

GLAUCOMA

4. Tratamiento médico del glaucoma

4.2

Terapia combinada. Criterios general de tratamiento combinado. Combinaciones fijas disponibles

Miguel A. Castejón Cervero, Gema Bolívar de Miguel,
Miguel Á. Teus Guezala

Hospital universitario «Príncipe de Asturias».



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

RESUMEN

Las combinaciones fijas han supuesto un gran avance en el armamentario terapéutico del glaucoma. Al disminuir el número de aplicaciones de colirios al día, se mejora el cumplimiento por parte de los pacientes del tratamiento prescrito, además de disminuir, en la mayoría de los casos, la dosis total diaria de conservantes que recibe el ojo tratado.

INTRODUCCIÓN

Aunque inicialmente el tratamiento médico de los pacientes con glaucoma se suele realizar con una monoterapia, sabemos que un número importante de ellos requieren un incremento de la medicación, tanto para conseguir la presión intraocular (PIO) objetivo como para evitar la progresión del daño glaucomatoso.

Las Combinaciones Fijas (CF) son una formulación farmacológica que combina dos o más principios activos en un solo envase. La aparición de las CF en el tratamiento del glaucoma ha aportado muchas ventajas para los pacientes. Por un lado, parecen mejorar la adherencia al tratamiento al reducir el número de gotas a instilar cada día, y por otro, reducen el efecto lavado que en ocasiones se produce al tener que instilar varios colirios en periodos de tiempo similares, si el paciente no tiene la precaución de esperar el suficiente tiempo entre las distintas aplicaciones. Además, con las CF reducimos la exposición a los conservantes inherente a la politerapia con varios colirios, con lo que se mejoran algunos de los efectos indeseables de la medicación hipotensora.

El efecto hipotensor de las CF no supera el de las combinaciones no fijas, e incluso puede ser en algunos casos algo inferior, y además la mayoría de las CF tienen un betabloqueante (BB) como componente, lo que hace que estén contraindicadas en los pacientes con alteraciones generales (asma, insuficiencia cardiaca, etc.) donde el tratamiento con betabloqueantes pudiera empeorar su sintomatología. El timolol ha sido componente fundamental hasta hace bien poco de este tipo de presentaciones, aunque existen algunas sin BB, como es el Simbrinza® y recientemente han aparecido otras con componentes más novedosos como el Rocklatan® que contiene Latanoprost y un inhibidor de la Rho-kinasa (Netarsudil) y el Vizulta® que contiene Latanoprost Bunod, compuesto por Latanoprost y un agente liberador de óxido nítrico. Estas últimas de momento, no se encuentran disponibles en España.

Como curiosidad, resaltar que, en algunos países de América, están comercializadas con distintos nombres CF con 3 principios activos: Timolol, Brimonidina y Dorzolamida (Krytantec Ofteno®) y Timolol, Brimonidina y Bimatoprost (Triplenex® o Tripligan®).

En el cuadro adjunto podemos ver todas las CF disponibles actualmente.

COMBINACIONES FIJAS DISPONIBLES

Las combinaciones fijas disponibles se encuentran detalladas en la tabla 1.

Análogos de prostaglandina con betabloqueante (PG+BB)

Todas las PG disponibles (Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost y Tafluprost) tienen una presentación en CF asociada a con betabloqueante, algunas de ellas incluso sin conservantes. De todas las CF, las que combinan PG + Timolol son las que proporcionan mayor eficacia hipotensora, con descensos entre un 30 y un 35%, superior a las CF del mismo betabloqueante con inhibidores de la anhidrasa o alfa adrenérgicos.(1). Dentro de las CF PG+BB, la combinación de Bimatoprost y Timolol parece ser la más efectiva en controlar los niveles medios de PIO y su fluctuación (2).

Los efectos secundarios de estas combinaciones, tanto los locales como los generales, suelen ser los mismos que los de sus componentes por separado. Aun así, se ha descrito una mejor tolerabilidad en las CF que en la monoterapia con PG sospechándose que el timolol puede mejorar la tolerabilidad de los análogos de las PGs (3).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica con betabloqueante (IAC+BB)

Contamos con 2:

1. DORZOLAMIDA 2% + TIMOLOL 0,5%: la primera CF en salir al mercado tanto en Europa como en América en 1998 comercializada por Merck & Co Inc. La CF de dorzolamida 2% y timolol 0,5% es una formulación utilizada como colirio para reducir la PIO en pacientes con Hipertensión ocular y Glaucoma de ángulo abierto instilada 2 veces al día (1, 4-7). El efecto adverso más frecuente es la sensación de ardor o picor que tienen los pacientes tras la instilación (18%) debido a su pH de 5,6 y la alteración con sabor metálico común a todos los IAC (8%).
2. BRINZOLAMIDA 1% + TIMOLOL 0,5%: Azarga®, Novartis Ltd, Dublin, Ireland está comercializada con las mismas indicaciones que la anterior y mejor tolerabilidad en cuanto menos ardor o picor debido a su pH de 7,2. Su efecto adverso más frecuente es la visión borrosa transitoria (3,6%).

