

**REGISTRO DE CAMBIOS  
HEMODINÁMICOS RETROBULBARES  
MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER  
COLOR TRAS TRATAMIENTO TÓPICO  
CON BRIMONIDINA (0,2%) – TIMOLOL  
(0,5%) EN PACIENTES HIPERTENSOS  
OCULARES**

**TESIS DOCTORAL**

**Beatriz Puerto Hernández**



**Departamento de Ciencias Morfológicas y  
Cirugía**

**Universidad de Alcalá**

**2011**

**Dña. Gema Rebolleda Fernández**, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá, y

**Don. Francisco J. Muñoz Negrete**, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá,

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

### **CERTIFICAN**

Que el trabajo titulado “*Registro de cambios hemodinámicos retrobulbares mediante ecografía doppler color tras tratamiento tópico con Brimonidina (0,2%) – Timolol (0,5%) en pacientes hipertensos oculares*” realizado por Dña. Beatriz Puerto Hernández, reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 26 de noviembre de 2010.

**Gema Rebolleda Fernández**

**Francisco J. Muñoz Negrete**

**Prof. D. Manuel Sánchez Chapado**, Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

**CERTIFICA**

Que el trabajo titulado “*Registro de cambios hemodinámicos retrobulbares mediante ecografía doppler color tras tratamiento tópico con Brimonidina (0,2%) – Timolol (0,5%) en pacientes hipertensos oculares*” ha sido realizado en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá por Dña. Beatriz Puerto Hernández y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 26 de noviembre de 2010.

## **Agradecimientos**

A la Doctora Gema Rebolleda, por su ayuda y estímulo constante para que este trabajo saliera adelante.

Al Doctor Muñoz Negrete, por su aportación en este trabajo y por darme la oportunidad de trabajar rodeada de buenos profesionales que han sido clave en mi formación como oftalmóloga.

A la Doctora Cristina González Gordaliza, por su gran colaboración y sobre todo, por su constante sonrisa y buen hacer.

Al Doctor Jorge García, por su apoyo inestimable en la elaboración de esta tesis, pero sobre todo, por ser un buen amigo y compañero.

Al servicio de estadística del Hospital Ramón y Cajal por su ayuda y disponibilidad en todo momento.

A todos mis compañeros de residencia del Hospital Ramón y Cajal, por conseguir que esos años hayan sido no sólo enriquecedores a nivel profesional, sino también y en mayor medida, enriquecedores a nivel personal.

*A mis padres y a mi hermana, por ser mis ejemplos a seguir en la vida, por inculcarme los valores que me ayudan cada día a ser mejor profesional y mejor persona, y por conseguir con su cariño que mi vida junto a ellos sea tan feliz.*

*A Jose, por su apoyo incondicional a lo largo de nuestra vida juntos y por quererme tanto y demostrármelo siempre.*

**TESIS DOCTORAL**

**“REGISTRO DE CAMBIOS HEMODINÁMICOS  
RETROBULBARES MEDIANTE ECOGRAFÍA  
DOPPLER COLOR TRAS TRATAMIENTO  
TÓPICO CON BRIMONIDINA (0,2%) – TIMOLOL  
(0,5%) EN PACIENTES HIPERTENSOS  
OCULARES.”**

**Autora: Beatriz Puerto Hernández**

**Directores: Dra. Gema Rebolleda Fernández**

**Dr. Francisco J. Muñoz Negrete**

**Departamento de Ciencias Morfológicas y Cirugía**

**Facultad de Medicina**

**Universidad de Alcalá, 2011**

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	7
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	13
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	15
<b>1. JUSTIFICACIÓN E HIPOTÉSIS</b> .....	16
<b>1.1. JUSTIFICACIÓN</b> .....	17
<b>1.2. HIPÓTESIS</b> .....	18
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	19
<b>2.1. GENERALIDADES</b> .....	20
2.1.1. GLAUCOMA	
2.1.1.1 Definición.....	21
2.1.1.2 Epidemiología.....	22
2.1.1.3 Clínica.....	22
2.1.1.4 Tratamiento.....	22
2.1.2. HIPERTENSIÓN OCULAR: definición, prevalencia y factores de riesgo.....	22
<b>2.2. EVALUACIÓN DE LA VASCULARIZACIÓN RETROBULBAR</b> .....	24
2.2.1. ANATOMÍA DEL NO.....	24
2.2.2 VASCULARIZACIÓN DEL NO.....	25
2.2.3. VASCULARIZACIÓN CABEZA DEL NO.....	25
<b>2.3. TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS DE LA NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA</b> .....	26
2.3.1 TEORÍA MECÁNICA.....	26
2.3.2 TEORÍA VASCULAR.....	26
2.3.3 NEUROPROTECCIÓN.....	29
2.3.4 SUMARIO.....	30
<b>2.4. REGULACIÓN DE LA VASCULARIZACIÓN RETROBULBAR</b> .....	30
<b>2.5. FLUJO SANGUÍNEO OCULAR Y GLAUCOMA</b> .....	31
2.5.1. ¿AFECTACIÓN PRIMARIA O SECUNDARIA?.....	32
<b>2.6. MÉTODOS DE VALORACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR</b> .....	33
2.6.1. Flujo sanguíneo ocular pulsátil.....	33

