

Artículo original

Estudio comparativo de la eficacia hipotensora y de las variaciones en la amplitud de pulso ocular entre las combinaciones fijas dorzolamida/timolol y brinzolamida/timolol[☆]

M. Sánchez-Pulgarín^{a,*}, J.M. Martínez-de-la-Casa^a, J. García-Feijoó^a, F. Sáenz-Francés^a, E. Santos-Bueso^a, R. Herrero-Vanrell^b y J. García Sánchez^a

^a Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2011

Aceptado el 28 de enero de 2011

On-line el 16 de abril de 2011

Palabras clave:

Brinzolamida-timolol

Dorzolamida-timolol

Glaucoma

Flujo sanguíneo ocular

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las diferencias en cuanto a eficacia hipotensora y amplitud de pulso ocular entre las combinaciones fijas de dorzolamida/timolol y brinzolamida/timolol.

Métodos: Estudio transversal en 25 sujetos sanos. En cada paciente uno de los ojos fue tratado con la combinación fija dorzolamida/timolol y el otro con brinzolamida/timolol. La asignación fue realizada al azar en cada paciente. Tras la instilación, mediante una escala visual analógica se evaluaron los posibles efectos adversos (visión borrosa, picor...) en cada uno de los ojos. Esta evaluación se repitió a los 30 minutos de la instilación. Mediante un tonómetro de contorno dinámico se registró la presión intraocular y la amplitud de pulso ocular a nivel basal y a las dos horas de la instilación.

Resultados: Ambas combinaciones fijas disminuyeron de forma significativa la presión intraocular y la amplitud de pulso ocular sin diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. De los acontecimientos adversos evaluados, el picor fue significativamente mayor en los ojos tratados con dorzolamida/timolol en la primera medida ($p=0,011$). Esta diferencia desapareció en la segunda evaluación.

Conclusiones: Ambas combinaciones fijas demostraron ser igualmente eficaces, produciendo variaciones similares y significativas en la amplitud de pulso ocular. Los efectos adversos fueron en ambos casos leves y bien tolerados presentándose únicamente el picor como más frecuente en los ojos tratados con dorzolamida/timolol.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Recibió el premio a la mejor comunicación de investigación del congreso de la SEO del año 2010.

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.sanchezpulgarin@gmail.com (M. Sánchez-Pulgarín).

Comparative study of the pressure lowering efficacy and variations in the ocular pulse amplitude between fixed combinations of dorzolamide/timolol and brinzolamide/timolol

ABSTRACT

Keywords:
Brinzolamide-timolol
Dorzolamide-timolol
Glaucoma
Ocular blood flow

Objective: To determine possible differences in the intraocular pressure (IOP) and ocular pulse amplitude (OPA) lowering capacity of the fixed drug combinations dorzolamide/timolol and brinzolamide/timolol.

Methods: In this cross-sectional study, one of the eyes of 25 healthy subjects was randomly assigned to treatment with dorzolamide/timolol and the other eye with brinzolamide/timolol. After instilling the drops, possible adverse effects (e.g., blurred vision, itching) were assessed in each eye. This assessment was repeated 30 minutes later. IOP and OPA were determined in each eye by dynamic contour tonometry at baseline and two hours following treatment.

Results: Both fixed drug combinations significantly reduced IOP and OPA with no differences detected between treatment groups. Among the adverse effects recorded, itching was significantly greater in the first assessment in the eyes treated with dorzolamide/timolol ($P = .011$). This difference was no longer apparent in the second assessment.

Conclusions: Both fixed combinations were similarly effective in reducing intraocular pressure and ocular pulse amplitude. Adverse effects related to both treatments were mild and well-tolerated, though itching occurred most frequently in the eyes treated with dorzolamide/timolol.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El glaucoma es una neuropatía óptica, crónica, que evoluciona con una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina. El factor principal de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad es el aumento de la presión intraocular (PIO)^{1–3}; sin embargo, recientemente, numerosos estudios han puesto de manifiesto el papel que desempeñan en la patogénesis del glaucoma la alteración de la perfusión ocular y la pérdida de la autorregulación^{3–7}. Entre los factores de riesgo vasculares se incluyen los acontecimientos vasospásticos que lesionan la autorregulación y los cambios hemodinámicos que reducen la presión de perfusión (hipotensión, cambios orgánicos en las paredes de los vasos...).

El propósito de este trabajo es evaluar las diferencias en cuanto a eficacia hipotensora y amplitud de pulso ocular (APO) entre las combinaciones fijas de dorzolamida/timolol y brinzolamida/timolol.

