

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122166-00017-0000

Fecha: 2015-02-27 16:38:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 35

MF

REF:

Expediente No. 12-122-166

TÍTULO SOLICITADO:

“COMBINACIÓN TRIPLE PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR”

PUBLICACIÓN:

Gaceta 659 de 02/01/2013, N° de publicación 2060

PRIORIDAD:

US 61/288,936 de 21/12/2009; US 61/361,749 de 06/07/2010.

SOLICITANTE:

ALLERGAN INC.

APODERADO:

JERÓNIMO CASTILLO BONILLA.

TRÁMITE:

Pronunciamiento frente al Recurso de Reposición contra la Resolución 61404 de Octubre 14 de 2014, por la cual se niega una patente de invención.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, conocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.** en el asunto de la referencia, de manera respetuosa, e invocando la defensa del orden jurídico en materia de Propiedad Industrial, me permito remitir información fundamentada, orientada a demostrar que el Recurso de Reposición interpuesto por el solicitante el 5 de diciembre de 2014 contra la Resolución 61404 de Octubre 14 de 2014 carece de fundamento, y que por ello, la decisión de negación proferida en dicha resolución deberá mantenerse incólume.

I. RATIFICACION

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 12-122-166, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que dentro de los términos que

oportunamente he presentado a ese Despacho, y en los argumentos que planteo en el presente memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

El Recurso de Reposición contra la Resolución 61404 de Octubre 14 de 2014 por la cual se niega a la solicitud 12-122-166 el privilegio de patente de invención solicitado para el capítulo reivindicatorio de la invención titulada “**COMBINACIÓN TRIPLE PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR**”, afirma que:

1. Comentarios con relación a D1

El solicitante menciona su desacuerdo con los argumentos de la Resolución y con la solicitud del experimento comparativo, pues: *“D1 resuelve un problema técnico diferente al propuesto por la solicitud Colombiana 12-122-166, pues realiza un estudio para evaluar la tolerancia y la eficiencia entre dos combinaciones de fármacos. Más específicamente, el fin de D1 es comparar dos combinaciones de activos: brimonidina-timolol y dorzolamida-timolol”* (subrayado fuera del texto).

Es del caso anotar que D1 revelaba suficiente información para que un técnico medianamente versado en la materia se situara en la comprensión del problema técnico acá revelado y desarrollara una forma farmacéutica similar a la denegada, veamos:

OBJECTIVE: Fixed combinations of 0.2% brimonidine-0.5% timolol and 2% dorzolamide-0.5% timolol are used to lower intraocular pressure (IOP). The objective of this study was to evaluate the IOP-lowering efficacy and ocular tolerability of brimonidine-timolol compared with dorzolamide-timolol when used as monotherapy or as adjunctive therapy to a prostaglandin analog (PGA) in patients with glaucoma or ocular hypertension.

STUDY DESIGN AND METHODS: Pooled data analysis of two randomized, investigator-masked, 3-month, parallel-group studies with identical protocols (ten sites). In all, 180 patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who were in need of lower IOP received topical brimonidine-timolol BID or dorzolamide-timolol BID as monotherapy (n = 101) or as adjunctive therapy to a PGA (latanoprost, bimatoprost, or travoprost) (n = 79).

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: The studies are registered with the identifiers [NCT00822081](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT00822081) and [NCT00822055](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT00822055) at <http://www.clinicaltrials.gov>.

MAIN OUTCOME MEASURES: IOP was measured at 10 a.m. (peak effect) at baseline and at months 1 and 3. Tolerability/comfort was evaluated using a patient questionnaire.

RESULTS: There were no statistically significant between-group differences in patient demographics. Most patients were Caucasian, and the mean age was 68 years. There were also no statistically significant differences between treatment groups in baseline IOP. At month 3, the mean (SD) reduction from baseline IOP for patients on fixed-combination monotherapy was 7.7 (4.2) mmHg (32.3%) with brimonidine-timolol versus 6.7 (5.0) mmHg (26.1%) with dorzolamide-timolol (p = 0.040). The mean reduction from PGA-treated baseline IOP for patients on fixed-combination adjunctive therapy was 6.9 (4.8) mmHg (29.3%) with brimonidine-timolol versus 5.2 (3.7) mmHg (23.5%) with dorzolamide-timolol (p = 0.213). Patients on brimonidine-timolol reported less burning (p < 0.001), stinging (p < 0.001), and unusual taste (p < 0.001) than patients on dorzolamide-timolol.

CONCLUSIONS: Fixed-combination brimonidine-timolol provided the same or greater IOP lowering compared with fixed-combination dorzolamide-timolol. Both fixed-combination medications were safe and well-tolerated. Brimonidine-timolol received higher ratings of ocular comfort than dorzolamide-timolol. The duration of the studies was 3 months, and additional studies will be needed to compare the efficacy and tolerability of brimonidine-timolol and dorzolamide-timolol during long-term treatment.

Adicionalmente, el solicitante señala que el problema que trata de solucionar la patente denegada es el mencionado a continuación, y que D1 no enseña ni sugiere cuál análogo de prostaglandina (en adelante PGA) puede brindar una mejora en la seguridad del uso de tal medicamento:

Efectivamente el documento cita: ***"brimonidine-timolol compared with dorzolamide-timolol when used as monotherapy or as adjunctive therapy to a prostaglandin analog (PGA)"***, pero no enseña o sugiere cuál análogo de prostaglandina (en adelante PGA) puede brindar una mejora en la seguridad del uso de tal medicamento:

In all, 180 patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who were in need of lower IOP received topical brimonidine-timolol BID or dorzolamide-timolol BID as monotherapy (n = 101) or as adjunctive therapy to a PGA (latanoprost, bimatoprost, or travoprost) (n = 79).

Teniendo en cuenta las afirmaciones hechas por el solicitante, y según el aparte de D1 adjunto en la parte superior de este hoja, destacamos que el campo técnico de D1 es la búsqueda de formas farmacéuticas más eficientes, eficaces o seguras que incluyen –aunque el solicitante argumente lo contrario– dos de los fármacos de las composiciones de la solicitud 12-122-166, y por si fuera poco, dicha

anterioridad sugiere además, la combinación de dichos fármacos con un análogo de prostaglandina, grupo al cual pertenece Bimatoprost y otros fármacos empleados en el tratamiento del glaucoma.

Si observamos detenidamente el estudio revelado en D1, el problema técnico abordado por dicha anterioridad está conectado con el de la presente patente denegada:

Abstract

OBJECTIVE: Fixed combinations of 0.2% brimonidine-0.5% timolol and 2% dorzolamide-0.5% timolol are used to lower intraocular pressure (IOP). The objective of this study was to evaluate the IOP-lowering efficacy and ocular tolerability of brimonidine-timolol compared with dorzolamide-timolol when used as monotherapy or as adjunctive therapy to a prostaglandin analog (PGA) in patients with glaucoma or ocular hypertension.

STUDY DESIGN AND METHODS: Pooled data analysis of two randomized, investigator-masked, 3-month, parallel-group studies with identical protocols (ten sites). In all, 180 patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who were in need of lower IOP received topical brimonidine-timolol BID or dorzolamide-timolol BID as monotherapy (n = 101) or as adjunctive therapy to a PGA (latanoprost, bimatoprost, or travoprost) (n = 79).

Ahora bien, los interrogantes y problemas planteados por D1 (2009) habían encontrado en el estado del arte soportes fuertes para inclinarse por el tipo de soluciones supuestamente planteadas por los autores de la patente denegada, tal es el caso de J.L. Urcelay Segura (2008), artículo titulado: "Diabetes y glaucoma: diagnóstico y algoritmo terapéutico" publicado por *Rev. Av. Diabetol. Vol. 24 (1), 43-48*, el cual revela diferentes terapias para el manejo del glaucoma en pacientes diabéticos, especialmente del glaucoma neovascular y el glaucoma crónico, veamos:

Resumen

El paciente diabético puede presentar glaucoma crónico, de forma indistinguible al paciente sin diabetes. El manejo del glaucoma en el paciente diabético no presenta particularidades, excepto que hay que mostrar especial cuidado con ciertos efectos adversos de la medicación. Sin embargo, algunos pacientes diabéticos pueden presentar un glaucoma neovascular cuya etiopatogenia, tratamiento y pronóstico sí difieren en gran medida de los habituales en el glaucoma crónico. En este trabajo presentamos una revisión del diagnóstico y el tratamiento de estas dos situaciones: el glaucoma neovascular y el glaucoma crónico en el paciente diabético.

J.L. Urcelay Segura, además menciona varias terapias antiglaucomatosas, entre las que se destacan y a las que pertenecen los grupos farmacológicos: prostaglandinas, bloqueadores beta, alfa-2-adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y los parasimpaticomiméticos:

Terapia médica antiglaucomatosa

Sin duda, constituye el procedimiento más habitual y, en general, el primer paso en el tratamiento. Los fármacos pueden actuar a partir de dos mecanismos principales: reduciendo la producción de humor acuoso o facilitando su salida. Podemos distinguir cinco grupos farmacológicos:

1. Prostaglandinas. Actúan favoreciendo la salida de humor acuoso por una vía alternativa conocida como vía uveoescleral, diferente a la fisiológica habitual. Son potentes hipotensores y presentan además un gran perfil de seguridad sistémica. Se metabolizan en pocos minutos y prácticamente carecen de efectos generales. Sin embargo, se recomienda utilizarlas con precaución en casos de graves broncopatías dependientes de corticoides. Su gran ventaja es que requieren una única administración diaria, preferentemente por la noche. Esto limita el impacto negativo del tratamiento en la calidad de vida y favorece el cumplimiento. En España disponemos de tres presentaciones: latanoprost (Xalatan[®]), travoprost (Travatan[®]) y bimatoprost (Lumigan[®]).
2. Bloqueadores beta. Inhiben la producción de humor acuoso. Muy bien tolerados localmente. Tienen una serie de posibles efectos sistémicos que exigen una adecuada selección del paciente y una continua vigilancia. Están contraindicados en pacientes con broncopatía crónica y en ciertas cardiopatías (insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardias, bloqueos, etc.). Pueden producir un incremento del colesterol sérico y han sido también relacionados con agravamiento de cuadros depresivos y con disfunción eréctil. Existen múltiples presentaciones, entre ellas timolol (Timofol[®]), levobunolol (Betagan[®]), betaxolol (Betoptic[®]) o carteolol (Mikelan[®]). Todos ellos requieren una doble instilación diaria.
3. Alfa-2-adrenérgicos. Tienen una doble acción, con reducción de la producción y facilitación de la salida. Son peor tolerados localmente que los anteriores y ocasionan más fenómenos de enrojecimiento o inflamación. Estos nuevos alfa-2 han logrado evitar los cuadros de hipotensión arterial que acompañaban a sus predecesores. Sin embargo, se los sigue relacionando con efectos de fatiga o astenia. Requieren una instilación cada 12 horas. Están representados por la brimonidina (Alphagan[®]).

