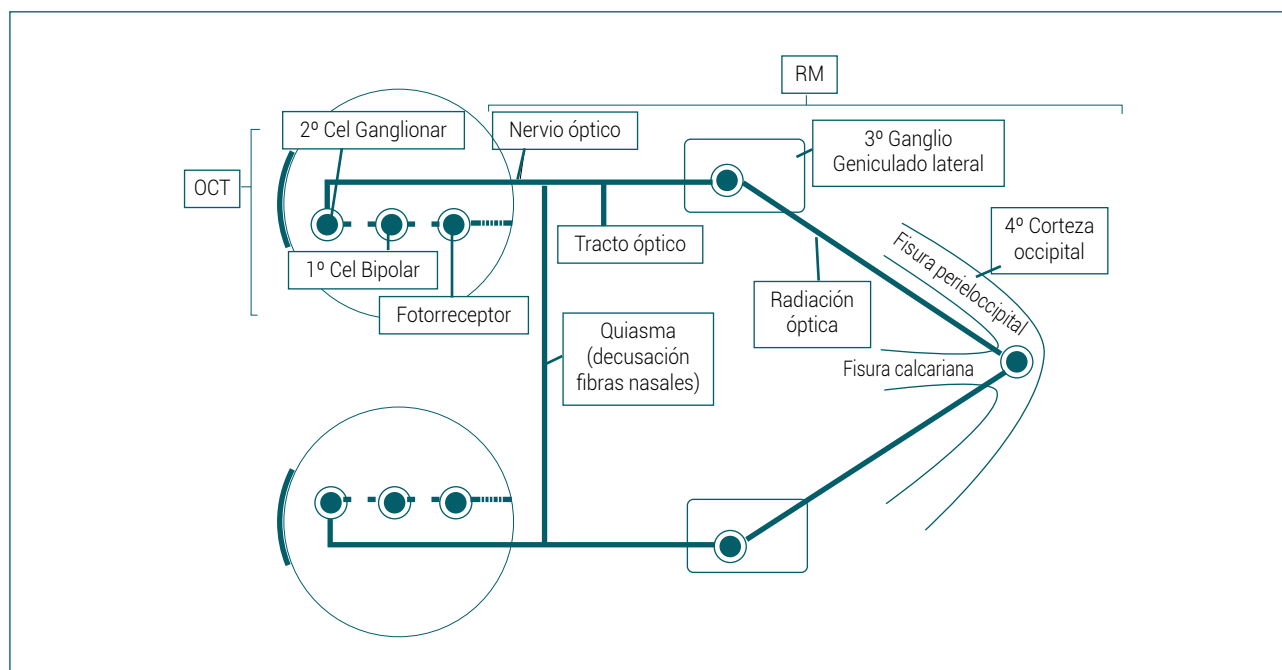


FIGURA 1. Esquema de la vía visual humana. OCT: tomografía de coherencia óptica, RM: resonancia magnética nuclear.

se produce la desintegración física del axón y la mielina y la aparición de lípidos como consecuencia de esa degradación⁵. En la segunda fase desaparece la mayor parte de la mielina fragmentada que durante los tres primeros meses se ha dividido en lípidos y grasas neutras que son fagocitados⁶. En la tercera fase se produce una gliosis generalizada afectándose la totalidad del área axonal⁵.

En el estudio de la degeneración neuronal el sistema ocular ha ocupado desde hace tiempo un lugar privilegiado ya que la vía visual constituye un magnífico ejemplo de un sistema neural que permite estudiar in vivo los procesos neurológicos. Los fotorreceptores convierten la energía luminosa en señales químicas mediante los pigmentos fotosensibles localizados en sus organelas y transmiten esa información a las primeras neuronas de este sistema que son las células bipolares localizadas en la capa nuclear interna de la retina. El impulso se modula mediante otras neuronas (células amacrinas y horizontales) hasta llegar a las segundas neuronas: las células ganglionares localizadas en la capa de células ganglionares de la retina. Los axones de estas células forman la capa de fibras nerviosas de la retina, conforman el nervio óptico, los haces nasales se decusan en el quiasma (entre los que se incluye el más voluminoso o haz papilo-macular) y tras sinaptar en el ganglio geniculado

lateral (tercera neurona) llegan a la cuarta neurona localizada en la corteza visual primaria (V1) situada alrededor de la cisura calcarina del lóbulo occipital del cerebro (Fig. 1). La señal visual descarga en el área V1, pero son necesarias las áreas de asociación dorsal (hacia el lóbulo parietal): encargada de la percepción del movimiento; y ventral (hacia el lóbulo temporal): encargada del reconocimiento de objetos; para poder ser conscientes de lo que vemos³. La lesión del córtex occipital primario produciría una ceguera cortical y la extensión a las áreas de asociación la ceguera de Anton-Babinski⁷. El órgano visual nos permite la exploración in vivo no invasiva de la primera y segunda neurona del sistema, mediante sistemas de adquisición de imágenes como es la tomografía de coherencia óptica que permite incluso la medición objetiva del grosor de dichas capas celulares y de esta forma detectar posibles atrofas. La tercera y cuarta neurona se pueden estudiar mediante pruebas de imagen como la resonancia magnética nuclear cerebral (RMNC)¹².

Dentro de las cirugías mutilantes de la órbita podemos encontrar la evisceración ocular (vaciamiento del globo ocular, manteniendo esclera, músculos extraoculares y nervio óptico), enucleación ocular (extirpación completa del globo ocular tras seccionar el nervio óptico y los músculos extraoculares),

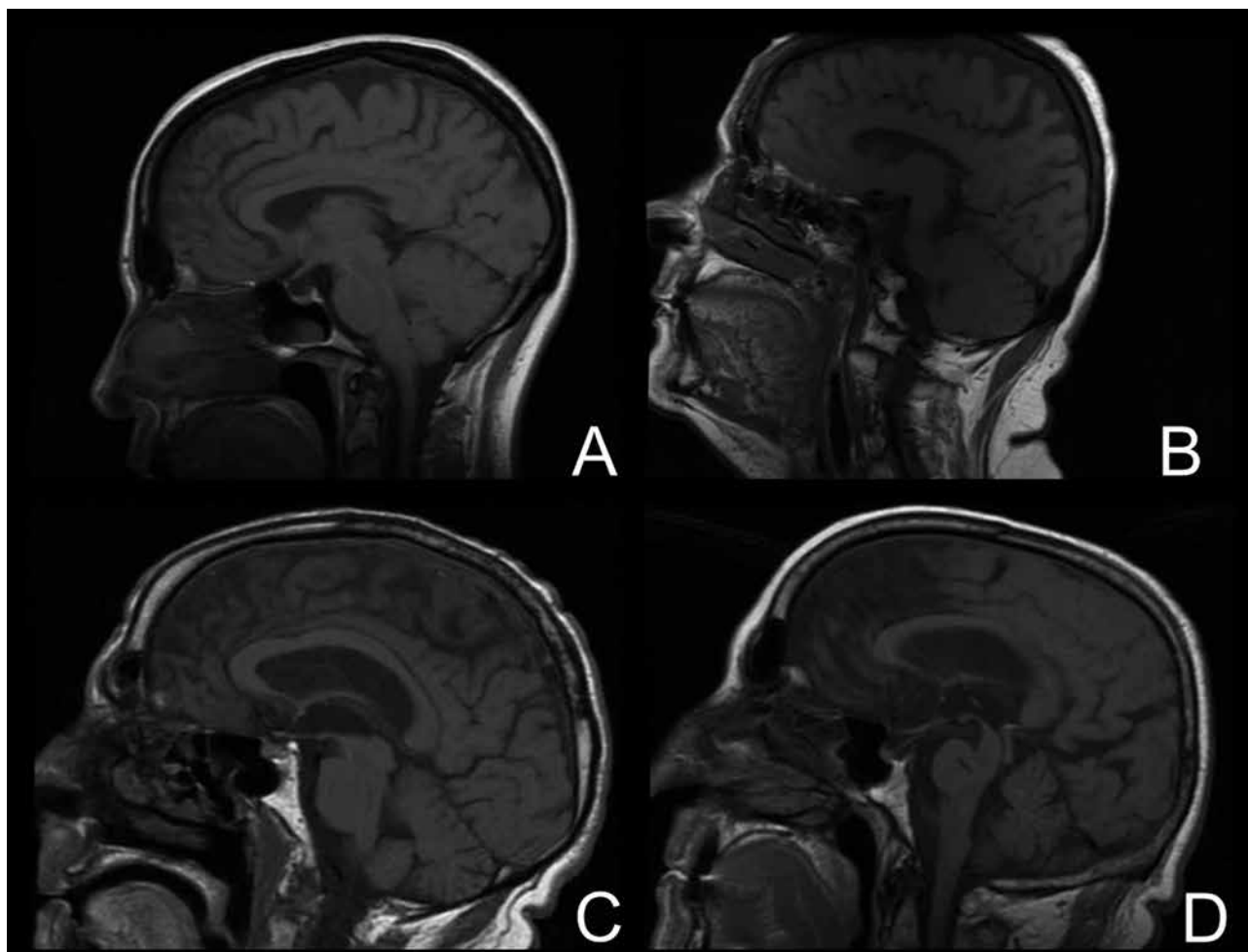


FIGURA 2. Imágenes de atrofia grado 0 (A), grado 1 (B), grado 2 (C) y grado 3 (D).

exenteración orbitaria (extirpación quirúrgica de la cavidad orbitaria, es infrecuente su realización, pero puede ser necesaria en patología neoplásica grave o en infecciones agresivas). Existen muchas causas de evisceración, suelen ser ojos amauroticos dolorosos debidos a glaucoma, patología de retina (desprendimientos de retina (DR) crónicos en su mayoría) o patología corneal no susceptible de queratoplastia, pero también debidos a tumores, infecciones graves o traumatismos. Cuando la afectación, en su mayoría tumoral o infecciosa, incluye esclera es necesario recurrir a la enucleación y solo en casos graves se recurre a la evisceración⁸⁻¹⁰.

Los primeros en estudiar la degeneración transináptica anterógrada (DTA) en el sistema visual fueron Goldby et al. en 1957 que analizaron los cambios cerebrales postmortem de un paciente enucleado años atrás observando disminución celular en el ganglio geniculado lateral¹¹. Estudios realizados posteriormen-

te en primates corroboraron sus hallazgos^{12, 13}. En la literatura podemos encontrar ejemplos del estudio de este proceso en diferentes patologías: glaucoma^{14, 15}, neuritis óptica¹⁶⁻¹⁹ o degeneración macular^{20, 21}, pero ningún estudio que comprenda varias enfermedades juntas ni que estudie posibles factores que relacionen el daño y la pérdida celular.

En este trabajo pretendemos demostrar la DTA en el sistema visual, su gradación y su posible correlación con el tiempo desde la pérdida de funcionalidad visual.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo. Se reclutó, mediante codificación intrahospitalaria, pacientes con "enucleación o evisceración o exenteración" desde 2010 hasta 2019. Se incluyeron todos los pacientes con RMNC posterior al cese de función visual (amaurosis), aunque ésta no fuera debida en

TABLA I. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

PACIENTE	SEXO	EDAD	OJO	CAUSA AMAUROSIS	EDAD AMAUROSIS (AÑOS)	EDAD CIRUGÍA (AÑOS)
1	Hombre	83	Izquierdo	Traumatismo	73	73
2	Hombre	77	Izquierdo	Ptisis por DR	63	–
3	Mujer	76	Izquierdo	Carcinoma epidermoide	–	67
4	Mujer	64	Derecho	Ptisis por DR	54	55
5	Hombre	84	Izquierdo	Melanoma coroideo	76	76
6	Hombre	67	Izquierdo	Glaucoma neovascular	55	60
7	Hombre	88	Izquierdo	Carcinoma epidermoide	–	83
8	Hombre	88	Izquierdo	Traumatismo	83	83
9	Mujer	68	Izquierdo	DR crónico	58	–
10	Mujer	87	Izquierdo	Panuveítis	84	–
11	Hombre	68	Derecho	Traumatismo	39	39

DR: desprendimiento de retina; Cirugía: evisceración, enucleación o exenteración; –: no se conoce momento de amaurosis o finalmente el paciente no fue enucleado, eviscerado o exenterado.

última instancia a la extirpación quirúrgica del globo ocular a pesar de estar codificados como tal en el sistema. Se excluyeron aquellos pacientes con otras patologías neurodegenerativas que pudieran interferir con la interpretación de la RMNC como patologías neurodegenerativas que cursan con atrofia cerebral como enfermedad de Parkinson, Alzheimer, demencias, etc.

Se analizaron las pruebas de imagen mediante el mismo especialista radiólogo que determinó el grado de atrofia occipital, de la fisura calcarina y de la fisura parietooccipital. Se clasificó dicha atrofia en 4 niveles: 0 o no atrofia, 1 o atrofia leve, 2 o atrofia moderada y 3 o atrofia grave.

La clasificación se realizó mediante comparación del volumen de las fisuras con el de la fisura menos afectada en la prueba del paciente (por la edad o por otras enfermedades concomitantes), siendo leve cuando el aumento de la fisura estudiada era de aproximadamente un cuarto de la de referencia, moderada cuando el aumento era de la mitad y grave cuando era más de la mitad (Fig. 2).

Se calcularon los tiempos desde amaurosis o cirugía hasta la prueba de imagen y las edades a la

amaurosis y a la enucleación y se realizaron análisis de correlación con el grado de atrofia mediante el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para MacOS.

RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 11 pacientes, 7 eran hombres y 4 eran mujeres, la mediana de edad resultó ser 77 años (rango 24). y respecto de la lateralidad del ojo patológico se obtuvo 2 ojo derechos y 9 ojos izquierdos. 8 de los pacientes fueron enucleados, 3 no fueron enucleados antes de la RMNC, pero eran ojos amauroticos, los 3 debidos a DR crónicos (Tabla I).

La mediana del tiempo desde amaurosis hasta la prueba fue de 8 meses (rango 239) y la mediana del tiempo desde enucleación hasta la prueba fue de 9,5 meses (rango 239). Se calcularon las edades a la enucleación (mediana 70 años, rango 44) y a la amaurosis (mediana 63 años, rango 45). La mediana de atrofia occipital ipsilateral fue de 0, con un rango de 2, mientras que la contralateral fue de 1, con un rango de 3 (Tabla II).

A la hora de analizar la atrofia occipital de los pacientes nos encontramos mayor grado de atrofia

TABLA II. TIEMPOS DESDE LA RESONANCIA MAGNÉTICA HASTA LA AMAUROSIS O HASTA LA ENUCLEACIÓN DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

PACIENTE	TIEMPO DESDE AMAUROSIS (MESES)	TIEMPO DESDE CIRUGÍA (MESES)	ATROFIA OCCIPITAL IPSILATERAL	ATROFIA OCCIPITAL CONTRALATERAL
1	8	8	2	3
2	6	-	0	1
3	-	1	0	1
4	83	71	0	1
5	7	7	1	2
6	132	36	2	3
7	11	11	1	2
8	4	4	0	1
9	48	-	0	1
10	1	-	0	0
11	240	240	2	3

Grados de atrofia 0-4. Cirugía: evisceración, enucleación o exenteración. -: se desconoce momento de amaurosis o finalmente el paciente no fue enucleado.

TABLA III. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL

	ATROFIA OCCIPITAL IPSILATERAL			ATROFIA OCCIPITAL CONTRALATERAL		
	B	IC95%	R ²	B	IC95%	R ²
Tiempo desde enucleación a RM	0,004	-0,006 0,015	0,16	0,004	-0,006 0,015	0,16
Tiempo desde amaurosis a RM	0,007	-0,002 0,015	0,31	0,008	-0,002 0,018	0,32
Edad a la amaurosis	-0,025	-0,078 0,028	0,15	-0,035	-0,093- 0,023	0,23
Edad a la enucleación	-0,021	-0,078 0,037	0,11	-0,21	-0,078 0,037	0,11

Grados de atrofia 0-4. Cirugía: evisceración, enucleación o exenteración. -: se desconoce momento de amaurosis o finalmente el paciente no fue enucleado.

en el lado contralateral al ojo afectado. La atrofia es visiblemente mayor y más evidente en los pacientes con mayor tiempo desde enucleación o amaurosis.

Los estudios de regresión lineal simple analizaron las relaciones de la atrofia respecto al tiempo desde enucleación, tiempo desde amaurosis, edad a la enu-

cleación y edad a la amaurosis sin hallarse relaciones significativas para ningún parámetro (Tabla III).

DISCUSIÓN

Los estudios publicados hasta la fecha sobre degeneración transináptica secundaria a eviscera-

ción, enucleación o exenteración se remontan al siglo XX. Dichos estudios se centran en el estudio histopatológico de los cambios cerebrales en autopsias de pacientes con evisceración previa. Los estudios publicados se centran principalmente en el ganglio geniculado, aunque hay otros que analizan también el córtex visual primario. Son estudios de 1-5 pacientes, limitados a describir los hallazgos histológicos⁷⁻⁹.

Los estudios sobre degeneración transináptica más actuales (siglo XXI) se centran en el estudio de patología neurodegenerativa como el glaucoma y la neuritis óptica, debida a esclerosis múltiple u otras patologías, en busca de datos que ofrezcan un tratamiento preventivo para dicha degeneración. Son series de pocos casos (n=10-30) donde no se estudian posibles factores predisponentes a la atrofia¹².

Nuestro estudio, sin embargo, se centra en demostrar la existencia de atrofia en el córtex visual primario e intentar relacionarla con posibles factores que puedan afectarla como es el paso del tiempo o la edad del paciente.