Sujetos, material y métodos

Estudio transversal realizado en 25 sujetos sanos, reclutados de forma consecutiva, en el Departamento de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España. En cada sujeto uno de los ojos fue tratado con la combinación fija dorzolamida/timolol (Laboratories Merck Sharp & Dohme, Francia) y el otro con brinzolamida/timolol (Alcon Laboratories, UK). La asignación fue realizada al azar en cada paciente y de forma que éstos no supieran qué colirio se les instilaba en cada ojo (simple ciego).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital y todos los pacientes firmaron el

consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Tras la instilación, mediante una escala visual analógica se evaluaron los posibles efectos adversos (visión borrosa, picor, lagrimeo y escozor) en cada uno de los ojos. Esta evaluación se repitió a los 30 minutos de la instilación. Mediante un tonómetro de contorno dinámico, tonómetro de Pascal, (TCD, SMT Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland) se registró la presión intraocular (PIO) y la amplitud de pulso ocular (APO) en el momento de la instilación y a las dos horas de la misma.

El tonómetro de contorno dinámico o tonómetro de Pascal posee un terminal de 7 mm de diámetro con una superficie cóncava que se adapta al contorno de la córnea y le permite mantener su forma y curvatura, siendo la distorsión ejercida mínima, sin necesidad de ser aplanaada para la toma de la PIO. Un sensor de presión digital integrado en la superficie cóncava del tonómetro permite la medida directa de la PIO transcorneal. Posee una pantalla de cristal líquido en la que tras cada medida se muestra la presión intraocular en mmHg con un rango de medición entre 5 y 200 mmHg, la fiabilidad de la misma (Q), y la amplitud de pulso ocular, es decir, la diferencia de presión intraocular entre la sistole y la diástole, que indica de forma indirecta el flujo sanguíneo ocular. Para cada ojo, se obtuvieron tres medidas con buena fiabilidad ($Q \leq 3$), desechándose aquellas que no lo fueran y repitiéndolas, en su caso, inmediatamente, y se halló la media de las mismas para su posterior análisis.

Se recogieron en todos los sujetos la presión arterial media (PAM), mediante la fórmula PAM = presión diastólica + 1/3 (presión sistólica–presión diastólica), y la frecuencia cardíaca (FC) en el momento de la instilación y a las dos horas con un esfíngomanómetro digital automático (Omron, HEM-742).

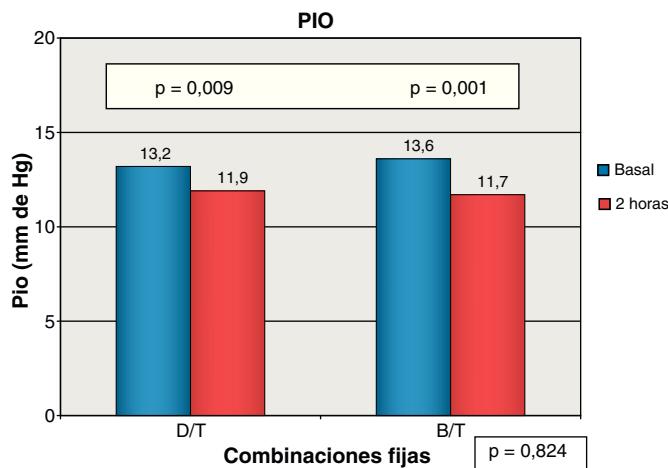


Figura 1 – Descenso de la PIO tras 2 horas de tratamiento. Descenso significativo de la PIO con la combinación fija dorzolamida/timolol ($p = 0,009$) y con brinzolamida/timolol ($p = 0,001$). Sin diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p = 0,824$).

Finalmente, se les preguntó a los sujetos cuál era la preferencia global subjetiva entre los dos colirios instilados.

El análisis estadístico se realizó con un test de ANOVA y una t de Student para datos pareados con el software estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Se reclutó un total de 25 sujetos sanos, 18 varones y 7 mujeres con una edad media de 29,8 años (24–35).

La APO basal con la combinación fija dorzolamida/timolol fue $13,2 \pm 1,7$ y a las dos horas se redujo, de forma significativa, a $11,9 \pm 1,8$ ($p = 0,009$). Con la combinación fija brinzolamida/timolol, la APO basal fue de $13,6 \pm 1,9$ y a las dos horas descendió de forma significativa a $11,7 \pm 1,7$ ($p = 0,001$). No se encontraron diferencias significativas al comparar el descenso de la APO entre ambas combinaciones fijas ($p = 0,824$). (fig. 1).