4. **Inhibidores de la anhidrasa carbónica.** Su efecto hipotensor ocular es independiente de su efecto diurético. Se debe a su acción inhibitoria directa sobre la anhidrasa carbónica de los procesos ciliares, que es una enzima fundamental en el proceso de formación del humor acuoso. Durante años, fue utilizada la acetazolamida por vía sistémica (Edemox®). Actualmente su uso ha quedado relegado a casos puntuales, y se ha sustituido por preparados tópicos. Estos últimos no presentan grandes efectos adversos generales, aunque con cierta frecuencia producen cuadros de blefarokonjuntivitis, que puede obligar a su suspensión. Disponemos de dos formas de uso tópico: dorzolamida (Trusopt®) y brinzolamida (Azopt®).
5. **Parasimpaticomiméticos.** Están representados por la pilocarpina. Durante años fue el principal tratamiento del glaucoma. En la actualidad, debido a sus frecuentes efectos adversos locales y a que su pauta de administración es muy incómoda y difícil de mantener, la pilocarpina prácticamente ha sido abandonada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

J.L. Urcelay Segura, revela que en algunas ocasiones es necesario emplear simultáneamente varios de estos fármacos para lograr efectos de reducción de presión y de los grupos mostrados, casi todos se pueden asociar entre sí en dobles, triples o cuádruples terapias, como consta a continuación:

El algoritmo del tratamiento comienza siempre por el uso de un fármaco en monoterapia. Sin embargo, no es raro que los niveles de reducción de presión logrados mediante un único principio activo (25-30% de reducción máxima) sean insuficientes para controlar la enfermedad. Por ello, con frecuencia es necesario usar simultáneamente varios de ellos a lo largo de la evolución de la enfermedad. De los cuatro grupos principales, casi todos ellos pueden asociarse entre sí en dobles, triples o cuádruples terapias.

Por tanto, y según J.L. Urcelay Segura, la combinación de fármacos por ejemplo de tipo Prostaglandina, Alfa-adrenérgicos, bloqueadores Beta, con el fin de lograr el nivel de reducción de presión adecuado, es posible dado que no es raro que la monoterapia sea insuficiente; en consecuencia, se infiere de esta anterioridad que, una combinación o una terapia triple de Prostaglandina (Bimatoprost), Alfa-adrenérgicos (Brimonidina), bloqueadores Beta (Timolol) es posible, logrando muy buenos resultados en el control de la enfermedad.

2. Comentarios con relación a D2:

El solicitante menciona que D2 no podría considerarse un documento que efectivamente sugiera a una persona versada en la materia a encontrar la composición reclamada, pues se basa en la combinación de dos compuestos: Brimonidina y Timolol y excipientes que normalmente se emplean en estas composiciones:

1. *An ophthalmic pharmaceutical composition useful in the treatment of glaucoma or ocular hypertension comprising an effective amount of brimonidine and an effective amount of timolol in a pharmaceutically acceptable carrier therefor.*

Adicionalmente, el solicitante señala que no se observa que D2 motive claramente al experto en la materia a incluir un componente adicional como bimatoprost a la mezcla de brimonidina+timolol+excipientes, mucho menos con el objetivo de lograr ventajas técnicas como mejorar la tolerancia y eficacia de dichas composiciones.

Sin embargo, es necesario destacar que el campo técnico de D2 se refiere a la combinación de brimonidina y timolol como lo anota el solicitante, en una formulación para el tratamiento del glaucoma asociado a presión intraocular; no obstante, en los estudios presentados en la invención 12-122-166 se evidencia un efecto aditivo de las actividades sobre la PIO que es ampliamente conocido para cada uno de estos fármacos, como ya se observó en documentos del estado de la técnica como el de J.L. Urcelay Segura (2008).

La solicitud 12-122-166 denegada no establece una ventaja significativa frente a las composiciones conocidas para tratar el glaucoma, mientras que J.L. Urcelay Segura ya revelaba la asociación en dobles, **triples** o cuádruples terapias de este tipo de fármacos para el tratamiento de glaucoma, para mejorar la tolerancia y eficacia de dichas composiciones.

Es claro pues que, tanto la materia divulgada por D1 y D2 como la denegada, son comparables entre sí, ya que:

1. Buscan resolver el mismo problema,
2. Se ubican en el mismo campo técnico
3. Las formulaciones son comparables pues son evaluadas basándose en sus componentes y sus proporciones

Por esta razón, se concluye que la comparación entre las formulaciones farmacéuticas es posible y por lo tanto el Examinador estaba en lo correcto al solicitar datos que evidenciaran un efecto superior por la combinación específica de activos que supere los efectos individuales previamente conocidos.

3. Diferencia 1: D1 no divulga composiciones que contengan los tres principios activos: brimonidina, timolol y bimatoprost

Menciona el solicitante:

Por lo tanto, D1 no puede considerarse como *"el documento más cercano a la solicitud"* pues no se enfoca en el mismo problema técnico de la invención descrita en el expediente CO 12-122-166 y de ninguna manera sugiere al experto en la materia a combinar tres principios activos útiles para tratar la Presión Intra Ocular (PIO) entre los cuales se encuentre brimonidina, timolol y bimatoprost.

Se anota que D1 divulga un estudio en donde se describe la administración de una combinación fija de 0,2% de brimonidina y 0,5% de timolol, en donde dicha formulación puede administrarse junto con un análogo de prostaglandina entre las que se destaca está bimatoprost; así mismo, para la fecha de publicación de D1 ya eran conocidas las composiciones y combinaciones de diferentes fármacos para el tratamiento del glaucoma en donde se pueden emplear terapias dobles, triples o cuádruples, por lo tanto, D1 sugería a la persona medianamente versada en la materia buscar e indagar sobre composiciones que combinaran los distintos tipos de fármacos para el glaucoma -incluyendo brimonidina, timolol y bimatoprost- para tratar la presión intraocular (PIO).

4. Diferencia 2: D2 no divulga composiciones de brimonidina y timolol con un componente adicional como bimatoprost:

No se observa que D2 motive claramente al experto en la materia a incluir un componente adicional como bimatoprost a la mezcla de brimonidina+timolol+excipientes, mucho menos con el objetivo de lograr ventajas técnicas como mejorar la tolerancia y eficacia de dichas composiciones.

En conexión con lo mencionado anteriormente, D2 revelaba una composición de brimonidina y timolol con excipientes tales como heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio y cloruro de benzalconio, que son los mismos excipientes utilizados en la solicitud 12-122-166.

Para una persona medianamente versada en la materia, era claro que este tipo de composiciones para el tratamiento del glaucoma pueden incluir excipientes adecuados para la vía oftálmica como los mencionados y como lo refiere D2:

Ophthalmic products are typically packaged in multidose form. Preservatives are thus required to prevent microbial contamination during use. Suitable preservatives include: benzalkonium chloride, thimerosal, chlorobutanol, methyl paraben, propyl paraben, phenylethyl alcohol, edetate disodium, sorbic acid, Onamer M, or other agents known to those skilled in the art. In the prior art ophthalmic products, typically such preservatives are employed at a level of from 0.004% to 0.02%. In the compositions of the present application the preservative, preferably benzalkonium chloride, may be employed at a level of from 0.001% to less than 0.01%, e.g. from 0.001% to 0.008%, preferably about 0.005% by weight. It has been found that a concentration of benzalkonium chloride of 0.005% is sufficient to preserve the compositions of the present invention from microbial attack. This concentration may be advantageously compared to the requirement of 0.01% benzalkonium chloride to preserve timolol in the individual, commercially-available ophthalmic products. Moreover, it has been found that adequate lowering of intraocular pressure has been obtained when administering the compositions of this invention twice a day as compared to the FDA-approved regimen wherein brimonidine ophthalmic solution, i.e. Alphagan® ophthalmic solution is administered three times a day and timolol ophthalmic solution, i.e. Timoptic® ophthalmic solution is administered twice a day. This results in the exposure of the patient to 67% and 50% of benzalkonium chloride, with the compositions of this invention, as compared to the administration of Alphagan® and Timoptic®, respectively. In FDA-approved adjunctive therapy, wherein Alphagan® and Timoptic® are serially administered, the patient is exposed to almost three times the concentration of benzalkonium chloride as compared to the administration of the compositions of this invention twice a day.

Se observa pues, que si bien es cierto D2 no menciona a Bimatoprost, en el estado de la técnica ya se conocían los excipientes para composiciones oftálmicas de Timolol y Brimonidina así como también, su incorporación a composiciones para el tratamiento del glaucoma y, que junto a D1, podría sin lugar a dudas, sugerir composiciones para terapia triple con agentes de tipo Prostaglandina.