Los hallazgos en nuestro estudio muestran un mayor grado de atrofia en el córtex occipital contralateral al ojo afectado. Esto puede ser debido a que en el quiasma óptico se decusa un mayor porcentaje de fibras que las que siguen la vía ipsilateral. Entre las fibras que se decusan está el haz papilomacular, que transmite la gran mayoría de información visual^{12,13-20}.

En los estudios publicados hasta fecha se habla de una degeneración progresiva, que aumenta con el tiempo hasta la destrucción celular total^{12,13-20}. En nuestro estudio al rededor de un 16% de las variaciones en la atrofia se explican con el tiempo desde la enucleación, evisceración o exenteración y al rededor de un 31% se explica con el tiempo desde la amaurosis (Tabla III). Sin embargo, no se logró la significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes y a la dispersión de los datos de los mismos.

Se podría pensar de manera hipotética que el daño cortical secundario a la evisceración pudiera variar dependiendo de la edad del paciente en el momento de la lesión, un 20% de los cambios ipsilaterales pueden ser explicados por el tiempo a la amaurosis y un 11% por el tiempo a la enucleación, con pendientes negativas que indicarían que a menor edad en el momento de la amaurosis mayor grado de atrofia (Tabla III).

Como conclusión, podemos decir que el daño en primera y/o segunda neurona se traduce en una atro-

fía que llegaría hasta por lo menos la cuarta neurona en la vía óptica. Fue posible observar una tendencia entre el grado de atrofia y el tiempo transcurrido desde la enucleación, evisceración, exenteración o la amaurosis. La no positividad en las pruebas estadísticas podría ser debido probablemente al escaso número de pacientes y a la dispersión de los datos. Esta relación podría ser de utilidad a la hora de cuantificar el daño subclínico de las patologías oculares. Además, podría servir de factor pronóstico en patología neurooftalmológica. Es una información a tener en cuenta para realizar diagnóstico diferencial con otras patologías cerebrales a la hora de interpretar una prueba de imagen, así como para considerar la extensión al sistema nervioso central de las patologías oculares al estar íntimamente relacionadas por la vía visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Muñoz F, Boya J, Alamo C. Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramón y Cajal. *Brain Research Bulletin* 70: 391-405.
2. Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso Ramón y Cajal, Santiago 1913.
3. Lawlor M, Danesh-Meyer H, Levin LA, Davagnanam I, De Vita E, Plant GT. Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2018;63:296-306.
4. Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog and observations of the alterations produced there by in the structure of their primitive fibers. *Philos Trans R Soc Lond, Biol*. 1840.
5. Kuhn MJ, Mikulis DJ, Ayoub DM, et al. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology* 1989;172:179-82.
6. Inoue Y, Matsumura Y, Fukuda T, et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brain stem: temporal relationships. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:897-902.
7. Martín Juan A, Madrigal R, Porta Etessam J, Sáenz-Francés San Baldomero F, Santos Bueso E. Anton-Babinski syndrome, case report. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2018;93:555-557.
8. Beatty RM, Sadun AA, Smith LEH, Vonsattel JP, Richardson EP, Jr Direct demonstration of transsynaptic degeneration in the human visual system: a comparison of retrograde and anterograde changes. *Br J Ophthalmol*. 1971; 55: 233-242.
9. Kurz GH, Ogata J, Gross EM. Traumatic optic pathway degeneration. Antegrade and retrograde. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45: 143-146.
10. Kupfer C. The distribution of cell size in the lateral geniculate nucleus of man following transneuronal cell atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965; 24: 653-661.
11. Goldby F. A note on transneuronal atrophy in the human lateral geniculate body. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20:202-7.
12. Matthews M, Cowan WM, Powell TP. Transneuronal cell degeneration in the lateral geniculate nucleus of the macaque monkey. *J Anat*. 1960;94:145-69.

13. Ghetti B, Horoupian DS, Wiśniewski HM. Transsynaptic response of the lateral geniculate nucleus and the pattern of degeneration of the nerve terminals in the rhesus monkey after eye enucleation. *Brain Res.* 1972;45:31-48.
14. Dai H, Mu KT, Qi JP, Wang CY, Zhu WZ, Xia LM, et al. Assessment of lateral geniculate nucleus atrophy with 3TMR imaging and correlation with clinical stage of glaucoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1347-53.
15. Yücel Y, Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res.* 2008;173:465-78.
16. Tur C, Goodkin O, Altmann DR, et al. Longitudinal evidence for anterograde trans-synaptic degeneration after optic neuritis. *Brain.* 2016;139:816-28.
17. Audoin B, Fernando KTM, Swanton JK, et al. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. *Brain.* 2006;129:1031-9.
18. Barcella V, Rocca MA, Bianchi-Marzoli S, et al. Evidence for retrochiasmatic tissue loss in Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Brain Mapp.* 2010;31:1900-6.
19. Shannon P, Becker L, Deck J. Evidence of widespread axonal pathology in Wolfram syndrome. *Acta Neuropathol.* 1999;98:304-8.
20. Boucard CC, Hernowo AT, Maguire RP, et al. Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain.* 2009;132:1898-906.
21. Kitajima M, Korogi Y, Hirai T, et al. MR changes in the calcarine area resulting from retinal degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1291-5.



Actualización en glaucoma normotensional

Miguel A. Castejón Cervero, Gema Bolívar de Miguel, Consuelo Gutiérrez Ortiz, Javier Paz Moreno-Arrones, Carlos Vera Lara, Miguel Angel Teus Guezala

Departamento de Glaucoma. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA

El concepto de Glaucoma Normotensional (GNT) es acuñado por von Graefe en 1857¹. Desde su propuesta, el término ha sido muy controvertido probablemente porque hemos relacionado siempre el término Glaucoma con Presión intraocular (PIO) elevada por lo que nos resulta contradictorio hablar en estos términos en un paciente cuyo nivel de presión es estadísticamente normal. Es por esto, que algunos autores han intentado "redefinir" esta entidad con nombres como pseudoglaucoma, paraglaucoma, glaucoma de baja tensión o atrofia óptica arterioesclerótica² pero la verdad es que con poco éxito a la hora de alcanzar un acuerdo unánime. Lo que sí suscita un mayor consenso es incluir esta patología como una enfermedad de pequeño vaso o, incluso, como una neurovasculopatía.

Más allá del término que utilizemos, estos pacientes tienen las características de una neuropatía óptica glaucomatosa con una excavación papilar aumentada y un defecto de campo visual correspondiente al daño del disco, pero todos ellos promedian una PIO por debajo de 21 mmHg.

La gran incógnita es saber por qué se desarrollan estos cambios típicamente glaucomatosos con niveles de PIO normales. Son varias las teorías que se han planteado para poder explicar esta entidad. Se ha dicho que estos pacientes pueden tener una mayor sensibilidad que otros a un mismo nivel de PIO, pero la realidad es que se acepta que en la etiopatogenia de la enfermedad concurren una variedad de factores presión independientes que pueden prevalecer unos sobre otros dependiendo de cada paciente. En la figura 1 se resumen los factores conocidos que pueden intervenir en la patogénesis del GNT³.

Otra de las características del GNT es que no todos los pacientes se comportan de la misma mane-

ra. El GNT es la neuropatía óptica glaucomatosa más independiente de la PIO. Prueba de ello, es que hay pacientes que progresan aun bajando la PIO y otros que no progresan a pesar de mantener cifras de PIO cercanas a las basales. De ahí que el conocimiento y la mejora del resto de factores que intervienen en su etiopatogenia resulten trascendental para un mejor enfoque terapéutico de nuestros pacientes.

Kim y cols.⁴ clasificaron a los pacientes con GNT en 2 grupos según el nivel de PIO. El corte lo realizaban en 15 mmHg. Curiosamente, en los pacientes con $PIO \leq 15$ mmHg encontraron mayor incidencia de fenómeno de Raynaud y mayor respuesta vasoconstrictora periférica al frío y/o estrés emocional.

En relación con esto, en algún estudio⁵ se ha postulado una diferente preponderancia de los factores etiopatogénicos en los dos grupos. En los de $PIO \geq 15$ mmHg predominaría el aumento de la presión diferencial translaminar en la lámina cribosa y en los de $PIO \leq 15$ mmHg los factores vasculares.

Además, el GNT es la entidad glaucomatosa donde la presión arterial tiene una mayor interrelación. El número de pacientes diagnosticados de GNT se ha ido incrementado con el paso de los años. De hecho, en algunas poblaciones pueden suponer más del 90% de los diagnosticados de glaucoma. Conocemos en la mayoría de estos pacientes una alteración del flujo sanguíneo ocular con una disminución de la presión de perfusión y una alteración de la autorregulación vascular con frecuentemente disfunción endotelial. Además, hay una disminución de la vascularización coroidea y de la densidad vascular peripapilar. Cuando un paciente hipertenso arterial es tratado de forma más "agresiva" se pueden producir serios eventos adversos como cuadros sincopales, insuficiencia renal y anomalía de los electrolitos y, probablemente con ellos, podríamos incluir el GNT puesto que son pacientes que sobre todo de noche tienen unos descensos (dips) considerables de la presión sistólica que afectan de forma importante en su progresión⁶. Las cifras para considerar a un paciente hipertenso cambiaron en 2017 de 140/90 a 130/80 por lo que

Correspondencia:

Departamento de Glaucoma.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.
Madrid.
Email: miguelcastejon99@gmail.com

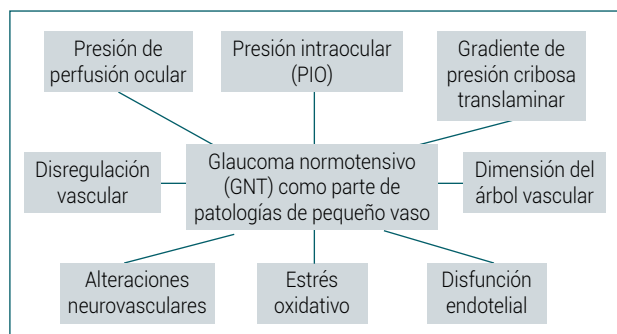


FIGURA 1. Alteraciones etiopatogénicas que podemos encontrar en pacientes con GNT.

un mayor número de individuos han sido etiquetados como tales y un mayor número son también tratados. Puede ser una de las causas de la mayor incidencia de GNT en los últimos años.

En otro grupo de pacientes, destaca como preponderante en la etiopatogenia la presión diferencial a través de la lámina cribosa. En estos casos, los pacientes tendrían una disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) antes que un incremento de la PIO. En un estudio publicado en *Ophthalmology*⁷ en pacientes con glaucoma, los pacientes que tenían una mayor presión de LCR eran los más jóvenes, con mayor índice de masa corporal y con más alta presión sanguínea. Esto por sí solo podría explicar porque el GNT es más prevalente en la población japonesa que, por ejemplo, en la americana. Pero si queremos cerrar el círculo de la etiopatogenia del GNT, estos pacientes más obesos y con mayor TA serán los que sean tratados más intensamente de esta hipertensión y ello incidirá en más posibilidad de GNT por causas vasculares.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

Desde el punto de vista de la prevalencia, el GNT es más frecuente en mujeres. Su incidencia es muy diferente desde el punto de vista geográfico siendo mucho más frecuente en Asia. El estudio Tajimi⁸ realizado en Japón, mostró que un 92% de los pacientes con Glaucoma Primario de Angulo Abierto (GPAA) tenían una PIO ≤ 21 mmHg. El estudio Sangju⁴ en Corea subía la cifra hasta un 94,4%. Sin embargo, en poblaciones como la sudafricana, en Estados Unidos o en Europa la incidencia está por debajo del 50%.

Se ha estudiado el componente hereditario en el glaucoma GNT, sin un patrón definido. De tal manera que, de todos los casos de glaucoma, el 43% son familiares⁹.

En los últimos años se han estudiado diferentes genes relacionados con el GPAA, como el gen MYOC (GLC1A) que codifica la proteína miocilina, presente en el humor acuoso y en la matriz extracelular de la red trabecular. El glaucoma debido a mutaciones en MYOC generalmente se asocia a un aumento de la PIO. La miocilina interacciona con diversas proteínas extracelulares a través de sus dominios amino y carboxilo terminales. Estas interacciones podrían desempeñar un papel importante en la regulación de la PIO. Igualmente, los genes WDR36, y CYP1B1, cuando están mutados, parecen implicados en distintas formas clínicas de la enfermedad^{9,10}.

También se han descrito mutaciones en el gen OPTN (optineurina, 10p14) y el gen TBK1 (12q14.1) que pueden desencadenar un GNT familiar, grave y de inicio en personas menores de 40 años^{11,12}. Ambas proteínas interactúan ya que se requieren para la función normal de las vías inflamatorias y la autofagia, y ahora nos han mostrado que las mutaciones en cualquiera de los dos genes se asocian con glaucoma¹².

BIOMECÁNICA Y GNT

La biomecánica corneal refleja la capacidad de almacenar y disipar energía y, en los últimos años, se han relacionado cambios en las propiedades biomecánicas corneales con el glaucoma. Así, la histéresis corneal (HC) es menor en pacientes con glaucoma frente a individuos normales y también una menor histéresis se ha relacionado con un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad¹³. Diversos estudios han demostrado una diferencia en el comportamiento biomecánico entre los pacientes con GNT y aquellos con glaucoma hiperbárico (GHB).

Para las medidas de la biomecánica corneal contamos con tonómetros de no contacto; el primero que se desarrolló fue el Ocular Response Analyzer (ORA) que nos ofrece la HC y el factor de resistencia corneal (FRC). Los pacientes con GNT tienen una menor HC y una disminución del FRC respecto a los pacientes con GHB^{14,15}.

El otro tonómetro que nos da información sobre la biomecánica corneal es Corvis, que emplea una cámara Scheimpflug de alta velocidad y nos ofrece parámetros de la respuesta dinámica corneal y de la concavidad de la misma. En los pacientes con GNT se ha observado un menor tiempo de mayor concavidad (Hct) y menor A1t (tiempo en alcanzar la primera aplanación) respecto al grupo control, pero una mayor

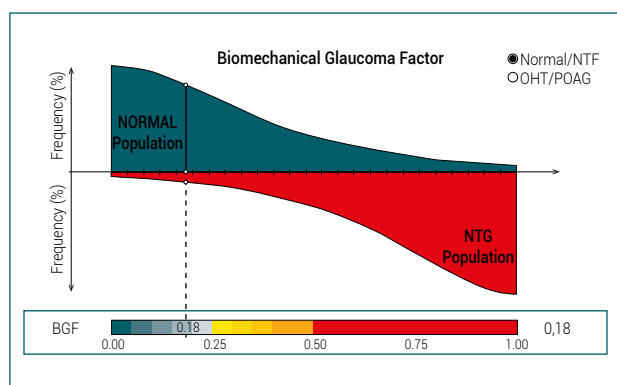


FIGURA 2. Medidas del BGF en población normal y en pacientes con GNT.

HC-DA (amplitud de deformación en la máxima concavidad)¹⁴. También se ha observado que los pacientes con GNT presentan un menor SSI (stress-strain index), que es un parámetro que describe las propiedades elásticas de la córnea más independiente del espesor corneal y la PIO, frente a los pacientes con GHB¹⁶. Se sigue implementando el software del Corvis y se ha desarrollado en los últimos años un nuevo índice denominado factor de glaucoma biomecánico (BGF), basado en la respuesta dinámica corneal y el espesor corneal, y que permite discriminar entre ojos con GNT y ojos sanos¹⁷. El BFG muestra la probabilidad de que la córnea de un paciente sea más comparable al comportamiento biomecánico de pacientes sanos o de pacientes con NTG como vemos en la figura 2. Los pacientes normales tienen un BFG por debajo de 0,5. Sin embargo, los GNT tienen una media de $0,67 \pm 0,24$.

En resumen, parece que los pacientes con GNT tienen diferentes propiedades biomecánicas oculares que los pacientes sanos y que su comportamiento es también distinto al de los pacientes con GHB.

CLÍNICA

De manera general, los pacientes afectados de glaucoma suelen ser asintomáticos hasta una fase avanzada de la enfermedad, en la que la disminución de la capacidad visual y la percepción de un escotoma en el campo visual (CV) aparecen, siendo las características clínicas del GNT las mismas que en el GPAA, a excepción del nivel de PIO.

Para poder realizar un diagnóstico correcto, conviene prestar especial atención al nervio óptico (NO), en cuanto al daño glaucomatoso. El GNT provoca un adelgazamiento del anillo neuroretiniano, que en

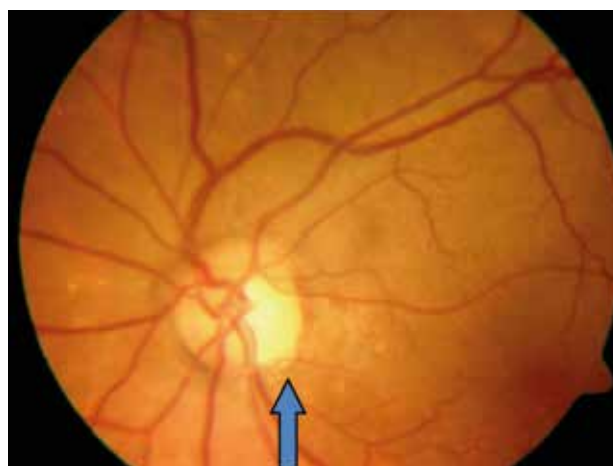


FIGURA 3. Muesca a nivel inferotemporal del disco óptico en un paciente con GNT.