La APO con la combinación fija dorzolamida/timolol varió de $1,9 \pm 0,6$ en situación basal a $1,6 \pm 0,4$ a las dos horas de forma significativa ($p = 0,043$). Con brinzolamida/timolol la APO varió de $1,9 \pm 0,6$ basal a $1,6 \pm 0,4$ a las dos horas siendo estadísticamente significativo ($p = 0,011$). Al comparar el descenso de la APO entre las dos combinaciones fijas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,916$). (fig. 2).

En cuanto a los acontecimientos adversos evaluados, el picor fue significativamente mayor en los ojos tratados con dorzolamida/timolol en la primera evaluación. Esta diferencia desapareció en la segunda evaluación (a los 30 minutos) (tabla 1).

La PAM fue $94,1 \pm 0,1$ en situación basal, reduciéndose a $87,8 \pm 9,9$ a las dos horas de la instilación de los colirios, con $p = 0,008$. La FC varió de $74,7 \pm 13,3$ basal a $63,6 \pm 17$ al finalizar el estudio con $p = 0,086$.

Tabla 1 – Efectos adversos a los 5 minutos tras la instilación de ambos colirios

Efectos secundarios	D/T	B/T	Valor p
Visión borrosa	$2,25 \pm 2,7$	$1,8 \pm 2,3$	0,53
Picor	$2,6 \pm 2,7$	$1,5 \pm 1,5$	0,011
Esozor	$4,1 \pm 3,0$	$2,7 \pm 2,1$	0,085
Lagrimeo	$2,1 \pm 2,3$	$2,3 \pm 2,5$	0,744

El picor resultó el único efecto adverso estadísticamente significativo ($p = 0,011$), pero desapareció en la segunda evaluación, a los 30 minutos tras la instilación.

En cuanto a la preferencia global subjetiva del colirio instilado, el 68% de los sujetos eligieron la combinación fija brinzolamida/timolol y 24% dorzolamida/timolol; 8% pacientes se mostraron indiferentes.

Discusión

Recientemente, se ha estudiado el papel que desempeñan los fármacos antiglaucomatosos sobre el flujo sanguíneo ocular y, especialmente la función de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. En condiciones normales, la anhidrasa carbónica cataliza la hidratación del CO_2 y su transformación en ácido carbónico que, posteriormente, se liberará en forma de H^+ y HCO_3^- . Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan, de este modo, aumentando la concentración local de CO_2 y generando, consecuentemente, acidosis que conduce a la vasodilatación y a un aumento del flujo sanguíneo local. El efecto hipotensor de los inhibidores de la anhidrasa carbónica deriva de su acción sobre el cuerpo ciliar disminuyendo la producción de humor acuoso.

En nuestro estudio hemos observado un descenso significativo de la APO, y con ello una mejoría del flujo sanguíneo ocular, en ambos grupos de tratamiento, aunque sin diferencias significativas entre ellos. Del mismo modo, Martínez y Sánchez-Salorio⁸ analizaron los parámetros hemodinámicos retrobulbares mediante doppler y la PIO, en pacientes con

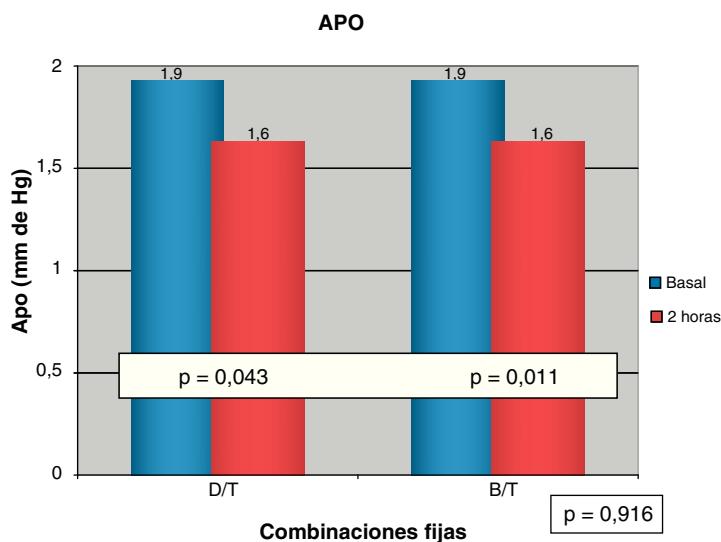


Figura 2 – Disminución de la APO a las dos horas de tratamiento. Descenso significativo de la APO con la combinación fija dorzolamida/timolol ($p = 0,043$) y con brinzolamida/timolol($p = 0,011$). Sin diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p = 0,916$).