5. Efecto sorprendente

El solicitante menciona que con el fin de aclarar el panorama técnico previo a la fecha de prioridad de la solicitud 12-122-166, presenta dos publicaciones antes y después de la fecha de prioridad; una publicación corresponde a la titulada: "Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines", publicado en febrero 20 de 2008 (el solicitante señala la publicación como Stewart et al):

En dicha publicación se divulga un estudio de eficacia y seguridad de principios activos para el tratamiento de la PIO:

To evaluate efficacy and safety data of currently available ocular hypotensive medicines derived from 24-hour studies, of similar design, in patients with primary open-angle glaucoma (POAG), exfoliative glaucoma, or ocular hypertension (OH).

(...)

The mean reduction of night time points was statistically lower than day time points for latanoprost ($P = 0.031$), timolol ($P = 0.032$), and brimonidine ($P = 0.050$), but not for dorzolamide. Dorzolamide ($P = 0.60$), travoprost ($P = 0.064$), and bimatoprost ($P = 0.057$) did not demonstrate nighttime pressures lower than daytime ones. The mean reduction of night time points was statistically lower than that of day time points for latanoprost ($P = 0.031$), timolol ($P = 0.032$), and brimonidine ($P = 0.050$), but not for dorzolamide ($P = 0.60$), bimatoprost ($P = 0.057$), travoprost ($P = 0.064$). CONCLUSIONS: Similar relative efficacies generally exist in various classes of ocular hypotensive agents during night and day hours.

El solicitante señala que en Stewart et al., no se presentan datos que motiven a una persona versada en la materia a combinar tres agentes activos como se realiza en la solicitud 12-122-166.

Y concluye el solicitante:

De manera que Stewart et al., constituye una evidencia de la ausencia de guía e indicios en el arte previo a la prioridad de la solicitud CO 12-122-166 con relación a la formulación de una combinación de **bimatoprost, brimonidina y timolol**.

Sin embargo, como ya se mencionó, hay publicaciones que sí mencionaban la posibilidad de combinar agentes antiglaucoma, como quedó demostrado con el documento de J.L. Urcelay Segura (2008):

los bloqueadores beta son componente fijos de todas ellas y aparecen combinados con una prostaglandina (Xalacom[®], Ganfort[®], Duotrav[®]), un inhibidor de la anhidrasa carbónica (Cosopt[®]) o un alfa-2-adrenérgico (Combigan[®]).

Además, el documento D1 citado correctamente en la resolución de negación de la patente emitida por la SIC, mencionaba combinaciones de brimonidina y timolol en donde dicha formulación se puede administrar junto con un análogo de prostaglandina, tipo bimatoprost. Por lo tanto, se reitera que no se observa algún efecto sorprendente en la combinación de la solicitud 12-122-166.

Ahora bien, la otra publicación que cita el solicitante corresponde a "Intraocular Pressure-Lowering Effects of Commonly Used Fixed-Combination Drugs with Tomolol: A Systematic Review and Meta-Analysis", Cheng et al, publicada el 13 de septiembre de 2012:

Esta publicación posterior a la fecha de prioridad de la solicitud CO 12-122-166 revela un estudio sobre los medicamentos más comunes que tratan la presión intraocular:

The aim of this systematic review and meta-analysis is to evaluate IOP-lowering effect of the commonly used fixed-combination drugs containing 0.5% timolol.

El solicitante afirma que en el análisis se revela que para maximizar la adherencia al paciente y la calidad de vida muchas combinaciones han sido desarrolladas, incluso algunas incluyendo un análogo de prostaglandina y que Cheng et al., revela que las combinaciones con más relevancia en la práctica clínica son aquellas que contienen dos activos como brimonidina-timolol, pero no menciona que dentro de tales fármacos “comunes” se incluya un análogo de prostaglandina.

Así mismo, afirma que Cheng et al., menciona que los PGA tienen un pico de acción muy diferente al del timolol por lo que no es posible determinar claramente cuál es su acción en dichas composiciones:

Entonces la información provista por Cheng et al., revela que - aun después de la fecha de prioridad de la solicitud CO 12-122-166 - las combinaciones más relevantes en la práctica clínica son las que contienen **2 agentes activos**, como timolol+brimonidina, y que no se consideran relevantes en el **campo técnico** las combinaciones de tres activos incluyendo PGA dados sus parámetros farmacocinéticos.

Así las cosas, la praxis clínica y los datos de parámetros farmacéuticos alejarían a una persona versada en la materia de la combinación brimonidina+timolol+bimatoprost en una misma composición. Así pues una persona situada en el panorama enfrentada al problema técnico debería vencer paradigma reinante en el momento de no incluir 3 agentes activos, para lograr la composición de la presente invención.

Además, con respecto a los meta-análisis:

Dichos meta-análisis² realizados antes y después de la fecha de prioridad demuestran la carencia de indicios inequívocos acerca de las formulaciones de la combinación bimatoprost+brimonidina+timolol y sus ventajas, las cuales por el solo hecho de presentar los tres agentes activos ya sorprende al técnico medio versado en la materia.

De lo anterior, se reitera que el estado de la técnica sí mostraba la posibilidad de combinar los tres fármacos: brimonidina, timolol y Bimatoprost tal como se evidenció en D1 y como también lo hace J.L. Urcelay Segura, para lograr una composición alternativa para el tratamiento del glaucoma.

Cabe señalar que las publicaciones científicas que ahora adjunta el solicitante no son relevantes para el estudio de patentabilidad de la solicitud 12-122-166, toda vez que no aportan un efecto sorprendente o una ventaja técnica de la composición estudiada frente al arte anterior, tampoco corresponden a estudios realizados durante la investigación de la solicitud en evaluación. Si bien muestran un panorama de los fármacos empleados para el tratamiento del glaucoma, no se pueden tomar como base para demostrar algún efecto sorprendente por parte de la composición de la solicitud 12-122-166; como lo hemos dicho tantas veces, estas publicaciones no revelan que la composición en estudio evidencie un efecto superior, ni la solución al problema técnico planteado.

6. Pruebas de las ventajas técnicas sorprendentes e inesperadas de la composición reclamada.

El solicitante señala que en la técnica previa existen publicaciones que enseñan que los PGAs, como bimatoprost son menos efectivos cuando se dosifican dos veces al día. Sin embargo, la composición de bimatoprost+brimonidina+timolol presenta efectos sorprendentes al ser dosificadas dos veces al día en vez de una vez diaria; contrario a lo esperado de acuerdo a las enseñanzas del arte previo.

Para esto, el solicitante cita dos publicaciones: Linden (Drugs and Aging) y Eisenberg (Survey of OPH):

La concentración óptima de latanoprost (un competidor de bimatoprost de la familia de los PGA) para reducir la PIO en pacientes humanos parece estar cerca de 50 mg/ml, es decir, 0.005%.

La reducción máxima de PIO ocurre de 6 a 12 horas después de la administración de una sola gota.

La administración una vez al día es superior a dos veces al día con relación al efecto hipotensivo ocular durante el día, es decir, la PIO permanece alta con una administración dos veces al día en comparación a una administración una vez al día.

Linden (Drugs and Aging)

Frente a este documento el solicitante afirma que tales resultados alejarían al técnico versado en la materia de realizar una composición de un PGA como bimatoprost o latanoprost para reducir la PIO como la de la invención, que presente ventajas en la dosificación dos veces al día.

En relación a estos argumentos, es importante resaltar que si bien la administración dos veces al día de latanoprost, de acuerdo con la publicación, no mejora la PIO respecto a la administración una vez al día, se evidencia que los resultados de la publicación no se relacionan con la combinación de bimatoprost con brimonidina y timolol, y, la solicitud de patente 12-122-166 no reveló ventajas de la combinación de los tres fármacos frente a otras terapias combinatorias para el tratamiento del glaucoma; de otro lado, el problema de los efectos secundarios o efectos no deseados de las monoterapias para el glaucoma ya eran conocidos, por tal motivo se había planteado antes de la fecha de prioridad de la solicitud en estudio la posibilidad de terapias dobles, triples y cuádruples de fármacos tales como bimatoprost, brimonidina y timolol.

De otro lado, la otra publicación que cita el solicitante:

- Eisenberg (Survey of OPH) Tabla 1 (página 3)⁶:

Los datos en la Tabla 1 confirman la información existente en el momento de la presentación de la solicitud prioritaria de la presente invención, al demostrar que la persona versada en el arte esperaría que la dosificación una vez al día fuera más efectiva que la dosificación dos veces al día.

Basado en estos datos, un técnico medio versado en la materia tendría la hipótesis de que composiciones de bimatoprost son menos efectivas cuando se administra BID (dos veces diariamente por 7 días). Sin embargo, la composición de la presente invención presenta mejores resultados cuando se administra BID que cuando se administra QD (una vez al día en la mañana), de forma contraria a lo que divulgan los documentos precedentes.

Igualmente, frente a esta publicación, son válidos los argumentos presentados frente al documento de Linden, toda vez que ya se había evidenciado antes de la fecha de prioridad de la solicitud evaluada y negada, las combinaciones de fármacos antiglaucoma, con el fin de lograr mejores resultados en cuanto a actividad y eficacia.

El arte previo ya sugería la combinación de estos fármacos como ya lo demostró ampliamente la SIC en su resolución de negación, así como el documento de J.L. Urcelay Segura (2008) en donde se encuentran combinaciones de estos principios activos. Igualmente, el documento “Normas Uso Racional de los Medicamentos NO POS”, Medicamento: Antiglaucomatosos de noviembre de 2008, menciona los fármacos empleados en Colombia para el tratamiento de glaucoma, e indica que las presentaciones con timolol y otro antiglaucomatoso se asocian a una mejor respuesta que el uso de dos presentaciones farmacéuticas separadas:

Indicaciones: Todos los medicamentos mencionados se encuentran licenciados para el manejo de glaucoma.

Conforme a la evidencia científica, los derivados prostaglandínicos es el grupo que presenta un mejor perfil de efectividad,¹ sinergismo con los betabloqueadores y menor frecuencia de eventos adversos locales y sistémicos² La revisión de ensayos clínicos con prostaglandinas favorece el uso de latanoprost³, además de mantener sus características químicas estables en el tiempo⁴.