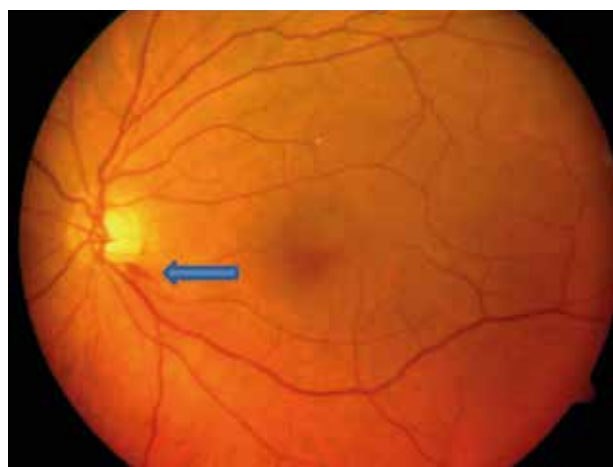


FIGURA 4. Hemorragia en disco en un paciente con GNT.

muchos casos suele ser focal (mayoritariamente a nivel inferotemporal) (Fig. 3), así como un aumento de la excavación óptica y de la atrofia peripapilar^{18,19}. De manera característica se ha sugerido la presencia de hemorragias en disco (HD), en forma de astilla, radiales al borde de la papila (Fig. 4) con una mayor afectación a nivel del CV con respecto al daño en el NO²⁰. Esta afectación del CV en el GNT suele ser más profunda y cercana a la fijación que en el GPAA (FIGURA 5) lo que hace que algunos pacientes puedan ser diagnosticados al notar una clara afectación en su visión central. Además, en algunos pacientes, hagamos el tratamiento que hagamos los escotomas centrales acaban extendiéndose a través del rafe horizontal hasta completar un defecto central completo como vemos en la evolución del CV del paciente de la figura 5.

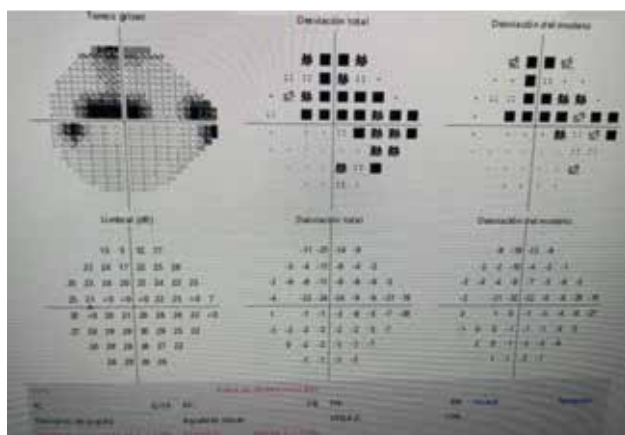


FIGURA 5. Progresión de defecto campimétrico central, inicialmente con amenaza de la fijación, a pesar de una bajada importante de PIO tras cirugía filtrante.

En cuanto a la afectación de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), se ha observado que en este subgrupo de pacientes se encuentra más preservada que en el GPAA¹⁸ aunque hay cierta controversia²¹.

Hay que tener en cuenta que un 50% progresan aún con una bajada importante de la PIO y que con PIO ≤ 12 mmHg un tercio siguen progresando. En cuanto a los posibles factores de riesgo (FR) de progresión de enfermedad glaucomatosa en el GNT, hay estudios que destacan la presencia de las HD como los pacientes con mayor riesgo^{20,22}. Según el Low-Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS)²³, la edad, la disminución de la presión de perfusión de la cabeza del NO y la hipotensión arterial en relación al uso de fármacos antihipertensivos, serían también, factores a tener en cuenta.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Los pacientes con GNT suelen presentar enfermedades asociadas que, en su mayoría, comparten factores etiopatogénicos similares.

Las más frecuentes son:

Migraña. Existen estudios, como el LoGTS, que han encontrado una mayor prevalencia de migraña en la población con GNT que en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o controles. La posible asociación de la migraña y el fenómeno de Raynaud con el GNT se debería a las anomalías en el flujo vascular^{24,25}.

Síndrome de Flammer. El síndrome de Flammer o disregulación vascular primaria se caracteriza por una adaptación insuficiente o inapropiada del flujo vascular a las necesidades del tejido²⁶. Se presenta con mayor prevalencia en mujeres y en Asia, con una respuesta alterada al frío o al estrés, retraso en el tiempo



de inicio del sueño, disminución de la sensación de sed y caídas nocturnas de la TA.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

En algunos estudios se ha encontrado una asociación de este síndrome con el GNT, aunque hay cierta controversia con resultados contradictorios dependiendo de las fuentes. En esta patología se produce de forma repetida una obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, que da lugar a hipoxia, hipercapnia y aumento de la resistencia vascular y activación del sistema simpático. Debido a las anomalías gaseosas sanguíneas se podría producir una inadecuada regulación en el flujo sanguíneo del nervio óptico. En el metaanálisis de Liu y cols¹⁴, se encontró una asociación significativa entre el SAOS y el grosor de la capa de fibras nerviosas.

Infartos cerebrales silentes. Los infartos centrales silentes son infartos cerebrales resultado de la oclusión vascular y que son un hallazgo incidental en RMN o TC, y por lo tanto sin signos neurológicos. El nervio óptico es una extensión del cerebro y las células ganglionares retinianas son una parte especializada del sistema nervioso central. Se ha observado que en los pacientes con GNT es frecuente encontrar estos infartos cerebrales silentes, y que se hallan con mayor frecuencia en pacientes con GNT que presentan progresión en el campo visual frente a pacientes sin progresión²⁴.

Enfermedad de Alzheimer. Sugiyama y cols²⁷ encontraron que un 22,6% de pacientes con GNT mostraban un patrón de perfusión cerebral similar al de la enfermedad de Alzheimer aun sin presentar ningún signo de esta enfermedad. En pacientes sanos, la incidencia era solo del 1%

TRATAMIENTO

Tratamiento médico.

El objetivo del tratamiento es la reducción de la PIO. El *Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study* (CNTGS) demostró que bajarla un 30 % puede disminuir la progresión frente al no tratamiento. A pesar de ello, el 12 % de los pacientes de ese estudio, siguieron empeorando²⁸.

En el GNT pueden usarse los mismos tratamientos que para otros tipos de glaucoma, pero con algunas puntualizaciones.

El LoGTS comparó el tratamiento con brimonidina versus timolol en monoterapia en pacientes con GNT. En los tratados con el alfa agonista había un mayor índice de abandono por sus efectos secundarios pero los que se mantenían con brimonidina tenían menos progresión campimétrica frente a los tratados con timolol a pesar de conseguir presiones similares²⁹. Estos resultados se explican por la supuesta protección de la brimonidina por mecanismos no relacionados con la PIO. Se han descrito efectos neuroprotectores de este fármaco en algunos estudios preclínicos. Para evitar el descenso de la PIO, la droga fue administrada intraperitonealmente en ratas con glaucoma inducido mediante cauterización de las venas episclerales. Los animales tratados mostraron una pérdida baja de células ganglionares tras el aumento de la PIO³⁰. En un modelo de lesión del nervio óptico, Lindsey et al.³¹ observaron la misma protección para las células ganglionares tras la administración intraperitoneal de brimonidina. Otra posible explicación podría ser la sugerida por Hayreh³² quien sostiene que los beta-bloqueantes inducen una caída significativa de presión diastólica nocturna, por lo que los pacientes con GNT en terapia con estos fármacos progresarían a mayor velocidad que aquellos que no estuvieran tratados con ellos.

El Omidenepag Isopropyl es un nuevo análogo de las prostaglandinas que en los estudios preliminares en el GNT ha demostrado una reducción de la PIO desde una preoperatoria de $15,7 \pm 2,6$ mmHg hasta una postoperatoria de $13,6 \pm 2,4$ mmHg en 4 meses de seguimiento. Sin embargo, en el 7,4% de los pacientes, aparecieron efectos adversos tales como hiperemia conjuntival y dolor ocular³³.

Los fármacos inhibidores de la Rho-kinasa como el Ripasudil y el Netarsudil se han mostrado eficaces en el GNT^{34,35}. Estos medicamentos aumentan el óxido nítrico en el endotelio de la malla trabecular,

aumentando el flujo de humor acuoso a través de la misma y, potencialmente, también podrían actuar mejorando el flujo sanguíneo en la vasculatura del nervio óptico³⁶.

Por otra parte, un suplemento con propiedades antioxidantes; el Resveratrol que se encuentra en la piel de las uvas rojas, cacahuets, ciertos frutos rojos y el vino tinto, podría tener un efecto vasoprotector en el glaucoma inhibiendo la síntesis de ET-1³⁷.

El extracto de *Ginkgo biloba* se ha usado para tratar patologías tales como el Alzheimer y otras demencias, la insuficiencia vascular cerebral, problemas circulatorios y la esquizofrenia. Sin embargo, no existe consenso sobre sus efectos en el GNT. Por una parte, Quaranta et al.³⁸ publicó que, administrado durante 4 semanas, mejoraba los índices campimétrico en el GNT. En el estudio de Lee et al.³⁹, en el que se administraba por un tiempo prolongado, se enlentecía la progresión del campo visual en pacientes con GNT. Por otra parte, Guo et al.⁴⁰ no encontró efectos beneficiosos ni en el campo visual ni en la sensibilidad al contraste tras 4 semanas de tratamiento.

La Nimodipina se ha usado en pacientes con síntomas vasoespásticos y GNT. Este bloqueador de los canales del calcio normaliza el flujo retiniano y aumenta el coroideo⁴¹. Por otra parte, el magnesio oral parece mejorar el defecto medio del campo visual en el GNT, aunque sin modificar el flujo ocular⁴².

Recientemente, se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico puede suprimir la translocación del GAPDH y la muerte celular. El GAPDH es una enzima con papel en la producción de energía en la vía de la glicólisis y participa en la reparación y transcripción del ADN. Por lo que podría tener un papel potencial en las enfermedades neurodegenerativas, incluido el glaucoma⁴³.

Láser y tratamiento quirúrgico

A pesar de disminuir la PIO, como hemos comentado previamente, aproximadamente el 50% de los pacientes con GNT siguen progresando^{44,45} por lo que es posible que este tipo de glaucoma necesite descensos más sustanciales de PIO que otros.

En estudios retrospectivos, Iversen et al.⁴⁶ and Schultz et al.⁴⁷ notificaron que el 90% de estos pacientes que fueron sometidos a trabeculectomía consiguieron presiones por debajo de los 10 mmHg al año de seguimiento, con una tasa de éxito del 68% a los 4 años. Sin embargo, el 53% tuvieron complicaciones, siendo la más frecuente la hipotonía.

La cirugía de glaucoma mínimamente invasiva (MIGS) podría ser una alternativa más segura. Sin embargo, todavía son pocas las series publicadas, y se necesitan más estudios para establecer el perfil terapéutico de estos dispositivos. Además, las técnicas MIGS no son las más indicadas cuando buscamos una presión objetivo muy baja⁴⁸.

Para disminuir el índice de complicaciones, otra opción como en cualquier tipo de glaucoma de ángulo abierto es realizar técnicas no perforantes. Suominen et al⁴⁹ realizaron un estudio prospectivo durante un año en el que comparaban la esclerectomía profunda no penetrante en el GNT con y sin mitomicina C (MMC). En ambos grupos se colocó un implante de colágeno bajo el tapete escleral. Se consiguió disminuir más de un 25% la PIO en el 67% de los pacientes si se usaba este fármaco y en el 41% sin él. En los casos en los que se empleó MMC fue más probable obtener una PIO menor de 10 mmHg que en los que no se usó (47% vs 9%, $P=0,009$). En el postoperatorio temprano un 27% de los ojos del grupo con MMC tuvieron hipotonía; sin embargo, en ninguno de los dos grupos se observó esta complicación pasado el año del seguimiento.

También se ha estudiado el efecto de la ciclofotocoagulación con láser de micropulso⁵⁰ en el GNT que consigue una reducción promedio de PIO del 20.1% desde la inicial. No se observaron complicaciones importantes como inflamación, hipotonía persistente, ptosis u oftalmía simpática.

En cuanto a la trabeculoplastia láser selectiva (SLT), se consiguió un descenso tensional medio del 15% y una reducción del 27 % de los fármacos empleados⁵¹.

En resumen, el tratamiento de los pacientes con GNT que progresan no es sencillo y muchos tenemos la idea de que algunos pacientes progresan hagamos lo que hagamos. Quizá esté por llegar un fármaco "ideal" que combine un efecto hipotensor con otro neuroprotector o vasoregulator que logre frenar la progresión. Cada paciente debe ser evaluado de forma individual y el abordaje multidisciplinar controlando en la mayor medida posible los factores de riesgo mejoraría el pronóstico de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Werner EB. Normal Tension Glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds). The glaucomas. St. Louis: Mosby Year Book; 1996: 769-97.
- Killer HE, Pircher A: Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanism of the pathogenesis. *Eye* 2018; 32: 924-30.
- Leung DY, Tham CC. Normal- Tension Glaucoma: current concepts and approaches- A review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2022; 50: 247-59.
- Kim Ji Hyun, Kang Sung Yong, Kim Na Rae, et al. Prevalence and characteristics of glaucoma among Korean adults. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25(2): 110-5.
- Lee SH, Kwak SW, Kang EM, et al. Estimated trans-lamina cribosa pressure differences in low-teen and high-teen intraocular pressure Normal Tension Glaucoma: The Korean National Health and nutrition examination survey. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148412.
- Groups SR, Lewis CE, Fine LJ, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2021; 384(20): 1921-30.
- Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective Study. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 259-66.
- Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004; 111(9): 1641-8.
- Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018 Apr 15;27(8):1486-96.
- Escribano J. Genética del glaucoma: la luz al final del túnel catorce años después. *Arch Soc Esp Oftalmol* (2010) Volume 85, Issue 11, November 2010, Pages 353-4.
- MacGregor S, Ong JS, An J, et al. Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. *Nat Genet*. 2018;50(8):1067-71.
- Kapil Sirohi, Asha Kumari, Vegesna Radha, Ghanshyam Swarup. A Glaucoma-Associated Variant of Optineurin, M98K, Activates Tbk1 to Enhance Autophagosome Formation and Retinal Cell Death Dependent on Ser177 Phosphorylation of Optineurin. 2015 Sep 16;10(9).
- Sit AJ, SM, Chen TC, Takusagawa HL, et al. Corneal hysteresis for the Diagnosis of Glaucoma and Assessment of Progression Risk. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2023; 130:433-42.
- Liu M, Xhou M, Li D, et al. Corneal biomechanics in Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Glaucoma* 2023; 32: e24-e32.
- Xu Y, Ye Y, Chen Z. et al. Corneal stiffness and modulus of normal-tension glaucoma in Chinese. *Am J Ophthalmol* 2022; 242:131-8.
- Ramm L, Herber R, Lorenz G, et al. Evaluation of corneal biomechanical properties using the ocular response analyzer and the dynamic Shceimpflug-Analyzer Corvis ST in high pressure and normal pressure open-angle glaucoma patients. *Plos One* 2023; 26;18: e0281017.
- Pillunat KR, Herber R, Soperl E, et al. A new biomechanical glaucoma factor to discriminate normal eyes from normal pressure glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol*. 2019;97: e962-e967.
- Häntzschel J, Terai N, Furashova OP, et al. Comparison of normal- and high-tension glaucoma: nerve fiber layer and optic nerve head damage. *Ophthalmologica*. 2014; 231(3):160-5.
- Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high- and low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1985;103: 1145-9.
- Suh MH, Park KH. Pathogenesis and clinical implications of optic disk hemorrhage in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2014; 59 (1):19-9.
- Woo SJ, Park KH, Kim DM. Comparison of localised nerve fibre layer defects in normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jun;87(6):695-8.
- Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, et al. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129:707-14.
- De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Low-pressure Glaucoma Treatment Study Group. Risk factors for visual field progression

- in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2012 Oct;154 (4): 702-11.
24. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches. A review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022; 50:247-59.
 25. Gutierrez Martín. LC. Update on the diagnosis and treatment of normotensive glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2023; 98:344-50.
 26. Chen M. Normal tension glaucoma in Asia: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Taiwan J Ophthalmol* 2020; 10:250-4.
 27. Sugiyama T, Utsunomiya K, Ota H, et al. Comparative study of cerebral blood flow in patients with normal-tension glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(2): 394-6.
 28. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):487-97. Erratum in: *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1):120. Comment in: *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):578-81.
 29. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):671-81. Erratum in: *Am J Ophthalmol*. 2011;151(6):1108.
 30. Pinar-Sueiro S, Urcola H, Rivas MA, et al. Prevention of retinal ganglion cell swelling by systemic brimonidine in a rat experimental glaucoma model. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011; 39(8):799-807.
 31. Lindsey JD, Duong-Polk KX, Hammond D, et al. Differential protection of injured retinal ganglion cell dendrites by brimonidine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(3):1789-804.
 32. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Beta- blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol* 1999. Sept; 128(3): 301-9.
 33. Inoue K, Shiokawa M, Kunimatsu-Sanuki S, et al. One year efficacy and safety of Omidenepag Isopropyl in patients with Normal tension Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022 Jun; 38(5): 354-8.
 34. Sharif NA. Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision. *Neural Regen Res*. 2018; 13(7): 1145-50.
 35. Sato S, Hirooka K, Nitta E, et al. Additive intraocular pressure lowering effects of the rho kinase inhibitor, Ripasudil in glaucoma patients not able to obtain adequate control after other maximal tolerated medical therapy. *Adv Ther*. 2016;33(9):1628-34
 36. Chihara E, Dimitrova G, Chihara T. Increase in the OCT angiographic peripapillary vessel density by ROCK inhibitor ripasudil instillation: a comparison with brimonidina. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(7): 1257-64.
 37. Bola C, Bartlett H, Eperjesi F. Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(5): 699-713.
 38. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, et al. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2003;110(2):359-62; discussion 62-4.
 39. Lee J, Sohn SW, Kee C. Effect of Ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2013; 22(9):780-4.
 40. Guo X, Kong X, Huang R, et al. Effect of Ginkgo Biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with Normal Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jan 7; 55(1): 110-6.
 41. Luksch A, Rainer G, Koyuncu D, et al. Effect of nimodipine on ocular blood flow and colour contrast sensitivity in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(1): 21-5.
 42. Aydin B, Onol M, Hondur A, et al. The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow in normotensive glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20(1): 131-5.
 43. Choi HW, Tian M, Manohar M, et al. Human GAPDH Is a Target of Aspirin's Primary Metabolite Salicylic Acid and Its Derivatives. *PLoS One*. 2015;10(11): e0143447.
 44. Kim M, Kim DM, Park KH, et al. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4): e270-275.
 45. Komori S, Ishida K, Yamamoto T. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(12):1963-70.
 46. Iverson SM, Schultz SK, Shi W, et al. Effectiveness of Single-Digit IOP targets on decreasing global and localized visual field progression after filtration surgery in eyes with progressive normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2016 May; 25(5): 408-14.
 47. Schultz SK, Iverson SM, Shi W, Greenfield DS. Safety and efficacy of achieving single-digit intraocular pressure targets with filtration surgery in eyes with progressive normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2016; 25(2): 217-22.
 48. Lavin C, Alcocer P. Cirugía Microincisional del Glaucoma. Sociedad Española de Oftalmología 2016. ISBN: 978-8489085-60-2.
 49. Suominen S, Harju M, Kurvinen L, et al. Deep sclerectomy in normal-tension glaucoma with and without mitomycin-c. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(7):701-6.
 50. Kaba Q, Somani S, Tam E, Yuen D. The effectiveness and safety of micropulse Cyclophotocoagulation in the treatment of ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020;3(3):181-189.
 51. Lee JW, Ho WL, Chan JC, Lai JS. Efficacy of selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma: 1 year results. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15:1.