GPAA que recibían dorzolamida o brinzolamida añadidas a timolol 0,5%. Tras 5 años de seguimiento, observaron una reducción significativa de la PIO y un aumento de la presión de perfusión ocular en ambos grupos, aunque la mejoría de los parámetros del flujo sanguíneo retrobulbar sólo se obtuvieron en los pacientes que recibieron dorzolamida. En un estudio posterior, observaron cómo la combinación fija dorzolamida/timolol disminuía, por este motivo, el riesgo de progresión frente al otro tratamiento⁹. A diferencia de nuestro estudio, nosotros evaluamos sujetos sanos y medimos el flujo sanguíneo ocular de forma indirecta mediante el tonómetro de Pascal, pero también obtuvimos una mejora en el flujo sanguíneo ocular con ambas combinaciones de forma significativa. Igualmente, Galassi¹⁰ obtuvo una disminución del índice de resistencia vascular en pacientes recién diagnosticados de GPAA tratados con dorzolamida, y Januleviciene en pacientes en tratamiento con dorzolamida frente a la combinación fija latanoprost/timolol¹¹. Stankiewicz observó cómo la adición de dorzolamida a timolol disminuía las fluctuaciones de PIO, sobre todo nocturnas, y el índice de resistencia en la arteria oftálmica en pacientes con GPAA¹² y, del mismo modo, Siesky obtuvo en un estudio similar una mejoría en el flujo sanguíneo retiniano en ojos con glaucoma y controles sanos¹³.

Sin embargo, otros estudios no reflejan los mismos resultados; así, Kaup no observa una mejoría en el flujo sanguíneo ocular en pacientes sanos tratados con brinzolamida¹⁴, ni tampoco Siesky después de tres meses en pacientes con GPAA tratados con brinzolamida o dorzolamida, aunque sí obtiene un incremento en la saturación de oxígeno a nivel de la retina con ambos fármacos¹⁵.

Respecto a los efectos adversos, el picor fue el más frecuente en el grupo dorzolamida/timolol, hecho también reflejado en otros estudios⁸ pero en nuestro caso resultó bien tolerado y de escasa duración.

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe citar el escaso tamaño muestral y la medida indirecta del flujo sanguíneo ocular obtenido con el tonómetro de contorno dinámico.

En definitiva, ambas combinaciones fijas demostraron ser igualmente eficaces, produciendo variaciones similares y significativas en la amplitud de pulso ocular, si bien es cierto que se trata de pacientes jóvenes sanos y, por lo tanto, los resultados obtenidos pueden deberse a la capacidad de auto-regulación propia de esta población.

No obstante, serán necesarios nuevo estudios para establecer el papel de los distintos fármacos sobre los parámetros hemodinámicos de los pacientes con glaucoma.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Instituto de Salud Carlos III, «Red temática de Investigación Cooperativa. Proyecto RD07/0062: Patología ocular del envejecimiento, calidad visual y calidad de vida».

Al Grupo de Investigación de la Universidad Complutense de Madrid 920415-GR58/08.

BIBLIOGRAFÍA

- Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS). The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Early Manifest Glaucoma Trial Group Factors for

- glaucoma progression and the effect of treatment (the Early Manifest Glaucoma Trial). *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48–56.
3. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. EMGT Group Predictors of longterm progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology.* 2007;114:1965–72.
 4. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular haemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1711–5.
 5. Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:664–9.
 6. Martínez A, Sánchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;83:716–23.
 7. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1245–8.
 8. Martínez A, Sánchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1% each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patient. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:239–48.
 9. Martínez A, Sánchez-Salorio M. Predictors for visual field progression and the effect of treatment with dorzolamide 2% or brinzolamide 1% each added to timolol 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:541–52.
 10. Galassi F, Sodi A, Renieri G, Ucci F, Pieri B, Harris A, Siesky B. Effects of timolol and dorzolamide on retrobulbar hemodynamics in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2002;216:123–8.
 11. Januleviciene I, Ehrlich R, Siesky B, Nedzelskiené I, Harris A. Visual function, optic nerve structure, and ocular blood flow parameters after 1 year of glaucoma treatment with fixed combinations. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:790–7.
 12. Stankiewicz A, Wierzbowska J, Siemiatkowska A, Fuksinska B, Robaszkiewicz J, Zegadlo A, et al. The additive effect of dorzolamide hydrochloride (Trusopt) and a morning dose of bimatoprost (Lumigan) on intraocular pressure and retrobulbar blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:1307–11.
 13. Siesky B, Harris A, Kagemann L, Stefansson E, McCranor L, Miller B, et al. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:142–9.
 14. Kaup M, Plange N, Niegel M, Remky A, Arend O. Effects of brinzolamide on ocular haemodynamics in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:257–62.
 15. Siesky B, Harris A, Cantor LB, Kagemann L, Wetzman Y, McCranor L, et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:500–4.