El segundo grupo fue los derivados de la acetalmida, los cuales tiene eficacia en casos difíciles, donde se pueden adiconar a la terapia de betabloqueadores + prostaglandinas

No se recomienda el uso de betabloqueadores beta 1 selectivos en los casos de contraindicación de timolol.

Las presentaciones con timolol y otro antiglaucomatoso se asocian a una mejor respuesta que el uso de dos presentaciones farmacéuticas separadas.

En cuanto a la eficacia y seguridad, el solicitante presentó un estudio clínico en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de:

- i) una solución oftálmica conteniendo 0,01% Bimatoprost/0,15% brimonidina tartrato/ 0,5 % timolol (en adelante COMBINACIÓN TRIPLE)
- ii) una solución oftálmica conteniendo 0,15% brimonidina tartrato/ 0,5 % timolol (en adelante COMBIGAN)

El solicitante señala que se encontró que la combinación triple presenta un efecto técnico superior sobre COMBIGAN porque logró corregir la PIO de los pacientes incluidos con mayor eficacia y que el estudio también demostró que la combinación triple presenta mayor seguridad que COMBIGAN.

En primer lugar, estos argumentos en donde se pretende demostrar la eficacia y seguridad de la combinación triple sobre la cual se solicitó protección mediante patente, son sesgados, no revelan un estudio completo y no se evidencian mediante datos o ensayos en toda la solicitud de patente presentada en donde se compare o se demuestre que dicha mezcla sea mejor que la monoterapia o combinaciones de dos fármacos.

En segundo lugar, los efectos de eficacia y seguridad son evidentemente derivados del estado de la técnica y resultan obvios para una persona medianamente versada en la materia puesto que D1 y D2 mostraban suficiente evidencia de la combinación de estos tres fármacos, por lo cual se lograría resolver el problema técnico planteado y los efectos que ahora pretende mostrar el solicitante.

En tercer lugar, el estado de la técnica brinda soportes fuertes para inclinarse por el tipo de soluciones supuestamente planteadas por los autores de la patente denegada, como se evidenció en el artículo de J.L. Urcelay Segura (2008); por su parte, el documento "Comparación del efecto de prostaglandinas versus betabloqueadores en la presión de perfusión ocular en relación con la presión arterial y la presión intraocular en un estudio retrospectivo en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión crónica del Hospital General de las Fuerzas Armadas N-1 Quito" (años 2003-2012), indica que los betabloqueadores

son sinergistas cuando se combinan con agentes mióticos e inhibidores de la anhidrasa carbónica y se potencializan con agonistas adrenérgicos" (Págs. 32 y 33) y cita el documento: De Arruda P, Rollim C. Tratamiento clínico del Glaucoma. En: De Arruda P. Glaucoma. Principios generales, diagnóstico y tratamiento. Quito: Noción, 1999. 5: 169-188.

Como se observa en ese estudio que data de 1999 ya era conocida la combinación sinérgica de fármacos para el tratamiento del glaucoma.

En consecuencia, y dadas las razones que se han expuesto a lo largo de este escrito, se evidencia que la combinación triple que se pretende proteger no sería patentable, más aún cuando una combinación entre principios activos para tratar ciertas patologías hace parte de las actividades de la profesión médica más no de las actividades industriales, por lo tanto, es claro que se refiere más a un método de tratamiento, que por tal motivo no sería patentable y no corresponde a una invención como tal, sino más bien a una alternativa inferida directamente de lo previamente enseñado en el estado del arte.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la ratificación de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

III. PRUEBAS

Ruego que se tengan como pruebas de este pronunciamiento, además de los documentos mencionados en el texto del mismo, todos ellos aportados por el suscrito en sus escritos de oposición y sustentación, las siguientes:

- J.L. Urcelay Segura (2008) "Diabetes y glaucoma: diagnóstico y algoritmo terapéutico" publicado por *Av.Diabetol. Vol. 24 (1), 43-49.*
- Normas Uso Racional de los Medicamentos NO POS. Medicamento: Antiglaucomatosos. Publicado por EPS Coomeva. Noviembre de 2008.
- Morales Calderón, M. B. (2012). "Comparación del efecto de prostaglandinas versus betabloqueadores en la presión de perfusión ocular

en relación con la presión arterial y la presión intraocular en un estudio retrospectivo en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión crónica del Hospital General de las Fuerzas Armadas N-1 Quito 2003-2012". Publicado por Univ. Central del Ecuador. Páginas 1, 32, 33, 64, 65 y 66.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

avances en Diabetología

revista oficial
de la sociedad española
de diabetes


Sociedad Española
de Diabetes

volumen 24 - número 1
enero-febrero 2008

sumario

4	Editorial Fármacos con actividad incretina: una alternativa terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2
7	Revisión Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2
	Seminarios de diabetes
21	Avances terapéuticos en oftalmología Utilidad de los fármacos antiangiogénicos en la retinopatía diabética
27	Tratamiento con láser en la retinopatía diabética
35	Cirugía vitreoretiniana en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético
43	Diabetes y glaucoma: diagnóstico y algoritmo terapéutico
51	Artículos originales Diabetes en la escuela. Percepciones de los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1
56	Satisfacción con el tratamiento con insulina aspart premezclada al 30/70% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
60	Nota clínica Tratamiento ambulatorio con insulina intravenosa a través de un catéter central en una paciente con síndrome de resistencia a la insulina subcutánea
64	Caso clínico comentado por expertos Manejo de la hiperglucemia aguda sin cetosis en el adulto joven con sobrepeso
73	Tema de actualidad Beneficios de la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad por debajo de 100 mg/dL en los pacientes con enfermedad coronaria
77	Educación terapéutica en diabetes ¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica?
82	Diabetes en imágenes Paciente con diabetes tipo 1 y púrpura de Schönlein-Henoch
83	Artículos originales seleccionados y analizados por expertos
86	Premios SED 2008
99	Noticias de la SED

 **Mayo**
EDICIONES

Director: Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco, Valencia

Redactor Jefe: Dr. Juan Girbés Borrás, Valencia

Secretaría de Redacción: Dra. Pilar Martín Vaquero, Madrid

Comité Editorial

Dr. Domingo Acosta Delgado, Sevilla
 Dr. Ignacio Conget Donlo, Barcelona
 Dr. Elías Delgado Álvarez, Oviedo
 Dr. José Manuel Fernández-Real, Girona
 Dr. Enrique Roche Collado, Alicante
 Dr. J. Francisco Merino Torres, Valencia
 Dr. Eduard Montanya Mias, Barcelona
 Dr. Pedro de Pablos Velasco, Las Palmas de Gran Canaria
 Dr. Antonio L. Cuesta Muñoz, Málaga
 Dr. Antonio Pérez Pérez, Barcelona
 Dr. Luis Castaño González, Bilbao

Comité Asesor

Dr. Rafael Carmena Rodríguez, Valencia
 Dr. Alberto de Leiva Hidalgo, Barcelona
 Dr. Santiago Durán García, Sevilla
 Dr. Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza
 Dr. Ramón Gomis de Barbara, Barcelona
 Dr. L.F. Pallardo Sánchez, Madrid
 Dr. José Antonio Vázquez García, Bilbao

International Advisory Committee

Dr. Geremia B. Bolli, Perugia (Italy)
 Dr. Enrique Caballero, Boston (USA)
 Dr. Brian Frier, Edinburgh, Scotland (UK)
 Dr. Satish Garg, Denver, Colorado (USA)
 Lutz Heinemann, PhD, Neuss (Germany)
 Dra. Chantal Mathieu, Leuven (Belgium)
 Dr. John Pickup, London (UK)
 Dr. Julio Rosenstock, Dallas, Texas (USA)

Comité Iberoamericano

Dr. Pablo Aschner, Bogotá (Colombia)
 Dra. Felicita Cañete, Asunción (Paraguay)
 Dr. Benhard Hasbum, San José (Costa Rica)
 Dra. Ana María Jorge Terni, Montevideo (Uruguay)
 Dr. Iván Darío Sierra Ariza, Bogotá (Colombia)
 Dr. Marcelo Slimel, Resistencia, Chaco (Argentina)
 Dr. Adolfo V. Zavala, Buenos Aires (Argentina)

Colaboradores/Revisores

Dr. F. Javier Acha Pérez, Zaragoza	Dr. Ignacio Goicolea Opacua, Bilbao	Dr. Didac Mauricio Puente, Barcelona
Dra. Sharona Azriel Mira, Madrid	Dr. Luis Alberto Gómez Gómez, Mallorca	Dra. M.ª del Pino Navarro Téllez, Alicante
Dra. Raquel Barrio Castellanos, Madrid	Dr. Fernando Gómez Peralta, Pamplona	Dra. Anna Maria Novials Sardá, Barcelona
Dra. Roser Casamitjana Abellá, Barcelona	Dr. José Miguel González Clemente, Barcelona	Dr. Gonzalo Piédrola Maroto, Granada
Dr. Hermenegildo de la Calle Blasco, Madrid	Dr. Antonio Hernández Mijares, Valencia	Dr. José María Pou Torelló, Barcelona
Dra. Isabel Esteva de Antonio, Málaga	Dra. María Reyes Luna Cano, Vigo	Dr. Pablo Vidal-Ríos Vázquez, A Coruña
Dr. Albert Goday Arno, Barcelona	Dr. José Antonio Mato Mato, Orense	

Junta Directiva de la Sociedad Española de Diabetes - abril 2006**Presidente**

Dr. Ramón Gomis de Barbara

Presidente Electo

Dr. Manuel Aguilar Diosdado

Vicepresidente 1º

Dr. Luis Castaño González

Vicepresidenta 2º

Dra. Adela Rovira Loscos

Secretaria

Dra. Lucrecia Herranz de la Morena

Vicesecretario

Dr. Juan Emilio Feliu Albiñana

Tesorero

Dr. José Manuel Fernández Real

Vocal 1º: Dra. Sara Artola Menéndez**Vocal 2º:** Dra. Anna I. Chico**Vocal 3º:** Dr. Alberto Moreno Carazo**Vocal 4º:** Dr. Josep Franch Nadal**Vocal 5º:** Dr. Alfonso López Alba

c/ Aribau, 185-187
 08021 Barcelona
 Tel.: 93 209 02 55
 Fax: 93 202 06 43
 avancesendiabetologia@edicionesmayo.es

www.edicionesmayo.es

Publicación bimestral
 Impresor: Press Line
 Depósito legal: M-17915-1988
 ISSN: 1134-3230

© Sociedad Española de Diabetes
 Ediciones Mayo

Control voluntario
 de la difusión por
 Reservados todos los derechos.
 Queda prohibida la reproducción total
 o parcial de los contenidos, aun citando
 la procedencia, sin la autorización
 del editor.