Glaucoma neovascular secundario a síndrome isquémico ocular

Alberto Delgado Guerrero, María Jerez Fidalgo, Olmo Giménez Jiménez

Servicio de Oftalmología. Hospital Perpetuo Socorro. Badajoz.

RESUMEN

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 79 años que valoramos en consulta por una PIO de 50 mmHg asociada a una neovascularización iridiana y del ángulo iridocorneal. En la exploración del mismo destaca una disminución de agudeza visual (0.6), rubeosis iridi y en ángulo, pupila hiporreactiva y disminución del calibre vascular retiniano acompañado de hemorragias en moneda y vasos exangües en periferia. Se realizaron pruebas complementarias en las que se descubre una obstrucción casi completa de la arteria carótida interna ipsilateral. Se decide no repermeabilizar por parte de cirugía vascular y se realiza tratamiento médico y panfotocoagulación, gracias a los cuales la neovascularización desaparece y se controla la PIO aunque la visión y el campo visual se mantienen afectados

PALABRAS CLAVE: Síndrome isquémico ocular; glaucoma neovascular; rubeosis iridi; panfotocoagulación.

INTRODUCCIÓN

El síndrome isquémico ocular (SIO) es una entidad clínica poco frecuente que suele afectar a personas mayores (raro por debajo de los 50 años) predominantemente de sexo masculino. Los signos y síntomas oftalmológicos que lo caracterizan se derivan de la hipoperfusión ocular secundaria a la estenosis (generalmente superior al 90%) u oclusión completa de la arteria carótida común o arteria carótida interna, en ausencia de vascularización colateral bien desarrollada¹.

Se trata de una patología probablemente infradiagnosticada y que se estima afecta a 7,5 pacientes por millón de habitantes cada año².

El SIO presenta una serie de manifestaciones clínicas entre las que se encuentra la aparición de neovascularización iridiana y neovascularización del ángulo iridocorneal. Estas alteraciones las podemos encontrar en aproximadamente un 66% de los pacientes, sin embargo el aumento de la PIO y el desarrollo de glaucoma neovascular aparece solo en un 50% de los casos, ya que en otras ocasiones se puede observar

hipotonía a pesar de la existencia de este tejido fibrovascular que cierra el ángulo¹.

A continuación, se presenta el caso de un paciente visto en nuestras consultas por un incremento de la presión intraocular (PIO) y al que se diagnosticó de una oclusión carotídea gracias a nuestra valoración.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 79 años que acude a nuestras consultas de glaucoma derivado desde urgencias para estudio por presentar una PIO en OD de 35 mmHg. El paciente es hipertenso, diabético tipo II controlado con antidiabéticos orales y se encuentra en tratamiento con edoxabán por una fibrilación auricular paroxística.

En nuestra primera valoración, el paciente nos cuenta que desde hace aproximadamente un año nota una disminución de su agudeza visual. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) en el OD fue de 0.6 y 1 en el ojo izquierdo.

En la exploración con lámpara de hendidura llama la atención la existencia de una pupila ligeramente midriática, hiporreactiva y con ectropión uveal, así como una llamativa neovascularización tanto a nivel de la cara anterior de iris (Fig. 1) como a nivel del ángulo iridocorneal ocupando casi los 360°. El ángulo iridocorneal presentaba un cierre aposicional (Fig. 2). La córnea está levemente edematosa y en ese momento

Correspondencia:

Alberto Delgado Guerrero,
Servicio de Oftalmología, Hospital Perpetuo Socorro
Av. Damián Téllez Lafuente, S/N
06010 Badajoz
Email: albedel1995@gmail.com

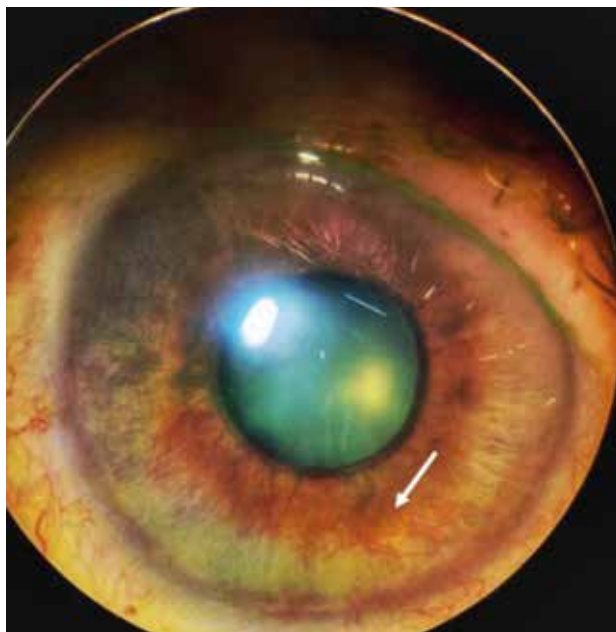


FIGURA 1. Biomicroscopía anterior. Se aprecia rubeosis iridiana (flecha blanca).



FIGURA 2. Gonioscopia. Se aprecian cierre aposicional del ángulo (flecha roja) y neovascularización iridiana periférica (flecha blanca).

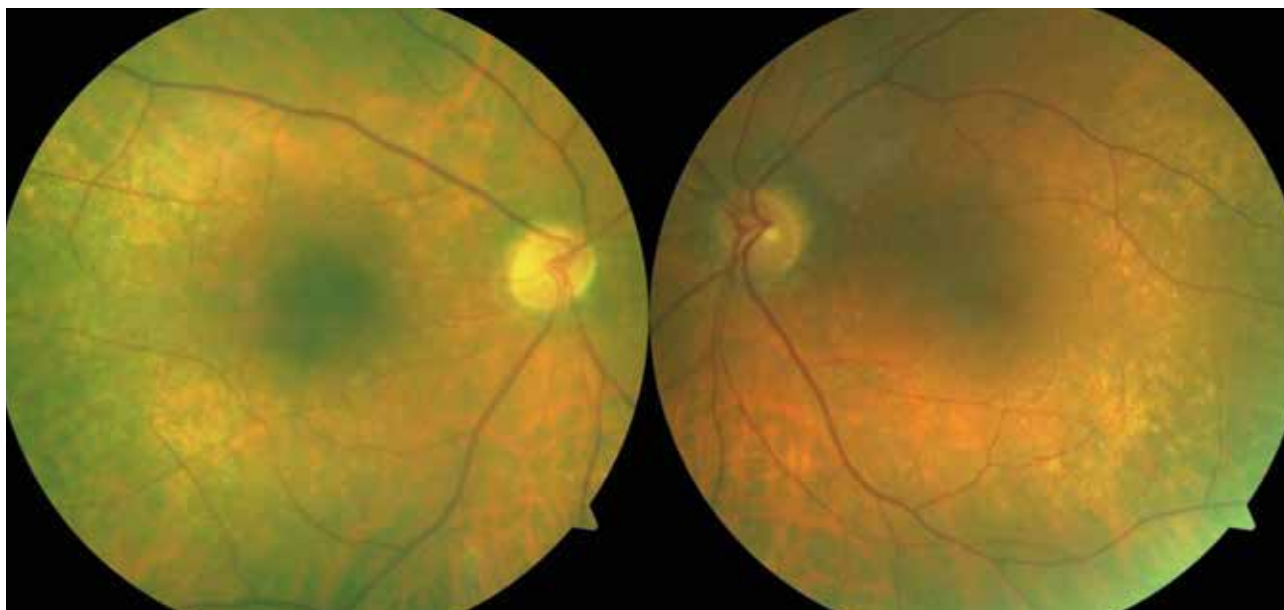


FIGURA 3. Retinografía de polo posterior. Adelgazamiento generalizado del calibre vascular en ojo derecho comparado con ojo izquierdo.

la PIO es de 50 mmHg a pesar del tratamiento tópico de brimonidina y timolol que había sido pautado unas semanas antes en urgencias.

Al examinar el fondo de ojo se aprecia un adelgazamiento generalizado del calibre de la vascularización retiniana (Figs. 3 y 4), especialmente de los vasos arteriales (hecho que se puso de manifiesto al comparar las retinografías de ambos ojos, especialmente la salida de los vasos a nivel de nervio óptico),

la existencia de algunos vasos exangües en periferia y hemorragias intrarretinianas en moneda periféricas poco numerosas. No encontramos exudados ni neovascularización papilar ni extrapapilar.

Igualmente se realiza un estudio campimétrico (Fig. 5) en el que se observa un escotoma centrocecal nasal superior en el ojo derecho con un VFI del 91% y un estudio dentro de la normalidad en el ojo izquierdo con un VFI de 98%.

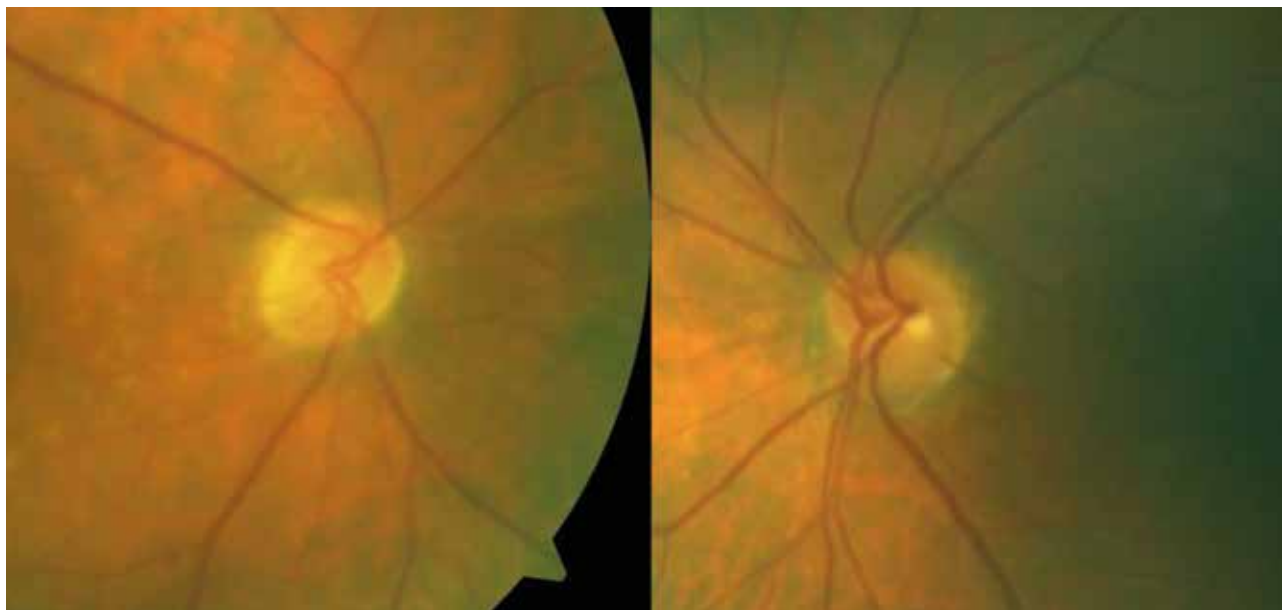


FIGURA 4. Retinografía de nervio óptico. Mayor palidez papilar en ojo derecho. Afilamiento del calibre vascular OD.

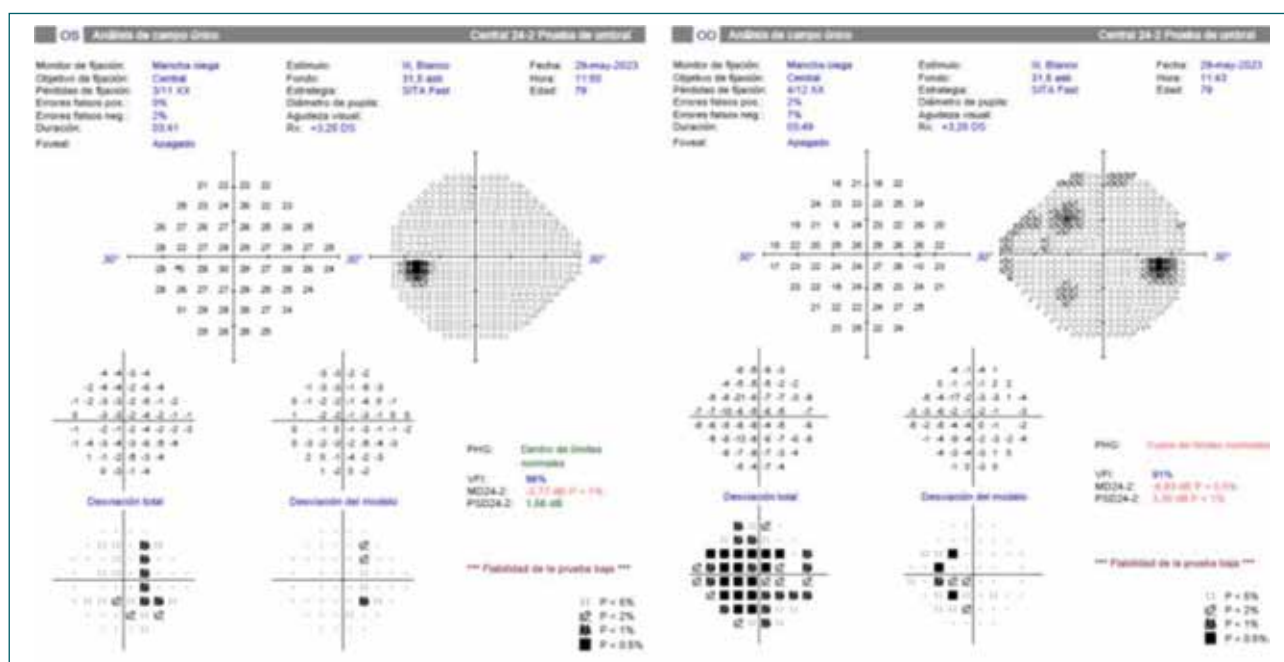


FIGURA 5. Campimetría en el momento del diagnóstico. Escotoma centrocecal en ojo derecho.

La OCT de mácula presenta un perfil foveal conservado y capa de células ganglionares sin alteraciones, mientras que la OCT de capa de fibras neuroretinianas presenta una leve pérdida del sector superior simétrica, en ambos ojos.

Tras la realización de una angiografía fluoresceínica retiniana confirmamos la no existencia de neovascularización en el segmento posterior, pero se confirma la presencia de algunos stops vasculares y

de la disminución del calibre de los vasos arteriales retinianos del OD (Fig. 6).

Con el diagnóstico de glaucoma neovascular decidimos iniciar tratamiento médico con acetazolamida oral asociada a brinzolamida, brimonidina, timolol y dexametasona tópica; además, dada la alta sospecha de que se tratara de un glaucoma neovascular secundario a un síndrome isquémico ocular, solicitamos estudio sistémico que nos permitiera

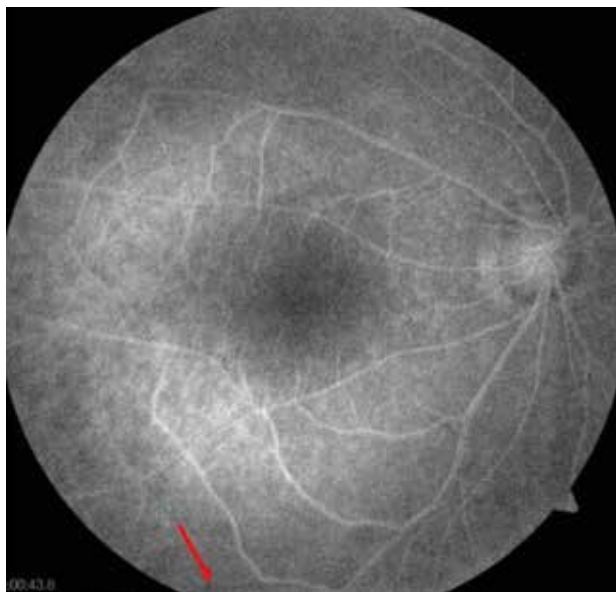


FIGURA 6. Angiografía fluoresceínica. Confirma el afilamiento vascular y se aprecia retraso en el llenado de algunos vasos (flecha roja).