Alfa 2 agonistas y betabloqueantes (α 2AGO+BB)

Existe una combinación fija de maleato de timolol al 5% y tartrato de brimonidina 2% que es el Combigan (Laboratorios Allergan) con una posología dos veces al día.

En diversos trabajos realizados se ha observado que la CF disminuye la PIO en una medida similar que sus componentes por separado, siendo el rango de reducción en torno al 19-26%.

4.2. Terapia combinada. Criterios general de tratamiento combinado. Combinaciones fijas disponibles

Miguel A. Castejón Cervero, Gema Bolívar de Miguel, Miguel A. Teus Guezala

En los estudios realizados de perfil seguridad y tolerabilidad entre la combinación y sus componentes por separado se observó que los efectos adversos eran menores en el grupo de combinación fija que en la rama de tratamiento con brimonidina, pero mayores que en el grupo de timolol y la tolerabilidad de la CF es bastante mejor que la de la brimonidina usada en monoterapia, reduciéndose también las reacciones alérgicas (8).

Es importante tener en cuenta que esta combinación fija no debe ser utilizada en niños, debido a que uno de sus componentes es la brimonidina, contraindicada en la población infantil ya que cruza la barrera hemato-encefálica, que es inmadura en ellos, y puede causar seria depresión del sistema nervioso central y apnea (8).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica y alfa 2 agonistas (IAC+ α 2AGO)

La combinación fija de brinzolamida al 1% y brimonidina al 0.2%, cuya posología es 2 veces al día en Europa y 3 veces al día en Estados Unidos (3).

La brinzolamida es un IAC que disminuye la secreción de humor acuoso mientras que la brimonidina es un α 2AGO que tiene una acción dual ya que actúa tanto disminuyendo la producción de humor acuoso como incrementando la salida de este a través de la vía uveoescleral.

La disminución relativa de PIO oscila entre aproximadamente el 25% y el 35%(9). En los estudios de efectividad y seguridad realizados se observó que los efectos adversos más comunes en el grupo con la combinación eran oculares: irritación, visión borrosa y alergia, mientras que el más común no ocular era alteración del gusto y boca seca(3).

Ventajas de las combinaciones sin conservantes (10)

En la última década la relación entre el tratamiento del glaucoma y sus alteraciones sobre la superficie ocular ha ganado importancia, existiendo diversos estudios en los que se ha visto que su prevalencia es mayor que en la población normal (cerca del 50% de pacientes pueden presentar algún síntoma).

No es infrecuente en el glaucoma que haya que ir aumentando el tratamiento y recurrir al uso de varias medicaciones, y este uso de múltiples tratamientos aumenta la exposición ocular a los conservantes con lo que puede dar lugar a una mayor incidencia de síntomas de ojo seco, así como disminuir el cumplimiento, alterar los resultados de futuras cirugías de filtración y por todo ello empeorar los pronósticos a largo plazo de estos pacientes. Por todo ello hay que tener en cuenta que una de las ventajas de las CF frente a la administración de los mismos fármacos en monoterapia es que contienen una menor cantidad de conservantes.

El cloruro de benzalconio (CBK) es el conservante que se ha utilizado con mayor frecuencia en los fármacos tópicos antiglaucomatosos, pero tras su instilación permanece

4.2. Terapia combinada. Criterios general de tratamiento combinado. Combinaciones fijas disponibles

Miguel A. Castejón Cervero, Gema Bolívar de Miguel, Miguel A. Teus Guezala

largo tiempo en la superficie ocular y se ha observado que la supervivencia en cultivos de células conjuntivales y corneales disminuye a mayor concentración de dicho conservante. Para minimizar sus efectos tóxicos se han ido introduciendo alternativas al CBK y también existen actualmente combinaciones fijas libres de conservantes, con una presentación en envases unidos, cuyo objetivo es evitar el impacto de los conservantes, especialmente del CBK, sobre la superficie ocular.