Seminarios de diabetes

Diabetes y glaucoma: diagnóstico y algoritmo terapéutico

Diabetes and glaucoma: diagnostic approach and therapeutic algorithm

J.L. Urcelay Segura

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

El paciente diabético puede presentar glaucoma crónico, de forma indistinguible al paciente sin diabetes. El manejo del glaucoma en el paciente diabético no presenta particularidades, excepto que hay que mostrar especial cuidado con ciertos efectos adversos de la medicación. Sin embargo, algunos pacientes diabéticos pueden presentar un glaucoma neovascular cuya etiopatogenia, tratamiento y pronóstico sí difieren en gran medida de los habituales en el glaucoma crónico. En este trabajo presentamos una revisión del diagnóstico y el tratamiento de estas dos situaciones: el glaucoma neovascular y el glaucoma crónico en el paciente diabético.

Palabras clave: diabetes, glaucoma crónico, glaucoma neovascular.

Abstract

Diabetic patients might show chronic glaucoma, unnoticeable to the patient not affected by diabetes. The treatment of glaucoma does not present in this case any particular features, except for the special care of possible collateral effects as a result of medication. However, some diabetic patients might show neovascular glaucoma whose etiopathogeny, treatment and prognosis differ to a great extent from those normally found in chronic glaucoma.

We present in this paper a review of the diagnosis and treatment of these two situations: neovascular glaucoma and chronic glaucoma in diabetic patients.

Keywords: diabetes, chronic glaucoma, neovascular glaucoma.

Definición de glaucoma

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva e irreversible. Aunque se acepta su carácter multifactorial, la presión ocular elevada se reconoce como su principal factor causal. Sin embargo, «hipertensión ocular» y «glaucoma» no deben considerarse sinónimos. Aunque ambos aparecen ligados en la mayoría de los pacientes con esta enfermedad, en algunos casos esta relación se rompe. No son raros los ojos que presentan unos valores de presión intraocular por encima de lo estadísticamente normal, sin que ello repercuta en modo alguno en las características estructurales o funcionales del nervio óptico. A estos casos, no patológicos, se los conoce como «hipertensos oculares». En el otro extremo, a veces también encontramos pacientes que desarrollan un glaucoma, con todas las características y el daño típico de la

enfermedad, teniendo unos valores de presión rigurosamente normales. Son los llamados «glaucomas normotensivos». Sin embargo, en la mayoría de los pacientes que tratamos, el glaucoma es producto del efecto nocivo de una presión intraocular anormalmente alta sobre el nervio óptico.

¿Por qué se produce la hipertensión ocular?

El mantenimiento de niveles normales de presión depende de un adecuado equilibrio entre la producción del humor acuoso en los procesos ciliares y su salida a través del *trabeculum* y el canal de Schlemm. La producción del humor acuoso y el mantenimiento de una cantidad mínima de éste son imprescindibles para algunas estructuras oculares, como el cristalino, o algunas capas de la córnea. Estos tejidos precisan ser transparentes para su función y deben ser, para ello, avasculares. Su trofismo depende, en gran medida, de la correcta dinámica del humor acuoso. La hipertensión se produce generalmente cuando aparece una dificultad, una resistencia añadida a

Fecha de recepción: 11 de enero de 2008
Fecha de aceptación: 23 de enero de 2008

Correspondencia:

J.L. Urcelay Segura. General Arrando, 17. 28010 Madrid.
Correo electrónico: urzemendi@telefonica.net



la salida del humor acuoso en la zona del ángulo irido-corneal, más concretamente en la porción pretrabecular del ángulo.

Tipos de glaucoma

Es frecuente que, cuando se cita la palabra glaucoma, se la relacione con un cuadro de intenso dolor ocular, pérdida de visión y necesidad de tratamiento urgente. Esta descripción es típica del glaucoma agudo o glaucoma por cierre angular. En nuestro medio supone un porcentaje muy pequeño de los glaucomas. Es típico en pacientes de ojo «corto», con pequeña longitud axial, y habitualmente se relaciona con hipermetropía. Pero la inmensa mayoría de los glaucomas pertenece al grupo de los glaucomas crónicos o glaucomas de ángulo abierto. Dentro de ellos, existen varios subtipos: el principal lo constituyen los primarios o glaucomas crónicos simples, pero existen también glaucomas secundarios (pigmentarios, inflamatorios, pseudoexfoliativos, postraumáticos). En esta revisión, nos limitaremos a comentar dos de ellos: el glaucoma crónico simple, por su frecuencia, y el glaucoma neovascular, por su estrecha relación con la diabetes.

Sintomatología

Hay que insistir en que el glaucoma crónico es un cuadro asintomático. El ojo es capaz de adaptarse a niveles muy altos de presión sin dar ningún aviso que alerte al paciente. Algunos síntomas, como el dolor ocular, la pérdida de visión y la cefalea, o signos, como el enrojecimiento o las hemorragias, todos ellos a menudo relacionados con esta enfermedad por la población, no suelen aparecer típicamente en el glaucoma crónico. Lo más habitual es que, por desgracia, el ojo se adapte a la presión y el proceso curse de manera silenciosa.

Diagnóstico

Cuando un paciente refiere una pérdida funcional secundaria a glaucoma, lo más probable es que nos encontremos ante estadios muy avanzados o terminales de la enfermedad, con gran daño funcional y extensas amputaciones del campo visual. Lo más habitual es que la enfermedad se diagnostique como hallazgo casual en el curso de una exploración oftalmológica común. Por ello, reviste una enorme importancia realizar estudios de forma preventiva en todos los pacientes mayores de 40 años, ya que afecta aproximadamente al 2% de ellos, y

en especial a los que presenten alguno de los factores de riesgo que predisponen a la enfermedad, como antecedentes familiares, diabetes, hipertensión arterial, vasospasmo, otras vasculopatías, miopía, antecedentes de traumatismos, inflamaciones o intervenciones quirúrgicas oftalmológicas^{1,2}.

Se trata de un diagnóstico en general sencillo y que no requiere grandes medios. Se asienta en tres pilares básicos:

- a) Medición de la presión intraocular. Se realiza mediante tonometría. De una manera rápida, sencilla y totalmente indolora, podemos conocer el valor de la presión intraocular. Se acepta que cifras entre 8 y 21 mmHg están dentro de la normalidad, aunque el oftalmólogo adecuará el valor en función de otras características del paciente, como el grosor corneal, la edad, los antecedentes previos, la lesión previa del nervio óptico, etc.
- b) Análisis del nervio óptico. Aunque existen métodos cada vez más sofisticados para su estudio (polarimetría, tomografía de coherencia óptica, tomografía láser de barrido...), una simple oftalmoscopia con lámpara de hendidura nos permite realizar una adecuada valoración del daño producido por el glaucoma en el nervio óptico. Mediante su observación, podremos identificar las características típicas del daño glaucomatoso y el grado de progresión de la enfermedad.
- c) Estudio del daño funcional con perimetría. Es el método más habitual de seguimiento. Nos permite conocer la repercusión funcional de la lesión sobre el nervio óptico. La localización de la lesión y su tipo de progresión muestran unas características particulares en el caso del glaucoma.

El glaucoma crónico simple en pacientes con diabetes

Podríamos decir que el paciente con diabetes puede sufrir un glaucoma crónico «como cualquier otra persona», y que tiene un riesgo sólo ligeramente incrementado de desarrollar hipertensión ocular. Algunos trabajos recientemente publicados subrayan este riesgo incrementado frente a la población normal². Sin embargo, no existen resultados concluyentes sobre esta relación entre diabetes mellitus y glaucoma crónico simple. Diferentes estudios (Blue Mountains Eye Study, Rotterdam)^{2,3} han encontrado una correlación positiva entre ambos procesos, aunque esta relación no ha sido constatada por otros autores (Framingham Eye Study, Balti-



more Eye Survey)²⁻⁵. Un estudio ampliamente difundido (Ocular Hypertension Treatment Study)⁶, posiblemente con metodología criticable en lo referente a este aspecto, observa que la diabetes puede suponer un factor de protección en la transición desde la hipertensión ocular hacia el glaucoma.

En teoría, parece muy posible que la diabetes actúe como un factor coadyuvante a la hipertensión ocular en el desarrollo del glaucoma crónico simple, al incrementar la susceptibilidad de las fibras del nervio óptico a la lesión isquémica microvascular⁷.

Formas típicas del glaucoma en pacientes con diabetes

El caso más típico lo representa el glaucoma neovascular. La prevalencia del glaucoma neovascular en la población diabética es de alrededor del 2%, y del 21-65% en pacientes con retinopatía proliferativa⁸. La detección y el adecuado tratamiento de la retinopatía diabética han permitido una drástica reducción de los casos de glaucoma neovascular que atendemos en nuestro medio. La presencia de áreas isquémicas en la retina, durante el curso de una retinopatía diabética (como también en otros cuadros de oclusión vascular retiniana⁸), conllevará la liberación de mediadores vasoproliferativos⁹. Estos factores angiogénicos, al igual que en la retina darán lugar al desarrollo de la retinopatía proliferante, pueden alcanzar el segmento anterior y ocasionar neoformación vascular en el iris (rubeosis *iridis*).