FIGURA 7. Biomicroscopía anterior en el momento actual. Desaparición de neovascularización iridiana.

confirmar la hipótesis, así como descartar otras posibles causas:

- **Analítica.** Hemograma, bioquímica y coagulación sin alteraciones. Insuficiencia renal con filtrado glomerular en 37 ml/min y la creatinina en 1,71 mg/dL. Factor reumatoide y autoinmunidad negativas.
- **Ecografía doppler de tronco supraaórtico.** Se objetivan hallazgos compatibles con oclusión de arteria carótida interna derecha.
- **Angiorresonancia magnética cerebral.** Estudio cerebral con escasas lesiones isquémicas supratentoriales crónicas, no lesiones ocupantes de espacios. Resonancia magnética orbitaria sin hallazgos patológicos. Se objetiva ausencia de flujo en arteria carótida interna asociado a bajo flujo de la arteria cerebral media derecha.
- **AngioTC de troncos supraaórticos.** Se aprecia una placa de ateroma calcificada en la arteria carótida común derecha que se extiende hasta la bifurcación y origen de la carótida interna ocluyendo totalmente u luz. También se objetiva revascularización de la carótida interna derecha a nivel de la región intracavernosa.

Con toda esta información, se confirma la sospecha de glaucoma neovascular secundario a síndrome isquémico ocular.

En sucesivas revisiones la PIO descendió a 20 mmHg, pero hubo que reducir la dosis de aceta-

zolamida oral hasta su completa retirada por intolerancia del paciente a este medicamento y aparición de efectos secundarios. En este momento se decide iniciar la panfotocoagulación retiniana del paciente.

Por otro lado, el paciente es valorado por parte de cirugía vascular quienes aconsejan tratamiento antiagregante y con estatinas y desestiman tratamiento quirúrgico de repermeabilización.

Cuatro semanas más tarde, tras la finalización de la PFC y la retirada del edemox la PIO es de 26 mmHg y los neovasos se han reducido de manera muy significativa (Fig. 7). A pesar de ello, la MAVC ha caído hasta 0,2 y el campo visual ha sufrido una progresión con aumento y profundización del escotoma centrocecal (Fig. 8).

DISCUSIÓN

El síndrome isquémico ocular es una patología poco común que se caracteriza por la hipoperfusión crónica del segmento anterior y posterior del globo ocular provocado por una obstrucción o estenosis carotídea crónica¹. Este SIO es el responsable del 13% de los casos de glaucoma neovascular³.

El pronóstico de esta enfermedad se empobrece con el retraso diagnóstico y terapéutico y es que, debido a su instauración crónica, en muchos casos es asintomático o se presenta con síntomas que no relacionamos habitualmente con esta patología, por tanto, se antoja esencial mantener un alto nivel de sospecha,

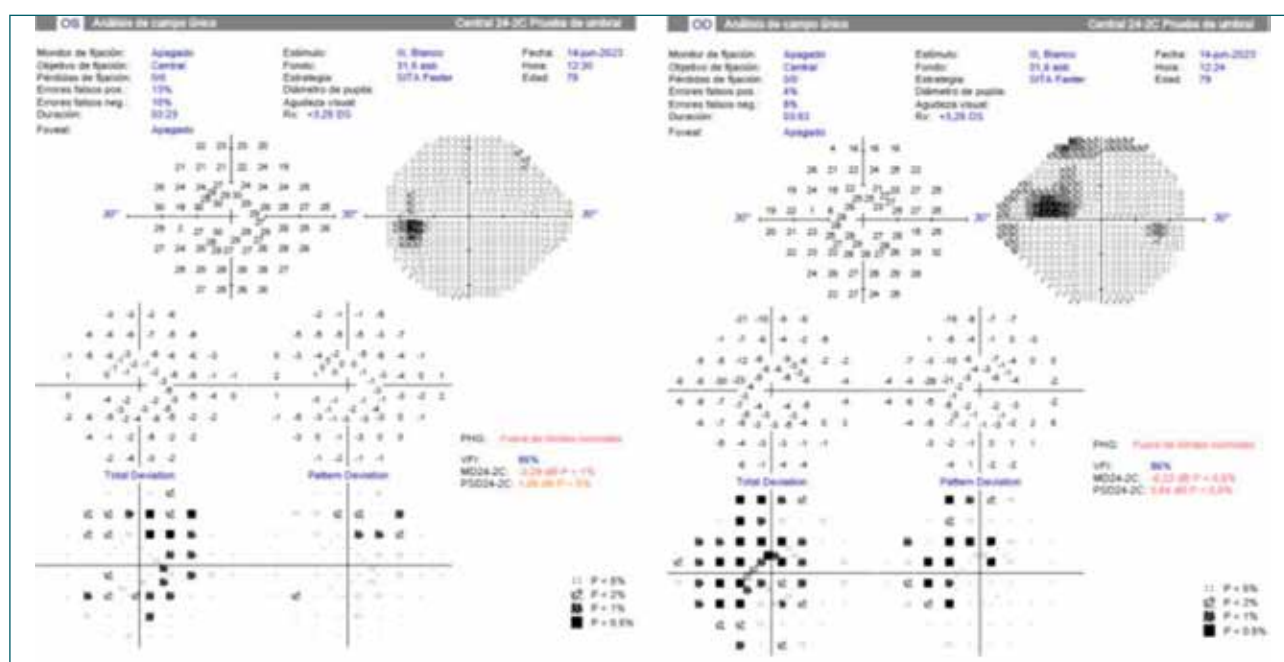


FIGURA 8. Campimetría en el momento actual. Empeoramiento del escotoma centrocecal de ojo derecho.

sobre todo en pacientes con antecedentes de riesgo, que llegan a nuestras consultas con síntomas como pueden ser amaurosis fugax, fotofobia, uveítis sin causa aparente, edema corneal, dolor ocular inespecífico...⁴.

Además, debemos sospechar el SIO en pacientes sin historia de oclusión de vena central de la retina (OVCR) o retinopatía diabética y que presenten neovascularización iridiana y/o en ángulo iridocorneal. A pesar de esta neovascularización, únicamente se desarrollará un GNV en el 50% de los casos¹, e incluso nos podemos encontrar con todo lo contrario, es decir, con una hipotonía ocular a pesar de la neovascularización debido a la hipoperfusión e isquemia relativa del cuerpo ciliar^{1,5,6}.

En cuanto al tratamiento podemos actuar sobre 4 puntos importantes^{7,8}:

1. **Tratar la isquemia retiniana.** Para evitar o reducir la liberación de factores proangiogénicos. En este caso podemos utilizar la panfotocoagulación, que sigue siendo a día de hoy el tratamiento Gold standard y/o los anti-VEGF intravítreos, tópicos o en cámara anterior.
2. **Tratar la patología de base del paciente.** Para intentar mejorar la perfusión ocular y revertir la isquemia producida.
3. **Tratar la hipertensión ocular.** Podremos utilizar hipotensores orales como los inhibidores de la anhidrasa carbónica o hipotensores tópicos como los beta-bloqueantes, los alfa-2 agonistas o los inhibi-

dores de la anhidrasa carbónica intentando evitar en este caso los análogos de la prostaglandina o los anticolinérgicos que pueden agravar el proceso inflamatorio. En caso de que no fuese posible controlar la PIO únicamente con tratamiento médico, podríamos recurrir al tratamiento quirúrgico (sobre todo cuando tenemos un cierre angular), en este caso se puede utilizar la trabeculectomía con antimetabolitos o el implante de dispositivos de drenaje o cirugía de glaucoma mínimamente invasiva (MIGS).

4. **Tratar la inflamación producida.** Utilizando corticosteroides tópicos y colirios ciclopléjicos.

En un estudio realizado por Shoichiro Kawaguchi et al.⁹ se midió el flujo sanguíneo a través de la arteria oftálmica y la arteria central de la retina en 90 pacientes con estenosis carotídea del más del 50%, a los cuales se les realizó alguna técnica de repermeabilización carotídea. Las mediciones se realizaron antes de la repermeabilización y después de la misma, pudiendo así compararlas. Este estudio demuestra que el flujo sanguíneo tanto en arteria oftálmica como en arteria central de la retina mejora significativamente en el 100% de los pacientes a partir de una semana de la cirugía. Además, 25 de estos pacientes habían sido diagnosticados de síndrome isquémico ocular y 15 de ellos (60%) habían recuperado agudeza visual, mientras que 10 (40%) no consiguieron mejoría alguna probablemente debido al daño irreversible provocado

por el glaucoma neovascular asociado. No obstante, una vez realizada la revascularización carotídea, debemos realizar una vigilancia estrecha sobre el paciente puesto que se puede producir un efecto rebote al reperfundir el cuerpo ciliar pudiendo provocar un aumento brusco de la PIO^{6,8}.

Por otro lado, Lauria et al.¹⁰ presentaron un caso similar al nuestro, en el que un paciente de 86 años con FRCV desarrolló neovascularización iridiana y en ángulo, pero sin aumento de PIO. En este caso, el paciente fue intervenido para repermeabilizar la carótida y la neovascularización desapareció en los siguientes meses aunque sin mejoría de la agudeza visual.

Por último, Benjankar et al.¹¹ presentan un caso de una paciente sana de 45 años que desarrolla neovascularización en iris y papila por una obstrucción completa de la carótida interna, en este caso, los cirujanos desestimaron la repermeabilización carotídea y la paciente fue tratada con una panfotocoagulación. Tras el tratamiento, los neovasos desaparecieron tanto en papila como en iris, pero la visión no mejoró.

En nuestro caso, una vez que tuvimos claro el diagnóstico y ante la decisión de no repermeabilizar la arteria carótida por parte de cirugía vascular, decidimos realizar una panfotocoagulación e instaurar un tratamiento médico conservador de la hipertensión ocular, y en este caso, no fue necesario aplicar ninguna técnica quirúrgica porque al remitir el estímulo proangiogénico, los neovasos remitieron y la PIO descendió, aunque la visión no se ha recuperado.

Como conclusión, destacar la importancia de mantener una alta sospecha de este síndrome en

pacientes con factores predisponentes, puesto que, a pesar de la desaparición de la neovascularización con los diferentes tratamientos orientados a disminuir la producción de VEGF, la visión de nuestros pacientes es frecuente que no mejore, aunque desaparezcan los neovasos y la PIO se mantenga dentro de límites normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome - A systematic review. *Med Sci Monit.* 2012;18(8):138-44.
2. Brown GC, Brown MM, Sharma S. The ocular ischemic syndrome. *Retin Choroidal Manifestations Sel Syst Dis.* 2013;451-64.
3. Widder RA, Lemmen K, Dietlein TS. Neovaskularisationglaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2010;227:15-28.
4. Luo J, Yan Z, Jia Y, Luo R. Clinical analysis of 42 cases of ocular ischemic syndrome. *J Ophthalmol.* 2018;2018(December 2016):1-7.
5. Călugăru D, Călugăru M. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(6):1005-10.
6. Mannava S, Torres LF, DeSousa KG, Yavagal DR, Yannuzzi NA, Flynn HW, et al. Severe Neovascular Glaucoma Exacerbation as a Complication of Carotid Artery Stenting: A Case Report. *Neurohospitalist.* 2020;10(4):301-4.
7. Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol.* 2022;65(4):315-29.
8. Sirisha S, Tanuj D, Taraprasad D, Kaushik S, Varghese G, Philip R, et al. Neovascular glaucoma- A review. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(3):526-34.
9. Kawaguchi S, Iida JI, Uchiyama Y. Ocular circulation and chronic ocular ischemic syndrome before and after carotid artery revascularization surgery. *J Ophthalmol.* 2012;2012:350475.
10. Lauria AL, Koelling EE, Houghtaling PM, White PW. Carotid Endarterectomy for Ocular Ischemic Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* 2020;67:567.e9-567.e12.
11. Benjankar M, Sitaula S, Karki P. Case Report Ocular ischemic syndrome: A case report. 2019;11(21):86-90.



Artículos de interés de revistas internacionales

Fernando Ussa Herrera

James Cook University Hospital, Middlesbrough, UK.

Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada-IOBA. Universidad de Valladolid.

WHAT IS THE OPTIMAL FREQUENCY OF VISUAL FIELD TESTING TO DETECT RAPID PROGRESSION AMONG HYPERTENSIVE EYES?

Melchior B, De Moraes CG, Paula JS, Cioffi GA, Gordon MO, Kass MA, Liebmann JM.

J Glaucoma. 2023 Sep 1; 32(9): 721-724.

El propósito de este estudio retrospectivo fue evaluar el efecto de diferentes intervalos de tiempo para detectar la progresión en el campo visual en ojos con hipertensión ocular. Se analizaron 16.351 campos visuales SITA 30-2 de 1.575 ojos de la base de datos del estudio hipertensión ocular (OHTS). Se realizaron modelos de simulación ($n=10.000$) basados en los valores de la desviación media (MD) y en los grupos de riesgo residual (según el riesgo a 5 años para desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto: riesgo bajo, medio y elevado) para estimar el tiempo necesario para detectar progresión campimétrica según los intervalos de práctica de campos visuales de 4, 6, 12 y 24 meses usando modelos de regresión lineal. El tiempo para

detectar la progresión campimétrica ($P<5\%$) con un poder del 80% fue calculado basado en una pendiente de la MD de -0.42dB/año . Se encontró que para los parámetros de progresión descritos, la mejor práctica clínica para detectar progresión fue realizar campimetrías cada 6 meses para los grupos de riesgo moderado y elevado y cada 12 meses para el grupo de bajo riesgo. Los autores concluyen que dada la importancia de la detección de glaucoma en el grupo de hipertensos oculares, la práctica de realizar una campimetría cada 6 meses es óptima para detectar progresión en pacientes de alto riesgo. Los pacientes con bajo riesgo de conversión pueden evaluarse con seguridad cada 12 meses, para optimizar la utilización de recursos.

NATURAL HISTORY OF OPTIC DISC WITH PHYSIOLOGIC LARGE CUP. INCIDENCE, PREDICTORS OF GLAUCOMA CONVERSION AFTER MINIMUM 10-YEAR FOLLOW-UP

Choe S, Kim Y, Park K, Choi Y, Jeoung J. Am J Ophthalmology 2023; 254: 150-160.

El propósito de este estudio retrospectivo observacional fue evaluar la historia natural de las papilas de nervio óptico con excavaciones fisiológicas aumentadas (EFA) definidas como una excavación copa/disco vertical > 0.6 sin defecto de la capa de fibras nerviosas y su asociación con factores de riesgo y conversión a glaucoma. Se tomó una muestra de 74.617 sujetos estudiados en el Hospital Universitario Nacional de Seúl – Corea del Sur, atendidos entre los años 2003 y 2010. La prevalencia de EFA en esta cohorte fue del 4,8%. Se estimó la incidencia de conversión a glaucoma por 100 personas/año entre los casos con un periodo de seguimiento mayor de 10 años. Se realizaron análisis de

regresión multi variantes para identificar los factores oculares y sistémicos de conversión a glaucoma. De 859 sujetos con un seguimiento mayor de 10 años, la tasa de conversión fue de 0,95 por 100 personas por año. Un total de 12,1% de ojos con EFA progresaron a glaucoma después de un periodo de 8,7 años (rango 2,6-16,5 años). Los principales factores asociados a conversión a glaucoma fueron una mayor excavación vertical, alteración de la regla ISNT, presencia de esclerosis de las arterias retinianas y un nivel total de bilirrubinas bajo. Ese estudio determinó 3 importantes factores de riesgo de conversión a glaucoma en papilas de nervio óptico con aumento de la excavación.

ASSOCIATION OF SYSTEMIC MEDICATION USE WITH GLAUCOMA AND INTRAOCULAR PRESSURE: THE EUROPEAN EYE EPIDEMIOLOGY CONSORTIUM

Vergroesen JE, Schuster AK, Stuart KV, Asefa NG, Coughard-Grégoire A, Delcourt C, Schweitzer C, Barreto P, Coimbra R, Foster PJ, Luben RN, Pfeiffer N, Stingl JV, Kirsten T, Rauscher FG, Wirkner K, Jansonius NM, Arnould L, Creuzot-Garcher CP, Stricker BH, Keskinen C, Topouzis F, Bertelsen G, Eggen AE, Bikbov MM, Jonas JB, Klaver CCW, Ramdas WD, Khawaja AP; European Eye Epidemiology Consortium. *Ophthalmology*. 2023 Sep; 130(9): 893-906.