Tabla 1: listado de combinaciones fijas

COMBINACIÓN	PRINCIPIOS	CONSERVANTES	MARCA
PG con BB	Latanoprost-timolol	CBK	Xalacom®, Arucom®
		Sin conservantes	Fixaprost®
	Travoprost-timolol	Polyquad	Duotrav®
	Bimatoprost-timolol	CBK	Ganfort®
		Sin conservantes	Ganfort UD®
Tafluprost-timolol	Sin conservantes	Taptiqom®	
IAC con BB	Dorzolamida-timolol	CBK	Cosopt®, Arzotim®
		Sin conservantes	Duokopt®, Cosopt PF®, CosDuo®
α2AGO con BB	Brimonidina-timolol	CBK	Combigan®
α2AGO con IAC	Brimonidina-brinzolamida	CBK	Simbrinza®
PG con Inhibidores RhoKinasa	Latanoprost-Netarsudil	CBK	Rocklatan®
PG con liberadores de óxido nítrico	Latanoprost bunod	CBK	Vizulta®

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(9):e45079.
2. Xing Y, Zhu L, Zhang K, Huang S. The efficacy of the fixed combination of latanoprost and timolol versus other fixed combinations for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(2):e0229682.
3. A GK, Schmetterer L, Costa VP, Holló G, Katsanos A, Denis P, et al. Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. Expert Opin Drug Saf. 2020; 19(11):1445-60.
4. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology. 2001;108(11):1943-53.
5. Tezel G, Siegmund KD, Trinkaus K, Wax MB, Kass MA, Kolker AE. Clinical factors associated with progression of glaucomatous optic disc damage in treated patients. Arch Ophthalmol. 2001; 119(6):813-8.

4.2. Terapia combinada. Criterios general de tratamiento combinado. Combinaciones fijas disponibles

Miguel A. Castejón Cervero, Gema Bolívar de Miguel, Miguel A. Teus Guezala

6. Tabet R, Stewart WC, Feldman R, Konstas AG. A review of additivity to prostaglandin analogs: fixed and unfixed combinations. *Surv Ophthalmol.* 2008;53 Suppl1:S85-92.
7. Holló G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(12):1737-47.
8. Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM, et al. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(9):1230-8.
9. Kóthy P, Holló G. Real-life experience of using brinzolamide/brimonidine fixed drop combination in a tertiary glaucoma centre. *Int Ophthalmol.* 2020;40(2):377-83.
10. Holló G, Katsanos A, Boboridis KG, Irkec M, Konstas AGP. Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs.* 2018;78(1):39-64.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. **En la combinación fija de maleato de timolol y tartrato de brimonidina (Combigan):**
 - a) Disminuye la presión intraocular en una medida mayor que sus componentes por separado.
 - b) Los efectos adversos son menores con la combinación fija en comparación a su componente maleato de timolol.
 - c) Los efectos adversos son menores con la combinación fija en comparación a su componente brimonidina.
 - d) Su posología es 1 gota cada 8 horas.
 - e) Es importante tener en cuenta que no debe ser utilizada en niños.

2. **En cuanto a los conservantes en las combinaciones fijas de fármacos para el glaucoma:**
 - a) Disminuyen la incidencia de síntomas de ojo seco.
 - b) Pueden disminuir el cumplimiento terapéutico.
 - c) El principal conservante que se utiliza en dichas combinaciones es el Polyquad.
 - d) Existen opciones sin conservantes para todas las combinaciones fijas.
 - e) Algunas presentaciones de combinación fijas sin conservantes son en envases unidosis.

3. Con respecto a las Combinaciones Fijas (CF):

- a) Las CF mejoran la adherencia al tratamiento.
- b) Las CF reducen el efecto lavado.
- c) Las CF no reducen la exposición a conservantes.
- d) Su efecto hipotensor es superior a las Combinaciones No Fijas.
- e) La mayoría de las CF contienen betabloqueante como uno de sus componentes

4. Con respecto a las preparaciones con CF con Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica y Betabloqueante:

- a) Brinzolamida+ Timolol se tolera mejor debido al pH de su composición.
- b) Brinzolamida+ Timolol produce más visión borrosa después de su instilación que la combinación Dorzolamida+ Timolol.
- c) Dorzolamida+ Timolol produce menor picor al instilarse que Brinzolamida+ Timolol.
- d) Existen comercializados más productos con Brinzolamida+ Timolol que con Dorzolamida+ Timolol.
- e) Cosopt® es la única preparación con Dorzolamida+ Timolol que contiene cloruro de benzalconio como conservante.