Las condiciones oculares que faciliten la llegada de los factores angiogénicos al iris y al ángulo favorecerán el desarrollo de estos glaucomas. Esto ocurre en situaciones posquirúrgicas, como tras la intervención de una catarata o tras una vitrectomía⁸. La acción de estos factores vasoproliferativos en el iris dará lugar a un desarrollo fibrovascular en distintas regiones iridianas. Cuando se presenta la rubeosis, la retinopatía suele estar muy avanzada. En el ángulo iridocorneal este material va tapizando y ocluyendo paulatinamente toda el área de filtración. De este modo, la salida del humor acuoso quedará impedida, lo que provocará su retención y, secundariamente, la hipertensión.

Tratamiento del glaucoma

Aunque continúan estudiándose otras formas de tratamiento orientadas a mejorar la perfusión del nervio óptico

(vasorregulación) o a proteger las células ganglionares (neuroprotección), en este momento el tratamiento antiglaucomatoso se centra sobre todo en lograr un descenso de la presión intraocular, lo que implica tanto alcanzar un nivel de tensión aceptable como evitar las fluctuaciones a lo largo del día, que se acepta que son muy lesivas para el nervio óptico. Este efecto hipotensor ocular puede lograrse mediante terapia médica (fármacos hipotensores), tratamiento láser (trabeculoplastia) o tratamiento quirúrgico (diversos procedimientos que facilitan la salida del humor acuoso). Diferentes trabajos¹⁰ han alertado sobre el peligro que entraña provocar reducciones tensionales excesivas en el ojo diabético con glaucoma. En estos casos, unas cifras tensionales muy reducidas podrían suponer un riesgo de aceleración en el desarrollo de una retinopatía diabética preexistente.

Terapia médica antiglaucomatosa

Sin duda, constituye el procedimiento más habitual y, en general, el primer paso en el tratamiento. Los fármacos pueden actuar a partir de dos mecanismos principales: reduciendo la producción de humor acuoso o facilitando su salida. Podemos distinguir cinco grupos farmacológicos:

1. Prostaglandinas. Actúan favoreciendo la salida de humor acuoso por una vía alternativa conocida como vía uveoescleral, diferente a la fisiológica habitual. Son potentes hipotensores y presentan además un gran perfil de seguridad sistémica. Se metabolizan en pocos minutos y prácticamente carecen de efectos generales. Sin embargo, se recomienda utilizarlas con precaución en casos de graves broncopatías dependientes de corticoides. Su gran ventaja es que requieren una única administración diaria, preferentemente por la noche. Esto limita el impacto negativo del tratamiento en la calidad de vida y favorece el cumplimiento. En España disponemos de tres presentaciones: latanoprost (Xalatan[®]), travoprost (Travatan[®]) y bimatoprost (Lumigan[®]).
2. Bloqueadores beta. Inhiben la producción de humor acuoso. Muy bien tolerados localmente. Tienen una serie de posibles efectos sistémicos que exigen una adecuada selección del paciente y una continua vigilancia. Están contraindicados en pacientes con broncopatía crónica y en ciertas cardiopatías (insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardias, bloqueos, etc.). Pueden producir un incremento del colesterol sérico y han sido también relacionados con agravamiento de cuadros depresivos y con disfunción eréctil. Existen múltiples presentaciones, entre ellas timolol (Timof-

tol[®]), levobunolol (Betagan[®]), betaxolol (Betoptic[®]) o carteolol (Mikelan[®]). Todos ellos requieren una doble instilación diaria.

3. Alfa-2-adrenérgicos. Tienen una doble acción, con reducción de la producción y facilitación de la salida. Son peor tolerados localmente que los anteriores y ocasionan más fenómenos de enrojecimiento o inflamación. Estos nuevos alfa-2 han logrado evitar los cuadros de hipotensión arterial que acompañaban a sus predecesores. Sin embargo, se los sigue relacionando con efectos de fatiga o astenia. Requieren una instilación cada 12 horas. Están representados por la brimonidina (Alphagan[®]).
4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Su efecto hipotensor ocular es independiente de su efecto diurético. Se debe a su acción inhibitoria directa sobre la anhidrasa carbónica de los procesos ciliares, que es una enzima fundamental en el proceso de formación del humor acuoso. Durante años, fue utilizada la acetazolamida por vía sistémica (Edemox[®]). Actualmente su uso ha quedado relegado a casos puntuales, y se ha sustituido por preparados tópicos. Estos últimos no presentan grandes efectos adversos generales, aunque con cierta frecuencia producen cuadros de blefarokonjuntivitis, que puede obligar a su suspensión. Disponemos de dos formas de uso tópico: dorzolamida (Trusopt[®]) y brinzolamida (Azopt[®]).
5. Parasimpaticomiméticos. Están representados por la pilocarpina. Durante años fue el principal tratamiento del glaucoma. En la actualidad, debido a sus frecuentes efectos adversos locales y a que su pauta de administración es muy incómoda y difícil de mantener, la pilocarpina prácticamente ha sido abandonada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

El algoritmo del tratamiento comienza siempre por el uso de un fármaco en monoterapia. Sin embargo, no es raro que los niveles de reducción de presión logrados mediante un único principio activo (25-30% de reducción máxima) sean insuficientes para controlar la enfermedad. Por ello, con frecuencia es necesario usar simultáneamente varios de ellos a lo largo de la evolución de la enfermedad. De los cuatro grupos principales, casi todos ellos pueden asociarse entre sí en dobles, triples o cuádruples terapias. Lógicamente, la utilización de multiterapias conllevará complicadas pautas de instilación a lo largo del día. Esto repercutirá de forma negativa en la calidad de vida y dificultará, si no imposibilitará, un adecuado cumplimiento del tratamiento.

Deberemos ser conscientes de que estas pautas tienen una limitada viabilidad en el tiempo. Podemos favorecer el cumplimiento mediante la utilización de combinaciones fijas de fármacos, asociadas en un único colirio. Disponemos de varias combinaciones fijas. En la actualidad, los bloqueadores beta son componente fijos de todas ellas y aparecen combinados con una prostaglandina (Xalacom[®], Ganfort[®], Duotrav[®]), un inhibidor de la anhidrasa carbónica (Cosopt[®]) o un alfa-2-adrenérgico (Combigan[®]).

Fármacos antiglaucomatosos en pacientes con diabetes

Como decíamos antes, el tratamiento farmacológico del glaucoma se realiza casi exclusivamente con fármacos administrados por vía tópica. Esto también será así en el caso de pacientes diabéticos con glaucoma crónico simple. Sin embargo, en los pacientes con diabetes y glaucoma neovascular la respuesta de este cuadro al tratamiento médico es muy escasa. Hará falta un tratamiento agresivo previo de la retinopatía diabética, con ablación de las áreas isquémicas retinianas para favorecer la regresión de los neovasos iridianos. A esto añadiremos el uso de los fármacos hipotensores oculares ya mencionados, junto con corticoides y midriático-ciclopléjicos. A pesar de ello, es muy frecuente que el tratamiento médico fracase y sea imprescindible plantear un tratamiento quirúrgico.

Respecto a los fármacos hipotensores en pacientes con diabetes, hemos observado que las prostaglandinas carecen prácticamente de efectos generales. Del mismo modo, los inhibidores de la anhidrasa carbónica ofrecen una adecuada seguridad desde el punto de vista sistémico. Los alfa-2-adrenérgicos pueden aumentar la hiperglucemia y reducir el efecto de la insulina. En este aspecto, merecen una mención especial los bloqueadores beta, ya que presentan interacciones con otros fármacos empleados para tratar la diabetes. Pueden reducir la glucemia al potenciar los efectos de los hipoglucemiantes orales². En la población diabética, el uso de bloqueadores beta podría enmascarar los síntomas habituales en caso de hipoglucemia¹⁰, y aunque estos efectos sean más teóricos que lo observado en la práctica, el paciente diabético al que se prescriban estos fármacos debería ser alertado sobre este hecho.

En este punto, conviene recordar que los fármacos utilizados por vía tópica oftálmica presentan una gran absor-



ción. A través del conducto lacrimonasal, los fármacos pasan a la nasofaringe, con un íntimo contacto con la mucosa nasal. Esto favorecerá que, incluso tratándose de una instilación tópica, los niveles plasmáticos alcanzados puedan ser importantes. Para limitar este fenómeno, es esencial que aconsejemos a nuestros pacientes realizar una oclusión durante un minuto del punto lagrimal inferior (situado en el tercio interno del párpado inferior) tras la instilación de la gota. Esta sencilla maniobra reducirá en gran medida la posible absorción sistémica del fármaco.

Tratamiento quirúrgico del glaucoma

En caso de deficiente control con el tratamiento médico, se plantea la posibilidad del tratamiento quirúrgico. Todos los procedimientos habituales tienen por objeto facilitar una salida alternativa al humor acuoso. Por un lado, los procedimientos filtrantes, como la trabeculectomía o la esclerectomía profunda no perforante, consisten en la manipulación de la esclera para crear un camino de salida por el que el humor acuoso pueda pasar (evitando la zona del *trabeculum*) desde la cámara anterior al espacio subconjuntival. Por otro lado, el implante de sistemas de drenaje, habitualmente tras fracaso o en caso de contraindicación de las técnicas descritas como primera opción, consiste en el implante subconjuntival de un dispositivo conectado con el interior del globo mediante un tubo flexible de silicona. A través de él, el humor acuoso tendrá salida directa al espacio subconjuntival.

Cirugía antiglaucomatosa en pacientes con diabetes

Cualquiera de los procedimientos puede ser utilizado en pacientes diabéticos, sin diferencias con ningún otro paciente. En el caso de un paciente con diabetes con un glaucoma crónico simple, la primera opción quirúrgica será una técnica filtrante. Se podrá plantear el uso de fármacos antimitóticos, con efecto inhibidor de la cicatrización, según el riesgo de fracaso secundario a fibrosis.