Este metaanálisis evaluó 11 estudios poblacionales de cohorte del European Eye Epidemiology Consortium, incluyendo un análisis de glaucoma de 142.240 sujetos y medida de la PIO en 47.177 participantes. El propósito del estudio fue investigar la asociación entre medicaciones sistémicas usadas comúnmente y el desarrollo de glaucoma en la población Europea. Se realizaron análisis de regresión multivariantes para estudiar las asociaciones con cuatro grupos de medicaciones sistémicas: Antihipertensivos (Beta bloqueantes, diuréticos, bloqueantes de los canales de calcio, Alfa-agonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de angiotensina II), medicamentos

reductores de lípidos, antidepresivos y antidiabéticos. Los parámetros estudiados fueron la prevalencia de glaucoma y la presión intraocular. Se encontró una asociación significativa entre el uso de bloqueantes de canales de calcio y la prevalencia de glaucoma (odds ratio [OR], 1,23; 95% CI, 1,08-1,39). Ninguno de los otros grupos de medicamentos estudiados mostró asociación con glaucoma. Se encontró además que el uso de beta bloqueantes sistémicos se asociaba con una menor PIO. Se concluye que se ha encontrado una asociación potencialmente nociva entre el uso de bloqueantes de los canales de calcio y glaucoma, además se observó una asociación de una PIO más baja y el uso de betabloqueantes sistémicos.

FOURTEEN-YEAR OUTCOME OF ANGLE-CLOSURE PREVENTION WITH LASER IRIDOTOMY IN THE ZHONGSHAN ANGLE-CLOSURE PREVENTION STUDY: EXTENDED FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Yuan Y, Wang W, Xiong R, Zhang J, Li C, Yang S, Friedman DS, Foster PJ, He M. *Ophthalmology* 2023; 130: 786-94.

El propósito de este estudio aleatorizado controlado fue evaluar la eficacia de la iridotomía láser periférica profiláctica (ILP) en pacientes con sospecha de cierre angular primario (PACS) tras un seguimiento de 14 años e identificar los factores de riesgo para conversión de PACS a cierre angular primario (PAC). Se incluyeron 889 pacientes Chinos con edades entre 50 y 70 años con PACS. Cada paciente recibió ILP de forma aleatorizada en un ojo y el ojo adelfo se consideró como control. Tras 14 años se había perdido el seguimiento de 390 ojos tratados con ILP y 388 ojos control, quedando un total de 33 ojos tratados con ILP y 105 ojos control. Los principales parámetros evaluados fueron la incidencia de PAC, desarrollo de sinequias anteriores periféricas y el cierre angular agudo (CAA). Uno de los ojos tratados con ILP y 5 de

los ojos controles desarrollaron cierre angular agudo (CAA). Se diagnosticó glaucoma por cierre angular primario (GCAP) en dos de los ojos tratados con láser y en cuatro de los ojos controles. Los ojos tratados con ILP mostraron una reducción del 45% del riesgo de progresión a PAC comparado con los controles. A los 14 años de seguimiento, los ojos tratados con ILP tenían mayor riesgo de desarrollar catarata nuclear, mayor PIO pero un ángulo más amplio que los ojos control. Los autores concluyen que a pesar de una disminución significativa del riesgo de progresión a PAC tras el tratamiento láser, el riesgo a nivel poblacional fue relativamente bajo, por lo cual deben estudiarse más factores de riesgo para lograr una predicción precisa de la ocurrencia de PAC para definir una guía de práctica clínica adecuada.

COMPARISON OF INTRAOCULAR PRESSURE MEASURED BY ICARE TONOMETERS AND GOLDMANN APPLANATION TONOMETER

Robin Sachdeva, Yiannis Iordanous, Tony Lin. *Can J Ophthalmol* 2023; 58: 426-32.

Este estudio prospectivo observacional tuvo como objetivo evaluar la relación entre el tonómetro de aplación Goldmann (GAT) y los tonómetros iCare PRO y iCare IC200 en la medida de la presión intraocular en ojos adultos con glaucoma o sospecha de glaucoma. Se incluyeron 101 participantes con glaucoma o sospecha de glaucoma a quienes se les realizó de forma aleatorizada la toma de la PIO con ambos tonómetros iCare Pro / iCare IC200 y posteriormente una medida con GAT. Además se evaluó el espesor corneal central y el nivel de confort con cada uno de los métodos de tonometría. Para determinar la concordancia de las medidas entre los tres tonómetros, se realizó un coeficiente de correlación intraclase (ICC) y análisis de Bland-Altman. En este estudio se encontró una

buena correlación entre los 3 tonómetros. El ICC para el iCare Pro y el iCare IC200 fue de 0,95 ($p < 0,001$). El ICC para ambos iCare con el GAT fue $> 0,80$ ($p < 0,001$). Sin embargo, ambos tonómetros iCare infraestimaban la PIO en 2 mmHg comparados con el GAT. Además un 84% de las medidas del iCare estaban dentro ± 5 mmHg de las medidas con GAT. El espesor corneal central no mostró influencia en la correlación de las medidas entre los dos tonómetros. Los pacientes encontraron más cómoda la medida de la PIO con iCare que con GAT. Los autores concluyen que este estudio muestra una buena correlación entre las medidas de la PIO con iCare y Goldmann, aunque la tecnología iCare infraestima la medida de la PIO comparada con Goldmann.

PLACEBO EFFECT AND ITS DETERMINANTS IN OCULAR HYPOTENSIVE THERAPY: META-ANALYSIS AND MULTIPLE META-REGRESSION ANALYSIS

Choe S, Kim YK, Chung W, Ko D, Lee M, Shim SR, Ha A. *Ophthalmology*. 2023 Nov; 130: 1149-61.

El propósito de este metaanálisis fue estudiar el efecto placebo en la terapia antihipertensiva ocular. Se evaluaron metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados controlados (RCT) de terapia antihipertensiva ocular para pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Se midió la reducción de la PIO en término de ES= reducción de la PIO basal comparada con la PIO tras 4 semanas de tratamiento. Se evaluaron un total de 40 RCTs incluyendo 7.829 ojos con 33 grupos placebo (2.055 ojos) junto

con 7 grupos sin tratamiento (1.184 ojos). Entre los RCTs con placebo se encontró que el placebo fue eficaz en la reducción de la PIO (ES, 1,30 mmHg; 95% CI, 1,75- 0,84 mmHg). El ES para placebo fue -2.27 mmHg (95% CI, 3,52-1,01 mmHg) mayor que el ES del grupo de participantes sin tratamiento. Los autores concluyen que este metaanálisis indica que el placebo puede ser eficaz en reducir la PIO y que este efecto es mayor que lo observado en los grupos sin tratamiento.

THE ASSOCIATION OF PHYSICAL ACTIVITY WITH GLAUCOMA AND RELATED TRAITS IN THE UK BIOBANK

Madjedi K, Stuart K, Chua S, Ramulu P, Warwick A, Luben R, Sun Z, Chia M, Aschard H, Wiggs J, Kang J, Pasquale L, Foster P, Khawaja A, on behalf of the Modifiable Risk Factors for Glaucoma Collaboration and the UK Biobank Eye and Vision Consortium. *Ophthalmology* 2023; 130: 1024-36.

Este estudio tuvo como objetivo examinar la asociación entre la actividad física (AF) y las características del glaucoma en una población para evaluar si la predisposición genética al glaucoma modificaba estas asociaciones y buscar relaciones de causalidad usando aleatorización Mendeliana (MR). Se realizaron análisis transversales observacionales de dos muestras grandes (> 10.000 sujetos para cada parámetro) del Biobanco del Reino Unido para determinar la interacción genes y ambiente. Los parámetros estudiados fueron la presión intraocular (PIO), análisis estructural del espesor de la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL), la capa plexiforme interna macular (mGCIPL) con OCT y el estadio de glaucoma.

Para determinar la actividad física se tomó la descrita en un formulario por cada individuo de la muestra o la evaluada objetivamente con un acelerómetro de antebrazo. Se realizó una asociación multivariable ajustada con regresión lineal para la AF con la PIO/OCT y regresión logística para el estadio de glaucoma. Cada asociación se estudió con un puntaje de riesgo poligénico que combinaba los efectos de 2.673 variables genéticas asociadas con glaucoma. Se determinó que no existe una asociación entre la AF vigorosa y el estado del glaucoma, tampoco hubo una asociación consistente con la PIO y solo se encontró una asociación positiva entre la AF y un mayor espesor mGCIPL.

FIXED HIGH ENERGY VERSUS STANDARD TITRATED ENERGY SETTINGS FOR SELECTIVE LASER TRABECULOPLASTY

Danielson DT, Purt B, Jin SJ, Cox AR, Hess RL, Kim WI. *J Glaucoma* 2023; 32: 673-680.

Este estudio retrospectivo tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de la utilización de niveles fijos de energía elevada con la práctica habitual de ajustar la energía durante el procedimiento de trabeculoplastia láser selectiva (SLT) en un programa de entrenamiento de residentes. Se incluyó un total de 354 ojos tratados con SLT durante el periodo 2.011 a 2.017 en un centro hospitalario. Se excluyeron pacientes previamente tratados con SLT. El parámetro de alta energía se define como 1.2 mJ/disparo y se comparó con la práctica de empezar el tratamiento con 0.8 mJ e incrementar la energía hasta obtener las "burbujas de champaña". Se realizó la SLT en 360 grados usando un equipo Lumenis con una longitud

de onda de 532 nm. En los controles a 12, 24 y 36 meses, el uso de niveles altos de energía se asociaban con una reducción de la PIO de -4,65, -3,79 y -4,40 mmHg respectivamente, mientras que el grupo de tratamiento con energía ascendente fue de -2,07, -2,67 y -2,88 mmHg a 12, 24 y 36 meses respectivamente. El grupo tratado con energía fija obtuvo PIOs significativamente menores a los 12 y 36 meses. La incidencia de complicaciones (uveítis, picos tensionales y edema macular) fue semejante en ambos grupos de tratamiento. Este estudio concluye que el uso de energía fija en la SLT es al menos tan eficaz como el uso de energía ascendente y esto puede ser útil para el diseño de estudios en el futuro.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Fixaprost 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución en envase unidosis. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de solución contiene 50 microgramos de latanoprost y timolol maleato que equivale a 5 mg de timolol. Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost y 0,15 mg de timolol. **Excipiente con efecto conocido:** 1 ml de colirio en solución contiene 50 mg de hidroxiestearato de macroglicol (aceite de ricino polioxil hidrogenado). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución en envases unidosis. La solución es ligeramente amarilla y opalescente, prácticamente libre de partículas. pH: 5,7 – 6,2. Osmolaridad 300-340 mOsmol/kg. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Fixaprost está indicado en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada) para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular, que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes tópicos o a análogos de prostaglandinas. **Posología y forma de administración:** *Posología: Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada):* La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. La dosificación no debe exceder de una gota una vez al día en el(los) ojo(s) afectado(s). *Población pediátrica:* No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y en adolescentes. *Forma de administración:* Vía oftálmica. Como con todos los colirios, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda realizar la oclusión nasolagrimal en el canto nasal (oclusión puntual) durante 2 minutos. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas, y pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos. En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, dichos productos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos. Cada envase unidosis contiene una cantidad de solución suficiente para tratar ambos ojos. Para un solo uso. Este medicamento es una solución estéril sin conservantes. La solución de un envase unidosis individual debe utilizarse inmediatamente después de abrirlo para su administración en el ojo u ojos afectados. Como no se puede garantizar la esterilidad del envase unidosis tras su apertura, cualquier contenido restante debe desecharse inmediatamente después de la administración. *Debe indicarse a los pacientes que:* eviten el contacto entre la punta del cuentagotas y el ojo o los párpados, el colirio en solución debe utilizarse inmediatamente después de la primera apertura del envase unidosis, el cual debe desecharse tras su uso, guardar los envases unidosis sin abrir dentro del sobre. **Contraindicaciones:** Fixaprost está contraindicado en pacientes con: Enfermedades reactivas de las vías aéreas, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave. Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinuauricular, bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. **Advertencias y precauciones especiales de empleo: Efectos sistémicos:** Al igual que ocurre con otros medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, Fixaprost se absorbe sistémicamente. Debido a la presencia del componente beta-adrenérgico, timolol, se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas como las que se observan con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es más baja que en la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. **Trastornos cardíacos:** En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se deberá evaluar de manera estricta el tratamiento con betabloqueantes y se habrá de considerar el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares, en busca de signos de deterioro asociados a estas enfermedades y de reacciones adversas. Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes se deben administrar con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. Tras la administración de timolol, se han notificado reacciones cardíacas y raramente muerte asociada a insuficiencia cardíaca. **Trastornos vasculares:** Se deberá tratar con precaución a los pacientes con alteraciones/trastornos graves de la circulación periférica (por ejemplo, formas graves de la enfermedad o del síndrome de Raynaud). **Trastornos respiratorios:** Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos se han notificado casos de reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma. Fixaprost se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y solo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial. **Hipoglucemia/diabetes:** Se deben administrar betabloqueantes con precaución, a pacientes que presentan hipoglucemias espontáneas o a pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda. **Hipertiroidismo:** Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo. **Trastornos corneales:** Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con trastornos corneales deben ser tratados con precaución. **Otros agentes betabloqueantes:** El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico, pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes se habrá de monitorizar cuidadosamente. **Tratamiento concomitante:** Timolol puede interactuar con otros medicamentos (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Otros análogos de prostaglandinas:** No se recomienda el uso concomitante de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de las prostaglandinas (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Reacciones anafilácticas:** Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de alergia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos, y no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones anafilácticas. **Desprendimiento coroido:** Se han notificado casos de desprendimiento coroido con la administración de una terapia supresora del humor acuoso (como por ejemplo, timolol y acetazolamida), tras cirugías filtrantes. **Anestesia quirúrgica:** Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear el efecto sistémico beta-agonista, por ejemplo, de la adrenalina. El anestesiista debe estar informado si el paciente está recibiendo timolol. **Cambios en la pigmentación del iris:** Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. De manera similar a la experiencia obtenida con el colirio de latanoprost, se observó un incremento de la pigmentación del iris en un 16-20 % del total de pacientes tratados con la combinación latanoprost/timolol con conservantes durante un período de un año (basado en la evidencia obtenida de fotografías). Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, verde-marrón, amarillo-marrón o azul/gris-marrón, y se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris. Normalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. En los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul, gris, verde o marrón, este cambio sólo se ha observado raramente en los ensayos clínicos realizados con latanoprost durante 2 años de tratamiento. El cambio del color del iris ocurre de forma lenta y puede no ser perceptible durante varios meses o años y no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica. No se ha observado un aumento posterior en la pigmentación marrón del iris después del cese del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente. Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. No se ha observado acumulación de pigmento en la malla trabecular ni en ninguna otra parte de la cámara anterior, pero los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse si continúa el aumento de la pigmentación del iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente. **Cambios en los párpados y las pestañas:** Se ha notificado oscurecimiento de la piel de los párpados, que puede ser reversible, en relación con el uso de latanoprost. El latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado. Estos cambios incluyen el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de las pestañas o pelos, y el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al cese del tratamiento. **Glaucoma:** No se dispone de experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en el glaucoma inflamatorio, neovascular o crónico de ángulo cerrado, en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos ni en el glaucoma pigmentario. El latanoprost tiene muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia documentada en los casos de ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado. Por ello, en estos casos se recomienda utilizar Fixaprost con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia. **Queratitis herpética:** Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética, y debe evitarse su utilización en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas. **Edema macular:** Durante el tratamiento con latanoprost se han notificado casos de edema macular, incluyendo casos de edema macular cistoide. Estos casos corresponden principalmente a pacientes afáquicos, a pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino o a pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar un edema de mácula. Fixaprost debe ser utilizado con precaución en estos pacientes. **Excipientes:** Fixaprost contiene hidroxiestearato de macroglicol (derivado del aceite de ricino) que puede causar reacciones cutáneas. En la actualidad, no hay datos disponibles de seguridad a largo plazo para este excipiente. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos sobre la interacción de medicamentos con Fixaprost. Ha habido notificaciones de aumentos paradójicos de la presión intraocular tras la administración concomitante por vía oftálmica de dos análogos de prostaglandinas. Por tanto, no se recomienda la utilización de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas. Existe un efecto potencial aditivo que puede resultar en hipotensión y/o marcada bradicardia, cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes de canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina. Se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) cuando se administra un tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (por ejemplo quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol. El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta pueden potenciarse si se administra Fixaprost a pacientes que ya están siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico oral, y no se recomienda la utilización de dos o más bloqueantes beta-adrenérgicos por vía oftálmica. Se ha notificado midriasis de manera ocasional, tras el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina). La reacción hipertensora ante la supresión brus-