En el caso de un glaucoma neovascular, deberá tratarse previamente la patología (isquemia) retiniana, origen de la neovascularización iridiana⁸. Cualquier intento de control quirúrgico del glaucoma sin una ablación previa de la retina isquémica estará abocado al fracaso. Por lo tanto, es imprescindible evitar el efecto vasoproliferativo procedente de la retina isquémica y, una vez logrado, llevar a cabo la cirugía antiglaucomatosa. En caso de regresión de los neovasos iridianos, podría plantearse una cirugía filtrante como primera medida. Si esto no se logra

y persiste la rubeosis en el iris, dado que los procedimientos filtrantes presentan una alta tasa de fracaso, deberá optarse directamente por el implante de un dispositivo de drenaje.

En último término existen procedimientos ciclodestructivos, cuyo objetivo es la ablación de los procesos ciliares mediante la aplicación de láser o de frío. Se trata de procedimientos de aplicación sencilla, pero limitados por sus efectos secundarios potencialmente muy graves. Por este motivo, su utilización queda relegada a casos prácticamente terminales y con escaso potencial visual.

Desde el punto de vista anestésico, los paciente diabéticos no presentan ninguna particularidad, pues estos procedimientos se llevan a cabo con técnicas anestésicas tópicas o locales, y no es necesario recurrir a la anestesia general salvo en casos excepcionales.

Conclusiones

El glaucoma crónico simple, cuando afecta a un paciente con diabetes, presenta un diagnóstico, un seguimiento, un tratamiento y un pronóstico muy similares a los de cualquier otro paciente. Es preciso prestar especial aten-

Consideraciones prácticas

- El glaucoma se produce por el efecto nocivo de una presión intraocular anormalmente alta sobre el nervio óptico. La inmensa mayoría son glaucomas crónicos o de ángulo abierto, que cursan de forma totalmente asintomática.
- Es posible que la diabetes actúe como un factor coadyuvante a la hipertensión ocular en el desarrollo del glaucoma crónico simple, al incrementar la susceptibilidad de las fibras del nervio óptico a la lesión isquémica microvascular.
- Es peligroso provocar reducciones tensionales excesivas en el ojo diabético con glaucoma, ya que podrían suponer un riesgo de aceleración de una retinopatía diabética preexistente.
- El tratamiento farmacológico del glaucoma con prostaglandinas, bloqueadores beta, alfa adrenérgicos e inhibidores de la anhidrasa carbónica es tópico, en monoterapia al inicio y en combinación cuando no se produce una respuesta adecuada.

28

ción a ciertos efectos secundarios de los fármacos hipotensores oculares en estos pacientes.

En situaciones de retinopatía diabética proliferativa, se puede producir un glaucoma neovascular. Este tipo de glaucoma no suele responder a la terapia farmacológica, y en la mayoría de los casos requiere tratamiento quirúrgico. Para su control, es imprescindible un correcto tratamiento de la isquemia retiniana, responsable de la liberación de los factores vasoproliferativos. ■

Bibliografía

1. Le A, Mukesh BN, Mc Carthy CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(9):3783-9.
2. Mata-Plathy M, George Iwach A. Definiciones y clasificación del glaucoma. In: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Figueroa MS, Villalba SJ, eds. *Retinopatía diabética. Tratado médico-quirúrgico.* Madrid: Mac Line; 2005. p. 267-87.
3. De Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Janssenius NM, Witteman JCM, Hofman A, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma?: The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 2006;113(10):1827-31.
4. Chopra V, Varma R, Francis B, Wu J, Torres M, Azen S. Type 2 diabetes mellitus and the risk of primary open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2007 (in press).
5. Ellis JD, Evans JM, Ruta DA, Baines PS, Leese G, McDonald TM. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? *Br J Ophthalmol.* 2000;84(11):1218-24.
6. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Jonson CS, Keltner JL, Millar JP. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-13.
7. Dielemans I, De Jong PT, Stolk R, et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1996;103(8):1271-5.
8. Teus MA, Gutiérrez-Ortiz C. Glaucoma neovascular. In: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Figueroa MS, Villalba SJ, eds. *Retinopatía diabética. Tratado médico-quirúrgico.* Madrid: Mac Line; 2005. p. 295-304.
9. García Medina JJ, García Medina M, Pinazo Durán MD. Etiopatogenia de la retinopatía diabética. Mecanismos moleculares y nuevos tratamientos. Badalona (Barcelona): Ediciones Médicas; 2007. p. 21-41.
10. Flammer J. Diabetes and glaucoma. In: Flamer J, eds. *Glaucoma.* Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers; 2006. p. 273-7.

Normas Uso Racional de los Medicamentos NO POS

Medicamento: **Antiglaucomatosos**

Medicamento evaluado	Antiglaucomatosos
Alternativas del pos	Timolol
Evidencia científica	Relación de estudios del documento adjunto.
Análisis y justificación	De los grupos antiglaucomatosos, la primera opción son los betabloqueadores (timolol), a menos que exista contraindicación. El segundo grupo es el de las prostaglandinas, de las cuales el latanoprost tiene evidencia más sólida de eficacia y perfil de seguridad. El siguiente grupo corresponde a los inhibidores de la anhidrasa carbónica, donde se destaca la dorzolamida.
Conclusión	Se acepta el uso de antiglaucomatosos, latanoprost, dorzolamida, en este orden, para los casos en los cuales no se obtenga un resultado adecuado con timolol, o este se encuentre cotraindicado.
Seguimiento	En 6 meses.
Observaciones	Se aceptan las formas farmacéuticas con combinaciones de estos dos medicamentos con timolol

Medicamento: **Antiglaucomatosos**

Mecanismo de Acción:

- Betabloqueadores : (betaxolol, timolol, levunolol) bloquea receptores beta1 y beta2 adrenérgico (betaxolol es beta 1 selectivo) , reduce la presión intraocular mediante la reducción de la producción de humor acuoso o, posiblemente, la salida, reduce la presión arterial mediante el bloqueo de los receptores adrenérgicos y la disminución de salida simpático, produce actividad cronotrópica e inotrópica negativo . Tapa amarillo

Staff de Medicamentos No POS - Staff Nacional de Alto Costo

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: (dorzolamina, brinzolamida); Inhibidor Reversible de la enzima anhidrasa carbónica resultando en la reducción de la secreción de iones de hidrógeno en el túbulo renal y un aumento de la excreción renal de sodio, potasio, bicarbonato, reduce el agua y la producción de humor acuoso; Tapa naranja
- Prostaglandinas: latanoprost, bimatoprost, unoprostone, travoprost. Disminuye la presión intraocular por el aumento de la salida de humor acuoso
- Agonistas alfa adrenérgicos: Brimonidina. Agonista selectivo de los receptores alfa adrenérgicos; reduce la formación de humor acuoso y el aumento de las salidas de uveoscleral. Tapa Violeta
- Agonistas colinérgicos: Pilocarpina. estimula directamente los receptores colinérgicos en el ojo provocando miosis (por la contracción de esfínter del iris), la pérdida de alojamiento (por constricción del músculo ciliar), y la reducción de la presión intraocular (con disminución de la resistencia a la salida de humor acuoso). Tapa verde

Prerequisitos: haber utilizado el recurso disponible: timolol con respuesta insuficiente, o presentar una contraindicación válida para el uso de este medicamento (bradicardia sinusal, episodios de síncope asociado a hipotensión, falla cardíaca descompensada, EPOC y asma). Se acepta la terapia combinada inicial en los casos con PIO > 31mm Hg.

Indicaciones: Todos los medicamentos mencionados se encuentran licenciados para el manejo de glaucoma.

Conforme a la evidencia científica, los derivados prostaglandínicos es el grupo que presenta un mejor perfil de efectividad,¹ sinergismo con los betabloqueadores y menor frecuencia de eventos adversos locales y sistémicos² La revisión de ensayos clínicos con prostaglandinas favorece el uso de latanoprost³, además de mantener sus características químicas estables en el tiempo⁴.

El segundo grupo fue los derivados de la acetalmida, los cuales tiene eficacia en casos difíciles, donde se pueden adicionar a la terapia de betabloqueadores + prostaglandinas

No se recomienda el uso de betabloqueadores beta 1 selectivos en los casos de contraindicación de timolol.

Las presentaciones con timolol y otro antiglaucomatoso se asocian a una mejor respuesta que el uso de dos presentaciones farmacéuticas separadas.

Bibliografía

¹ Camras CB, Sheu WP; United States Latanoprost-Brimonidine Study Group. Latanoprost or brimonidine as treatment for elevated intraocular pressure: multicenter trial in the United States. *J Glaucoma*. 2005 Apr;14(2):161-7.

² Li N, Chen XM, Zhou Y, Wei ML, Yao X. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Nov;34(8):755-64.

³ Honrubia F, Garcia-Sánchez J, Polo V, Martinez-de-la-Casa JM, Soto J. Conjunctival hyperemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2008 Nov 19

⁴ Mochizuki H, Itakura H, Takamatsu M, Kiuchi Y. Efficacy of latanoprost when stored at room temperature. *Hiroshima J Med Sci*. 2008 Jun;57(2):69-72.

9

i

**COMPARACIÓN DEL EFECTO DE PROSTAGLANDINAS VERSUS
BETABLOQUEADORES EN LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN OCULAR EN
RELACIÓN CON LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA PRESIÓN INTRAOCULAR
EN UN ESTUDIO RESTROSPECTIVO EN PACIENTES CON GLAUCOMA
DE ÁNGULO ABIERTO E HIPERTENSIÓN OCULAR CRÓNICA DEL
HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS ARMADAS N-1 QUITO.
2003-2012**

AUTOR: MARIA BELÉN MORALES CALDERÓN

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE POSGRADO DE OFTALMOLOGÍA

Quito, septiembre de 2012

Trabajo de Tesis de Grado presentado como requisito parcial
para optar el Título de Especialista, o Grado Académico
de Doctor en Oftalmología

Tutor

Dr. Gustavo Alvira

23

CUADRO 8 (cont.)