ca de la clonidina puede potenciarse con la administración de betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de los agentes antiabiéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** *Latanoprost:* No existen datos suficientes sobre la utilización de latanoprost en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. *Timolol:* No hay datos suficientes del uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar timolol durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica ver sección *Posología y forma de administración*. Los estudios epidemiológicos no han indicado la existencia de malformaciones pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intra-uterino, cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Adicionalmente, se han observado signos y síntomas del betabloqueo (por ejemplo bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria, hipoglucemia) en neonatos, cuando se administran betabloqueantes antes del parto. Si se administra Fixaprost antes del parto, se habrá de monitorizar estrechamente a los neonatos durante los primeros días de vida. Por consiguiente, Fixaprost no se debe administrar durante el embarazo. **Lactancia:** Los betabloqueantes se excretan en leche materna. No obstante, a dosis terapéuticas de timolol en colirio, no es probable que aparezca cantidad suficiente en la leche materna que produzca síntomas clínicos de betabloqueo en el recién nacido. Para reducir la exposición sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Por lo tanto, Fixaprost no se debe administrar a mujeres en período de lactancia. **Fertilidad:** En los estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ni timolol ejerzan ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Fixaprost sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La instilación del colirio puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que este efecto pase, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas. **Reacciones adversas:** En el caso de latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En los datos procedentes de la fase de extensión de los ensayos pivotaes de la combinación de latanoprost/timolol con conservantes, el 16% - 20% de los pacientes tuvieron un aumento de la pigmentación del iris, que puede ser permanente. En un estudio de seguridad abierto de latanoprost de 5 años de duración, el 33% de los pacientes desarrollaron pigmentación del iris (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). El resto de reacciones adversas oculares son, en general, transitorias y ocurren tras la administración de la dosis. En el caso del timolol, las reacciones adversas más graves son de naturaleza sistémica, incluyendo bradicardia, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas. Como otros medicamentos oftálmicos administrados por vía tópica, timolol se absorbe y pasa a la circulación sistémica. Esto puede causar efectos adversos, como los observados con agentes beta bloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica, es menor que con la administración sistémica. Las reacciones adversas listadas incluyen reacciones observadas dentro de la clase de los betabloqueantes oftálmicos. A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con el tratamiento de referencia combinado de latanoprost/timolol con conservantes. Se han clasificado las reacciones adversas por frecuencias, de la siguiente manera: *muy frecuentes* (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100 a <1/10), *poco frecuentes* (≥1/1.000 a <1/100), *raras* (≥1/10.000 a <1/1.000) y *muy raras* (<1/10.000), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos:** **Trastornos del sistema nervioso:** *Poco frecuentes:* Cefalea. **Trastornos oculares:** *Muy frecuentes:* Hiperpigmentación del iris; *Frecuentes:* Dolor ocular, irritación ocular, (incluidos escozor, quemazón, picor, sensación de cuerpo extraño); *Poco frecuentes:* Trastornos de la córnea, conjuntivitis, blefaritis, hiperemia ocular, visión borrosa, lagrimeo aumentado. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Poco frecuentes:* Erupción cutánea, prurito. Se han notificado reacciones adversas adicionales, específicas de la utilización individual de cada uno de los componentes de Fixaprost, tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas o en la literatura disponible. **Reacciones adversas de latanoprost: Infecciones e infestaciones:** Queratitis herpética. **Trastornos del sistema nervioso:** Mareos. **Trastornos oculares:** Cambios en las pestañas y el vello del párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad de las pestañas); queratitis puntiforme, edema periorbita; iritis; uveítis; edema macular incluido el edema macular cistoide; ojo seco; queratitis; edema corneal; erosión corneal; triquiasis; quiste del iris; fotofobia; cambios periorbitales y en los párpados que dan lugar a una mayor profundidad del surco del párpado; edema palpebral; reacción cutánea localizada en los párpados; pseudomofimide de la conjuntiva ocular; oscurecimiento de la piel palpebral. **Trastornos cardíacos:** Angina; angina inestable; palpitaciones. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Asma; empeoramiento del asma; disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas; vómitos. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Mialgia; artralgia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Dolor torácico. **Reacciones adversas de timolol maleato (administración ocular):** **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacciones alérgicas sistémicas incluida reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Hipoglucemia. **Trastornos psiquiátricos:** Pérdida de memoria, insomnio, depresión, pesadillas, alucinaciones. **Trastornos del sistema nervioso:** Accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, mareos, aumento de los signos y síntomas de *mástenia gravis*, parestesia, dolor de cabeza, síncope. **Trastornos oculares:** Desprendimiento coroido tras cirugía de filtración (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*), erosión corneal, queratitis, diplopia, disminución de la sensibilidad corneal, signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, quemazón, pinchazos, picor, lagrimeo y enrojecimiento), ojos secos, ptosis, blefaritis, visión borrosa. **Trastornos del oído y del laberinto:** Acúfenos. **Trastornos cardíacos:** Parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, bloqueo aurículoventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico, arritmia, bradicardia, edema, palpitaciones. **Trastornos vasculares:** Frío en pies y manos, hipotensión, fenómeno de Raynaud. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Broncoespasmo (particularmente en pacientes con una enfermedad broncopulmonar preexistente), tos, disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Dolor abdominal, vómitos, diarrea, boca seca, dispepsia, dispepsia, náuseas. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Erupción cutánea, erupción psoriasisiforme, exacerbación de psoriasis, alopecia. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Mialgia. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Disfunción sexual, disminución de la libido. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Astenia, fatiga. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis:** No se dispone de datos en seres humanos en relación con una sobredosis con Fixaprost. **Síntomas:** Los síntomas de la sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y parada cardíaca. Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares o sistémicos debidos a sobredosis con latanoprost. **Tratamiento:** Si se produjeran síntomas de sobredosis, se debe realizar un tratamiento sintomático y de soporte. La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental: Los estudios han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente. Lavado gástrico si es necesario. Latanoprost sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 - 10 microgramos/kg produjo náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, sofocos y sudoración. Estos síntomas fueron de intensidad de leve a moderada y se resolvieron sin tratamiento en menos de 4 horas después de finalizar la infusión. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Hidroxiestearato de macroglicol, Sorbitol, Macrogol, Carbómero, Edetato de disodio, Hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **Período de validez:** 2 años. Tras la primera apertura del sobre: utilizar el envase unidosis en 1 mes. Tras la primera apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo. Guarde los envases unidosis sin utilizar dentro del sobre abierto para protegerlos de la luz. **Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere ninguna condición de temperatura especial de conservación. Guarde los envases unidosis en el sobre para protegerlos de la luz. Para conservación después de la primera apertura del medicamento, ver sección *Período de validez*. **Naturaleza y contenido del envase:** 5 envases unidosis (LDPE) que contienen 0,2 ml de colirio en solución y envasados en un sobre (polietileno/aluminio/poliéster). Presentaciones: 30 (6x5) 6 90 (18x5) envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación:** No requiere condiciones especiales. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratoires THEA. 12, rue Louis Blériot. 63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2. FRANCIA. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Mayo 2022. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reimbolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 30 unidosis - PVP (IVA) 21,43€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Monoprost 50 microgramos/ml colirio en solución en envase unidosis. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de colirio contiene 50 microgramos de latanoprost. Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost. Excipientes con efecto conocido: 1 ml de colirio en solución contiene 50 mg de hidroxiestearato de macroglicol (aceite de ricino polioxil hidrogenado). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución, en envase unidosis. La solución es ligeramente amarilla y opalescente. pH: 6,5-7,5 Osmolaridad: 250-310 mosmol/kg. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. **Posología y forma de administración:** *Posología recomendada en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada):* La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si Monoprost se administra por la noche. La dosificación de Monoprost no debe exceder más de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular. Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. *Población pediátrica:* No se dispone de datos con Monoprost. **Forma de administración:** Vía oftálmica. Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntual) durante un mi-

nuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Las lentes de contacto se deben retirar antes de la aplicación de las gotas, y se debe esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. En el caso de estar utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, dichos medicamentos se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos. Un envase unidosis contiene suficiente cantidad de colirio para tratar ambos ojos. Para un solo uso. Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes. La solución contenida en un envase unidosis debe utilizarse para el tratamiento del (de los) ojo(s) afectado(s) inmediatamente tras su apertura. Dado que no se puede mantener la esterilidad tras la apertura del envase unidosis, tras la administración debe eliminarse inmediatamente el líquido sobrante. *Los pacientes deben ser instruidos:* para evitar el contacto de la punta del gotero con el ojo o párpados, para utilizar el colirio en solución inmediatamente tras la primera apertura del envase unidosis y a desecharlo tras su uso. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente. Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. En ensayos realizados con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años. En un ensayo abierto, sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección *Reacciones adversas*). El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7% y un 85%, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo. En los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado sólo raramente. El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica. Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados no se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, el tratamiento con latanoprost deberá ser interrumpido. Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudoafáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. Latanoprost ejerce muy poco efecto o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia. Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el período peri-operatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Latanoprost debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su uso en los casos de queratitis activa por herpes simplex y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con los análogos de las prostaglandinas. Se han notificado casos de edema macular (ver sección *Reacciones adversas*) principalmente en los pacientes afáquicos, en los pacientes pseudoafáquicos con rotura de cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudoafáquicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide. En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, latanoprost puede utilizarse pero con precaución. La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución, ver también la sección *Reacciones adversas*. Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, procediendo la mayor parte de las notificaciones de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha, muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, habiendo revertido en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con latanoprost. Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas y del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento. Monoprost puede producir reacciones en la piel porque contiene hidroxisteato de macroglicoliter (aceite de ricino polioxil hidrogenado). No hay disponibles actualmente estudios de seguridad a largo plazo con este excipiente. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se dispone de datos definitivos de interacción con otros medicamentos. Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** *Fertilidad:* No se ha detectado que latanoprost tuviera ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en estudios realizados con animales (ver sección 5.3 *Datos preclínicos sobre seguridad en Ficha técnica completa*). *Embarazo:* No se ha establecido la seguridad de este medicamento en la utilización en mujeres embarazadas. Este medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, Monoprost no debe administrarse durante el embarazo. *Lactancia:* Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna, por lo que Monoprost no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han efectuado estudios respecto al efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir. Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir visión borrosa transitoria. Los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas hasta que esa situación se haya resuelto. **Reacciones adversas. a) Resumen del perfil de seguridad:** La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis. *b) Lista de reacciones adversas:* Los eventos adversos y sus frecuencias que se listan a continuación son las descritas para el producto de referencia. Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Infecciones e infestaciones:** *Raras:* Queratitis herpética*; §. *Trastornos del sistema nervioso:* *Poco frecuentes:* cefalea*, mareo*. *Trastornos oculares:* *Muy frecuentes:* Hiperpigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas). *Frecuentes:* Queratitis puntiforme generalmente asintomática; blefaritis; dolor ocular; fotofobia; conjuntivitis*. *Poco frecuentes:* Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular quístico*; uveítis*. *Raros:* Iritis*; edema corneal*; edema periorbitario; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados. *Muy raras:* Cambios periorbitales y de los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado. *Trastornos cardíacos:* *Poco frecuentes:* Angina; palpitaciones*. *Muy raras:* angina inestable. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* *Poco frecuentes:* Asma*; Disnea*. *Raros:* Exacerbación de asma. *Trastornos gastrointestinales:* *Poco frecuentes:* Náuseas*; vómitos*. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* *Poco frecuente:* Erupción. *Raros:* Prurito. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* *Poco frecuentes:* Migraja*; alergia*. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* *Poco frecuentes:* Dolor torácico*. *c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:* No se aporta información. *d) Población pediátrica:* No hay datos disponibles con la formulación de Monoprost. *Notificación de sospechas de reacciones adversas:* Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. *RAM identificada en la experiencia postcomercialización. §Frecuencia de la RAM calculada usando la "regla de tres". **Sobredosis:** Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis de Monoprost. La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Monoprost: Un envase unidosis contiene 10 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones plasmáticas medias 200 veces superiores a las obtenidas durante el tratamiento clínico, sin inducir síntomas, pero una dosis de 5,5 -10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular. La administración intravenosa de latanoprost a monos se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria.

Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica de Monoprost, no se indujo broncoconstricción. En caso de sobredosis con Monoprost, el tratamiento debe ser sintomático. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Hidroxisteato de macroglicoliter 40, sorbitol, carbómero 974P, macrogol 4000, edetato de disodio, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** 2 años en el empaque exterior. Tras la primera apertura del sobre utilizar los envases unidosis dentro de los 10 días siguientes. Tras la primera apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 25°C. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección *Período de validez*. **Naturaleza y contenido del envase:** Cajas que contienen sobres (copolímeros/aluminio/polietileno/papel o PE/aluminio/polietileno/PET) con 5 o 10 envases unidosis (LDPE) que contienen 0,2 ml solución de colirio en solución. Las presentaciones contienen 5 (1x5), 10 (2x5), 10 (1x10), 30 (6x5), 30 (3x10), 90 (18x5) o 90 (9x10) envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LABORATOIRES THEA.** 12 RUE LOUIS BLERIOT. 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2. Francia. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** Octubre 2012. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Mayo 2022. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 30 unidosis - PVP (IVA): 15,61€.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Duokopt 20mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada mililitro contiene 22,25 mg de dorzolamida hidrocloreuro correspondiente a 20 mg de dorzolamida y 6,83 mg de timolol maleato correspondiente a 5 mg de timolol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución. Solución transparente incolora a ligeramente amarillenta, con un pH entre 5,3 y 5,9, y una osmolaridad de 240-300 mOsmol/kg. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Este medicamento está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o glaucoma pseudoexfoliativo cuando la monoterapia con un betabloqueante tópico no es suficiente. **4.2 Posología y forma de administración. Posología:** La dosis es una gota de Duokopt dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados. Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes. **Población pediátrica:** No se ha establecido la eficacia de la formulación combinada dorzolamida/timolol en pacientes de 0 a 18 años de edad. No se ha establecido la seguridad en niños de edades comprendidas entre los 0 y los 2 años de edad (para información relativa a la seguridad en pacientes pediátricos ≥2 y <6 años, ver sección 5.1). **Forma de administración:** Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, Duokopt y este otro medicamento deben administrarse al menos con diez minutos de diferencia. Se debe instruir a los pacientes para evitar que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean. También, se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión. Se debe informar a los pacientes de las siguientes instrucciones de uso: Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que el precinto de seguridad esté intacto. Después, arranque el precinto de seguridad para abrir el frasco. **1. Antes de cada uso,** los pacientes deben lavarse bien las manos y sacar el tapón del extremo del frasco. Evitar el contacto de los dedos con la punta del frasco. Presionar hacia abajo varias veces con el frasco boca abajo, a fin de activar el mecanismo de bombeo hasta que aparezca la primera gota. **Este proceso solamente es necesario efectuarlo la primera vez de utilización del frasco y no es necesario repetirlo en las siguientes administraciones.** 2. Colocar el pulgar en la pestaña de la parte superior del frasco y el índice en la base del mismo. A continuación, coloque el dedo medio en la segunda pestaña de la base del frasco. Sostenga el frasco boca abajo. 3. Para utilizarlo, incline la cabeza ligeramente hacia atrás y sostenga el frasco gotero en posición vertical sobre su ojo. Con el dedo índice de la otra mano, tire del párpado inferior ligeramente hacia abajo. El espacio creado se llama el saco conjuntival inferior. Evite el contacto de la punta del frasco con los dedos o los ojos. Para aplicar una gota en el saco conjuntival inferior del (de los) ojo(s) afectado(s), **presione brevemente pero con firmeza** el frasco. Debido a que la dosificación es automática, se libera exactamente una gota en cada bombeo. Si la gota no cae, agitar suavemente el frasco con el fin de eliminar la gota restante de la punta. En este caso, repita el paso 3. 4. Cuando se hace oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante dos minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a un aumento en la actividad local. 5. Inmediatamente después de su uso, cerrar la punta del frasco con el capuchón. **4.3 Contraindicaciones.** Duokopt está contraindicado en pacientes con: hipersensibilidad a uno o a los dos principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la *sección 6.1*; enfermedad reactiva aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad obstructiva crónica grave; bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinuauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico; insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o acidosis hiperclorémica. Estas contraindicaciones están basadas en los principios activos y no son exclusivos de la combinación. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Efectos sistémicos:** Aunque se trate de una aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver *sección 4.2 Reacciones Cardiovasculares/Respiratorias: Trastornos cardíacos:* Se debe valorar críticamente en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y terapia hipotensora con betabloqueantes, y se debe considerar la terapia con otros ingredientes activos. Se debe vigilar en pacientes con enfermedades cardiovasculares signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas. Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben ser dados solamente con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. *Trastornos vasculares:* Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteración/trastornos circulatorios periféricos graves (p. ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud). *Trastornos respiratorios:* Se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmos en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. Duokopt se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC) y sólo si el beneficio potencial supera al riesgo potencial. *Insuficiencia hepática:* Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto se debe utilizar con precaución en estos pacientes. *Insuficiencia renal:* No ha sido estudiado el uso de este medicamento en pacientes que sufren insuficiencia renal, por tanto, se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Ver *sección 4.3. Inmunología e hipersensibilidad.* A pesar de ser de aplicación tópica, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. Dorzolamida contiene un grupo sulfonamido, lo cual ocurre también en las sulfonamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, se pueden presentar el mismo tipo de reacciones adversas que se presentan con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves como el síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En caso de ocurrir signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este preparado. Con el uso de este medicamento se han observado efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrocloreuro. Si se producen dichas reacciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Duokopt. *Reacciones anafilácticas:* Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia de atopía o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas. *Tratamiento concomitante: Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica:* La terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-básicas, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Duokopt contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener un riesgo mayor de padecer urolitiasis mientras usan este medicamento. *Otros agentes beta-bloqueantes:* El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los beta-bloqueantes sistémicos pueden potenciarse si timolol se administra a pacientes que ya reciben un beta-bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada. No está recomendado el uso de dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver *sección 4.5*). No se recomienda el uso de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. *Retirada del tratamiento:* Como con beta-bloqueantes sistémicos, cuando sea necesario suspender el timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, el tratamiento debe ser retirado de forma gradual. *Efectos adicionales del bloqueo beta: Hipoglucemia/ diabetes:* Los beta-bloqueantes deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, dado que los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda. Los betabloqueantes pueden también, enmascarar los signos de hipertiroidismo. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas. *Anestesia quirúrgica:* Las preparaciones oftálmicas beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonista sistémicos, p.ej. de la adrenalina. Se debe informar al anestesiista si el paciente está utilizando timolol. La terapia con betabloqueantes puede agravar los síntomas de miastenia gravis. *Efectos oculares:* El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado. Se ha notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos pre-existentes y/o historia de cirugía intraocular mientras usaban dorzolamida. Existe un incremento potencial de desarrollo edema corneal en pacientes con un recuento bajo de células de endotelio. Se deben tomar precauciones al prescribir Duokopt a este grupo de pacientes. *Desprendimiento coroidal:* Se ha notificado desprendimiento coroidal con la administración de tratamientos supresores acuosos (p.ej., timolol, acetazolamida), después de los proce-