CARACTERISTICAS	PILOCARPINA	MANITOL	GLICERINA
PRECAUCIONES	Opacidad central Alteraciones retina periférica	Falla cardíaca congestiva Retención urinaria	Retención urinaria Empeora diabetes Nausea Vómito
ACCION	Mejora el flujo	Reduce el volumen vítreo	Reduce el volumen vítreo
EFFECTOS SECUNDARIO	Miosis Visión nocturna disminuida Miopía inducida Dolor orbita superior Exacerbación defecto por catarata Catatogénico Inducción cierre angular Desprendimiento de retina	Falla cardíaca congestiva Cetoacidosis diabética Cefalea Hemorragia subdural y subaracnoidea	Falla cardíaca congestiva Cetoacidosis diabética Cefalea Hemorragia subdural y subaracnoidea

Fuente: American Academy of Ophthalmology. Glaucoma. (Edición en Castellano). Colombia: American Academy of Ophthalmology, 1998-1999.

2.6.6. Las terapias combinadas

En la actualidad varios pacientes reciben terapias combinadas para llegar a las presiones intraoculares metas, y para esto se ha creado presentaciones fijas con combinaciones como betabloqueadores-inhibidores de la anhidrasa carbónica (timolol-dorzolamida). Las dosis separadas de los diferentes fármacos tienen mejor efecto hipotensor pero el cumplimiento es mucho menor que con el uso de dosis fijas².



Como se mencionó antes, los betabloqueadores son sinergistas cuando se combinan con agentes mióticos e inhibidores de la anhidrasa carbónica y se potencializan con agonistas adrenérgicos.^{1,31}

2.7. PRINCIPALES ESTUDIOS MUNDIALES SOBRE GLAUCOMA

2.7.1. *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CITGS)*

Este ensayo clínico controlado randomizado multicéntrico reclutó 607 pacientes con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto. Cada ojo fue tratado con trabeculectomía o con medicación antiglaucomatosa tópica. Se fijó una PIO meta a la que se llegó con el tratamiento correspondiente. Se hizo un seguimiento cada 6 meses por 5 años. Se evaluó tanto la pérdida del campo visual como la agudeza visual.³⁵

Según los resultados, no existieron diferencias significativas en la pérdida del campo visual en los dos grupos a 5 años pero el riesgo de pérdida de líneas de agudeza visual era mayor en el grupo tratado quirúrgicamente. El promedio de la PIO en el grupo tratado con medicación tópica fue de 17-18 mmHg y el grupo que fue sometido a la trabeculectomía obtuvo valores promedios entre 14-15 mmHg³⁵. Se concluyó que la preservación de la pérdida del campo visual tanto con tratamiento tópico como con cirugía era el mismo. En lo referente a la agudeza visual se observó cierto efecto adverso en el tratamiento con cirugía en comparación con el grupo tratado con medicación.

Además este estudio determinó que la disminución importante de la presión intraocular con los dos grupos de tratamiento actúa como factor protector de la pérdida del campo visual.³⁵

2.7.2. *Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)*

The Early Manifest Glaucoma Trial es un ensayo clínico randomizado que compara el tratamiento temprano versus el no tratamiento o el tratamiento tardío



REFERENCIAS

1. American Academy of Ophthalmology. Glaucoma. (Edición en Castellano). Colombia: American Academy of Ophthalmology, 1998-1999.
2. Tsai J, Forbes M. Medical Management of Glaucoma. Segunda edición. Caddo: James Tsai and Max Forbes, 2004.
3. Medical Therapy of Glaucoma. En: Duane's Ophthalmology on CD-ROM, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Inc. 2006; 56.
4. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al, for the CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medication or surgery. *Ophthalmology*, 2001; 108: 1943-1953.
5. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, 2002; 120: 1268-1279.
6. Gordon MO, Beisser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*: 2002; 120: 714-720.
7. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*: 2002; 120: 701-713.
8. Gil Carrasco F, Gómez M. Epidemiología de los Glaucomas. En: Yankelevich J, Grigera D, Casiraghi J. Glaucoma. Buenos Aires: Consejo Argentino de Oftalmología, 2003; 5: 59-65.
9. Sampaolesi J. Presión Intraocular. En: Yankelevich J, Grigera D, Casiraghi J. Glaucoma. Buenos Aires: Consejo Argentino de Oftalmología, 2003; 5: 81-85.
10. Pianciola A., Concepto de glaucoma y clasificación de los glaucomas. En: Yankelevich J, Grigera D, Casiraghi J. Glaucoma. Buenos Aires: Consejo Argentino de Oftalmología, 2003; 1: 31-39.
11. Hitchings R., Spaeth G. Optic disc evaluation in the diagnosis and management of patients with glaucoma: an overview. En: Varma R., Spaeth G., Parker K. The optic nerve in glaucoma. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993; 22: 339-343.
12. Workgroup on Evidence-Based Treatment Recommendations for Glaucoma. Evidence-Based Management of Glaucoma: Recommendations of an expert panel. En: Glaucoma, Disease Management Guide. Montalve: Thomson PDR, 2003; 2: 204-206.
13. Gonela A. Tonometría. En: Yankelevich J, Grigera D, Casiraghi J. Glaucoma. Buenos Aires: Consejo Argentino de Oftalmología, 2003; 6: 89-100.
14. Herdon L. Rethinking pachymetry and intraocular pressure. *Rev Ophthalmol*. 2002; July: 88-90.
15. Brandt J, Beisser JA, Kass MA, Gordon MO Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*: 2001; 108: 1779-1788.

16. Yankelevich J, Pistoia O. Curva diaria de presión intraocular. En: De Arruda P. Glaucoma. Principios generales, diagnóstico y tratamiento. Quito: Noción, 1999; 2: 16-19.
17. Giuffre I, Taverniti L, Di Staso S. The effects of 2% ibopamine eye drops on the intraocular pressure and pupil motility of patients with open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2004 Nov-Dec; 14 (6): 508-13.
18. McLaren JW, Herman DC, Brubaker RF, Nau CB, Wayman LL, Ciarniello MG, Rosignoli MT, Dionisio P. Effect of ibopamine on aqueous humor production in normotensive humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Nov; 44 (11): 4853-8.
19. Azevedo H, Ciarniello MG, Rosignoli MT, Dionisio P, Cunha-Vaz J. Effects of ibopamine eye drops on intraocular pressure and aqueous humor flow in healthy volunteers and patients with open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2003 May; 13 (4): 370-6.
20. Jay W. McLaren, David C. Herman, Richard F. Brubaker, Cherie B. Nau, Laura L. Wayman, Maria Grazia Ciarniello, Maria Teresa Rosignoli, and Paolo Dionisio. Effect of Ibopamine on Aqueous Humor Production in Normotensive Humans. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2003; 44: 4853-4858.
21. Marchini G, Babighian S, Tosi R, Perfetti S, Bonomi L. Effects of 2% ibopamine on pupil, refraction, anterior segment anatomy and intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001; 17 (3): 215-23.
22. Morales M, El uso de fármacos comúnmente prescritos puede exacerbar un cuadro de glaucoma de ángulo estrecho. *Rev Fac Cs Med Quito*, 2005; 30(1): 31-32.
23. Stamper R. Measurement, regulation and flow. En: Duane's Ophthalmology on CD-ROM, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Inc. 2006; 56.
24. Flammer J. Glaucoma. First Edition. Seattle: Huber, 2001.
25. Alarcón M, Falconí G. Parámetros cardiorespiratorios. En: Suarez R, Valdivieso N, Guerra G, Báez W. Urgencias cardiorrespiratorias y protocolo de enfermería. Quito; DocuTech; 1998: 14-23.
26. Sóvori D., Lerner F. Anatomía de la irrigación de la porción anterior del nervio óptico. En: Jiménez A, Paulino V, Harris A. Flujo vascular y glaucoma. México D.F., Grupo Ixel Editores S.A. de C.V.; 2004: 9-19.
27. Hayreh S. Vascular factors in the Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy. En: Drance S. International Symposium on Glaucoma, Ocular Blood Flow and Drug Treatment. Baltimore; Williams & Williams; 1992: 4: 33-41.
28. Dielemans J., Kingerling J R. et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102 (1): 54-60.
29. Bonomi Marchini G, et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma, The Egma Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000. 107 (7): 1287-1293.
30. Leske MC., Wusy Hennis A. Et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma. The Barbados Eye Studied. *Ophthalmology*. 2008: 115 (1) 85-93.

31. De Arruda P, Rollim C. Tratamiento clínico del Glaucoma. En: De Arruda P. Glaucoma. Principios generales, diagnóstico y tratamiento. Quito: Noción, 1999. 5: 169-188.
32. Grigera D., Casiraghi J., Lynch J. Terapéutica médica antiglaucomatosa y mecanismo de acción de las drogas. En: Yankelevich J, Grigera D, Casiraghi J. Glaucoma. Buenos Aires: Consejo Argentino de Oftalmología, 2003; 17: 273-305.
33. Camras CB. Prostaglandins. En: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. Glaucomas, 2nd ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book; 1996: 1449-1461.
34. PDR Glaucoma Precribing Guide. 4th ed. Montalve, NJ: Medical Economics Company, Inc, 2002: 1-99.
35. De Arruda P. Glaucoma. Principios generales, diagnóstico y tratamiento. Quito: Noción, 1999.
36. The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of Open-Angle Glaucoma among Adults in the United States. Arch Ophthalmology, 2004; 122 (4): 532-538.
37. The Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and Prevalence of Visual Impairment among Adults in the United States. Arch Ophthalmology, 2004; 122 (4): 477-485.
38. Brandt J. Managing Glaucoma: The Current Clinical Strategies. En: Glaucoma, Disease Management Guide. Montalve: Thomson PDR, 2003; 1: 101-130.
39. Shields MB. Textbook of Glaucoma. 4th ed. Baltimore, Md: Lippincott, Williams and Wilkins; 1998: 440.