dimientos de filtración. **Enfermedades corneales:** Los beta-bloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de ojos. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución. Al igual que con el uso de otros fármacos antiglaucoma, se ha notificado una disminución en la respuesta a timolol maleato oftálmico después de su uso prolongado en algunos pacientes. No obstante, en ensayos clínicos en los cuales se hizo un seguimiento a 164 pacientes durante al menos tres años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular media después de la estabilización inicial. **Utilización de lentes de contacto:** Este medicamento no se ha estudiado en pacientes usuarios de lentes de contacto. **Uso en deportistas:** Este medicamento contiene timolol que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje. **Población pediátrica:** Ver sección 5.1. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con Duokopt. En un estudio clínico, se utilizó la formulación dorzolamida/timolol conjuntamente con los siguientes tratamientos sistémicos sin que hubiesen evidencias de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos incluyendo ácido acetilsalicílico, y hormonas (p.ej., estrógenos, insulina, tiroxina). Cuando se administra la solución betabloqueante oftálmica de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, medicamentos causantes de depleción de las catecolaminas o agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos, e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), existe la posibilidad que se produzcan efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o marcada bradicardia. Durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p. ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol, se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (p. ej. disminución de la frecuencia cardíaca, depresión). Aunque la formulación de dorzolamida/timolol con conservantes por sí sola tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente se ha comunicado midriasis como resultado del uso concomitante de beta-bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina). Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos antihipertensivos. Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** Duokopt no se debe utilizar durante el embarazo. Dorzolamida: No se dispone de datos clínicos adecuados en embarazos expuestos. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección 5.3). Timolol: No existen datos adecuados sobre el uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar Timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica ver sección 4.2. Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, cuando los betabloqueantes han sido administrados hasta el parto se han observado en los neonatos los signos y síntomas de los betabloqueantes (p. ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia). Si se administra este medicamento hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida. **Lactancia:** Se desconoce si dorzolamida se excreta en la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia del peso de la progenie. Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol en colirio en solución no es probable que estuvieran presentes, en la leche materna, suficientes cantidades como para producir síntomas clínicos de betabloqueantes en lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2. No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con Duokopt. **Fertilidad:** Se dispone de datos para cada sustancia activa, pero no en la combinación fija de dorzolamida hidrocloreuro y timolol maleato. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de este medicamento en colirio en solución, no se esperan efectos en la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Duokopt sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante, como en otros medicamentos oftálmicos, la instilación de gotas en el ojo puede causar visión borrosa transitoria. Hasta que esto no se haya resuelto, los pacientes no deben conducir o manejar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** En un estudio clínico para la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes, las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas previamente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, dorzolamida hidrocloreuro y/o timolol maleato. En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. Alrededor del 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con este medicamento debido a reacciones adversas oculares locales y aproximadamente el 1,2% de todos los pacientes lo interrumpieron por reacciones adversas locales que sugerían la presencia de alergia o hipersensibilidad (como inflamación del párpado y conjuntivitis). En un estudio comparativo, doble ciego, a dosis repetida, la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes ha demostrado tener un perfil de seguridad similar a la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. Timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tónica es más baja que para la administración sistémica. Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con la formulación de dorzolamida/timolol sin conservantes o alguno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia post-comercialización: **Los acontecimientos adversos según su frecuencia como se describe a continuación:** Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$, $<1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), y Raras: ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Clasificación de órganos del sistema (MedDRA). Trastornos del sistema inmunológico.** Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes: Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia. **Formulación de Timolol maleato, colirio en solución:** Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, anafilaxia. **Frecuencia no conocida:** prurito. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Frecuencia no conocida: hipoglucemia. **Trastornos psiquiátricos.** Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Poco frecuentes: depresión. Raras: insomnio, pesadillas, pérdida de memoria. Frecuencia no conocida: alucinaciones. **Trastornos del sistema nervioso.** Formulación de Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución: Frecuentes: cefalea. Raras: mareos, parestesia. Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos, síncope. Raras: parestesia, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral. **Trastornos oculares.** Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes: Muy frecuentes: ardor y escozor. Frecuentes: Inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo. Formulación de Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución: Frecuentes: inflamación del párpado, irritación del párpado. Poco frecuentes: iridoclititis. Raras: irritación con enrojecimiento, dolor, costras en el párpado, miopía transitoria (que se resuelve al suspender el tratamiento), edema corneal, hipotonía ocular, desprendimiento corioide (después de la cirugía de filtración). Frecuencia no conocida: sensación de cuerpo extraño en el ojo. Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular incluyendo blefaritis, queratitis, disminución de la sensibilidad corneal, y ojos secos. Poco frecuentes: trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono del tratamiento miótico en algunos casos). Raras: ptosis, diplopía, desprendimiento corioide después de la cirugía de filtración. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo 4.4). Frecuencia no conocida: Picor, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal. **Trastornos del oído y del laberinto.** Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Raras: tinnitus. **Trastornos cardíacos.** Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Poco frecuentes: bradicardia. Raras: dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, parada cardíaca, bloqueo cardíaco. Frecuencia no conocida: bloqueo atrioventricular, insuficiencia cardíaca. Formulación de Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución: Frecuencia no conocida: Palpitaciones, taquicardia. **Trastornos vasculares.** Formulación de Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución: Frecuencia no conocida: hipertensión. **Trastornos vasculares.** Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Raras: hipotensión, claudicación, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes: Frecuentes: sinusitis. Raras: respiración entrecortada, insuficiencia respiratoria, rinitis, raramente broncoespasmo. Formulación de Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución: Raras: epistaxis. Frecuencia no conocida: disnea. Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncopéptica pre-existente), insuficiencia respiratoria, tos. **Trastornos gastrointestinales.** Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes: Muy frecuentes: dispepsia. Formulación de Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución: Frecuentes: náuseas. Raras: irritación de garganta, boca seca. Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Poco frecuentes: náuseas, dispepsia. Raras: diarrea, vómito. Frecuencia no conocida: dispepsia, dolor abdominal, vómitos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes: Raras: dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. Formulación de Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución: Raras: erupción cutánea. Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Raras: alopecia, erupción psoriasisiforme o exacerbación de psoriasis. Frecuencia no conocida: erupción cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Raras: lupus eritematoso sistémico. Frecuencia no conocida: migraña. **Trastornos renales y urinarios.** Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes: Poco frecuentes: urolitiasis. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Raras: enfermedad de Peyronie, disminución de la libido. Frecuencia no conocida: disfunción sexual. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Formulación de Dorzolamida hidrocloreuro colirio en solución: Frecuentes: astenia/fatiga. Formulación de Timolol maleato, colirio en solución: Poco frecuentes: astenia/fatiga. Estas reacciones adversas se observaron también con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes durante la experiencia post-comercialización del producto. Se han observado reacciones adversas adicionales con los betabloqueantes oftálmicos y pueden ocurrir potencialmente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis:** No existen datos disponibles

en humanos acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con o sin conservantes. **Síntomas:** Existen informes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de timolol maleato que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar por sobredosis con dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central. Solo se dispone de información limitada acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida hidrocloreuro en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tónica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfgia. **Tratamiento:** El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (particularmente el potasio) y los niveles de pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que timolol no se dializa fácilmente. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, agentes betabloqueantes, timolol, combinaciones, código ATC: S01ED51. **Mecanismo de acción:** DUOKOPT consta de dos componentes: dorzolamida hidrocloreuro y timolol maleato. Cada uno de estos dos componentes disminuye la presión intraocular elevada reduciendo la secreción de humor acuoso, aunque utilizando cada uno diferentes mecanismos de acción. Dorzolamida hidrocloreuro es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente entendiéndose la formación de iones bicarbonato con la subsiguiente reducción del transporte de sodio y fluido. Timolol maleato es un agente bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos. Por ahora, no está claramente establecido el mecanismo exacto de acción a través del cual timolol maleato reduce la presión intraocular, aunque un estudio con fluoresceína y estudios de topografía indican que la acción predominante puede estar relacionada con una formación acuosa reducida. Sin embargo, también se ha observado en algunos estudios, un ligero incremento de la facilidad de flujo. El efecto combinado de estos dos agentes ocasiona una reducción adicional de la presión intraocular (PIO) en comparación con la administración de cualquiera de los componentes por separado. Tras la administración tónica, Duokopt reduce la presión intraocular elevada, relacionada o no con glaucoma. El aumento de la presión intraocular es un factor de riesgo principal en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y de la pérdida glaucomatosa del campo visual. Este medicamento reduce la presión intraocular sin los efectos secundarios más frecuentes de los mióticos, tales como ceguera nocturna, espasmos acomodativos y constricción pupilar. Duokopt es un colirio en solución sin conservantes, suministrado en un frasco multidosis que incluye una bomba. **Efectos farmacodinámicos: Efectos clínicos:** Se llevaron a cabo ensayos clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto sobre el descenso de la PIO de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes administrada 2 veces al día (por la mañana y al acostarse) con dosis de timolol 0,5% y dorzolamida de 2,0% administradas individualmente y concomitantemente a pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, para los que el tratamiento concomitante fue considerado adecuado en los ensayos. En los estudios fueron incluidos tanto pacientes no tratados como pacientes no controlados adecuadamente con monoterapia de timolol. Antes de su inclusión en el estudio, la mayoría de los pacientes habían sido tratados con monoterapia de betabloqueantes tónicos. En un análisis de los estudios combinados, el efecto de reducción de la PIO de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes administrada 2 veces al día fue superior que la monoterapia con dorzolamida 2% administrada 3 veces al día o que la de timolol 0,5% administrada 2 veces al día. El efecto de la reducción de la PIO de Dorzolamida/Timolol administrado 2 veces al día fue equivalente al del tratamiento concomitante con dorzolamida administrado 2 veces al día y timolol administrado 2 veces al día. El efecto de reducción de la PIO de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes administrada 2 veces al día fue demostrado cuando se determinó ésta a distintas horas a lo largo del día y este efecto se mantuvo durante la administración a largo plazo. En un estudio intervencional, controlado, de brazos paralelos, doble ciego, con un reclutamiento de 261 pacientes con presión intraocular elevada ≥ 22 mmHg en uno o ambos ojos, la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes tuvo un efecto en la disminución de la PIO equivalente al de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. El perfil de seguridad de la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes fue similar al de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. **Población pediátrica:** Se ha realizado un ensayo controlado de 3 meses de duración, con el objetivo primario de documentar la seguridad de la solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro 2% en niños menores de 6 años de edad. En este estudio, 30 pacientes entre 2 y 6 años, cuya presión intraocular no estaba adecuadamente controlada con la monoterapia con dorzolamida o timolol, recibieron formulación combinada de Dorzolamida/Timolol con conservantes en una fase abierta. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración de la formulación combinada de Dorzolamida/Timolol con conservantes dos veces al día fue por lo general bien tolerada, 19 pacientes completaron el tratamiento y 11 lo interrumpieron por cirugía, un cambio de medicación u otras razones. **5.2 Propiedades farmacocinéticas: Dorzolamida hidrocloreuro:** A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, la administración tónica de dorzolamida hidrocloreuro permite al principio activo ejercer su efecto directamente sobre los ojos a una dosis sustancialmente menor y, por lo tanto, con una menor exposición sistémica. En ensayos clínicos, esto se tradujo en una reducción de la PIO sin los trastornos acidobásicos ni las alteraciones electrolíticas características de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Cuando se aplica tópicamente, la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar la potencial inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica (AC) tras la administración tónica, se determinaron la concentración del principio activo y de los metabolitos en el plasma y en los hemates, y la inhibición de la anhidrasa carbónica en los hemates. Durante la administración crónica, dorzolamida se acumula en los hemates como resultado de la unión selectiva a la AC-II, mientras en el plasma se mantienen concentraciones extraordinariamente bajas del principio activo libre. El principio activo original forma un único metabolito N-desetilado, que inhibe la AC-II con menos potencia que el principio activo original, aunque también inhibe un isoenzima menos activo (AC-I). El metabolito se acumula también en los hemates, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 33%). Dorzolamida se excreta inalterada principalmente por la orina; el metabolito también se excreta por la orina. Al finalizar la dosificación, dorzolamida se elimina de los hemates de manera no lineal, dando lugar inicialmente a un rápido descenso de la concentración del principio activo, seguido de una fase de eliminación más lenta con una semivida de alrededor de cuatro meses. Cuando dorzolamida se administró por vía oral para simular la máxima exposición sistémica tras una administración ocular tónica a largo plazo, el estado de equilibrio se alcanzó a las 13 semanas. En el estado de equilibrio, no existía virtualmente nada de principio activo libre o de metabolito en plasma; la inhibición de la AC en los hemates fue menor que la que se suponía que era necesaria para conseguir un efecto farmacológico sobre la función renal o sobre la respiración. Tras la administración crónica de dorzolamida hidrocloreuro tónica se observaron resultados farmacocinéticos semejantes. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (CrCl estimado de 30-60 ml/min) presentaban concentraciones superiores de metabolito en los hemates, aunque no se apreciaron diferencias importantes en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni los efectos secundarios directamente atribuibles a este hallazgo fueron clínicamente significativos. **Timolol maleato:** En un estudio de concentración plasmática del principio activo en seis sujetos, se determinó la exposición sistémica a timolol tras la administración tónica dos veces al día de solución oftálmica de timolol maleato 0,5%. La concentración media del pico plasmático después de la aplicación de la mañana fue de 0,46 ng/ml y tras la dosificación de la tarde fue de 0,35 ng/ml. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** El perfil de seguridad ocular y sistémico de cada uno de los principios activos por separado los distintos componentes están bien establecidos. **Dorzolamida:** Se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales, en conejos que recibieron dosis maternotóxicas de dorzolamida asociado con acidosis metabólica. Timolol: Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico. Además, en animales tratados tópicamente con soluciones oftálmicas de dorzolamida hidrocloreuro y de timolol maleato, no se apreciaron reacciones adversas oculares, ni tampoco en aquéllos a los que se administró concomitantemente dorzolamida hidrocloreuro y timolol maleato. Los estudios in vivo e in vitro con cada uno de estos dos principios activos no revelaron un potencial mutagénico. Por lo tanto, cabe esperar que, a dosis terapéuticas de Duokopt, no exista riesgos significativos para la seguridad en humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes:** Hidroxiethylcelulosa, Manitol (E421), Citrato de sodio (E331), Hidróxido de sodio (E-524) (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 2 años. Tras la primera apertura del frasco: 2 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Frasco multidosis (PE-HD) de 5 ml (mínimo con 125 gotas sin conservantes) o 10 ml (mínimo con 250 gotas sin conservantes) con una bomba y un sistema de ayuda a la dispensación y un capuchón protector de seguridad. Tamaños de envase: Caja con 1 frasco de 5 ml; Caja con 1 frasco de 10 ml; Una caja con 3 frascos de 5 ml; Tres cajas con 1 frasco de 5 ml envuelto en una lámina protectora; Una caja con dos frascos de 10 ml; Dos cajas con un frasco de 10 ml envuelto en una lámina protectora. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LABORATOIRES THEA**, 12, RUE LOUIS BLERIO, 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2 FRANCIA. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 79.101. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Octubre 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2023. **11. DOSIMETRÍA:** No procede. **12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS:** No procede. **13. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **14. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con un envase de 10 ml, C.N. 703828; PVP IVA 24,23 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>

Referencias bibliográficas: 1. IMS IQVIA: MAT 02/2023. 2. Ficha Técnica Monoprost®: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Fecha de acceso: 02/2023. 3. Agrupaciones homogéneas de medicamentos: <http://www.msccs.gob.es/profesionales/farmacologia/AgrupHomopMdic1.htm>. Fecha de acceso: 02/2023. 4. Ficha Técnica Duokopt®: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Fecha de acceso: 02/2023. 5. https://www.aeropump.de/fileadmin/downloads/Whitepaper_-_New_Ophthalmic_Drug_Delivery_Technologies.pdf. Fecha de acceso: 03/2022.

LÍDERES EN EL MERCADO SIN CONSERVANTES¹



ÚNICO LATANOPROST
SIN CONSERVANTES NI FOSFATOS¹

ÚNICO LATANOPROST/TIMOLOL
SIN CONSERVANTES NI FOSFATOS¹

Monoprost[®]

Latanoprost 50 microgramos/ml
Colirio en solución en envase unidosis

10 AÑOS DE
EXPERIENCIA
en el mercado¹



Fixaprost[®]

latanoprost 50 mcg/ml + timolol 5 mg/ml
Colirio en solución en envase unidosis

FINANCIADO Y NO SUSTITUIBLE
en farmacia³



PRIMER ENVASE MULTIDOSIS DE DORZOLAMIDA/TIMOLOL SIN CONSERVANTES⁴

Duokopt[®]

20 MG/ML DORZOLAMIDA + 5 MG/ML TIMOLOL - COLIRIO EN SOLUCIÓN



Requiere la misma fuerza desde
el primer hasta el último día⁵

Solución homogénea, transparente
y de uso directo sin agitar⁴

INNOVANDO EN GLAUCOMA

Théa
let's open our eyes