2.6.2. Analizador de vasos retinianos.....	34
2.6.3. Flujiometría con láser Doppler y flujiometría con láser escáner.....	35
2.6.4. Interferometría láser.....	36
2.6.5. Tonometría de contorno dinámico y amplitud del pulso ocular.....	37
2.6.6. Fluografía con Láser speckle (láser moteado).....	38
2.6.7. Angiografía oftalmoscópica con láser escáner.....	38
2.6.8. Oximetría retiniana.....	39
2.6.9. Ecografía Doppler Color.....	40
<b>2.7. ECOGRAFÍA ULTRASÓNICA.....</b>	<b>44</b>
2.7.1. BASES FÍSICAS.....	44
2.7.1.1. Principios de la ecografía.....	44
2.7.1.2. Ultrasonografía diagnóstica.....	45
2.7.2. EFECTO DOPPLER.....	45
2.7.2.1. Ecuación doppler.....	47
2.7.3. ESCANER DUPLEX.....	49
<b>2.8. ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR EN OFTALMOLOGÍA.....</b>	<b>49</b>
<b>2.9. ANÁLISIS ECOGRÁFICO DE LAS ARTERIAS CENTRAL DE LA RETINA Y OFTÁLMICA.....</b>	<b>50</b>
<b>2.10. UTILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER PARA EL ESTUDIO HEMODINÁMICO RETROBULBAR.....</b>	<b>51</b>
<b>2.11. ACCIÓN DE FÁRMACOS HIPOTENSORES OCULARES SOBRE EL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR.....</b>	<b>53</b>
2.11.1. BETA-BLOQUEANTES.....	53
2.11.2. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA.....	56
2.11.3. ALFA2-AGONISTAS.....	57
2.11.4. ANÁLOGOS DE LA PROSTAGLANDINAS.....	59
2.11.5. COMBINACIONES FIJAS.....	60
2.11.5.1. Combinación fija Timolol-Dorzolamida.....	60
2.11.5.2. Combinación fija Timolol-Latanoprost.....	60
2.11.5.3. Combinaciones fijas Timolol-Travoprost Timolol-Brimonidina Timolol-Bimatoprost, Timolol-Brinzolamida.....	60
<b>2.12. PAQUIMETRÍA, HIPERTENSIÓN OCULAR Y FLUJO.....</b>	<b>62</b>

---

<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>66</b>
<b>4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES.....</b>	<b>67</b>
4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	67
4.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	68
<b>4.2. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO.....</b>	<b>68</b>
<b>4.3. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....</b>	<b>69</b>
4.3.1. Tratamiento A.....	69
4.3.2. Tratamiento B.....	69
<b>4.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>69</b>
4.4.1. Consentimiento informado.....	70
4.4.2. Historias clínicas y exploraciones realizadas.....	75
4.4.3. Seguimiento.....	76
<b>4.5. ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR.....</b>	<b>76</b>
<b>4.6. MÉTODO ESTADÍSTICO.....</b>	<b>80</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>82</b>
<b>5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO TOTAL DE PACIENTES         CON HTO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....</b>	<b>83</b>
<b>5.2. DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO TRATAMIENTO Y EL GRUPO         PLACEBO EN EL MOMENTO BASAL.....</b>	<b>85</b>
<b>5.3. REPRODUCIBILIDAD INTRA OBSERVADOR DE LOS PARÁMETROS         HEMODINÁMICOS RETROBULBARES OBTENIDOS MEDIANTE         ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR.....</b>	<b>86</b>
<b>5.4. MEDIAS DE LAS VELOCIDADES E ÍNDICES DE RESISTENCIA         BASALES DE LA ACR Y DE LA AO EN LA POBLACIÓN TOTAL DE         ESTUDIO.....</b>	<b>89</b>

<b>5.5. DIFERENCIA DE LAS VELOCIDADES E ÍNDICES DE RESISTENCIA BASALES ENTRE AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.....</b>	<b>90</b>
<b>5.6. EFECTO SOBRE LAS MEDIDAS DE FLUJO SANGUÍNEO OCULAR, DE LA COMBINACIÓN FIJA BRIMONIDINA 0,2%- TIMOLOL 0,5% EN EL GRUPO TRATAMIENTO, Y DEL CLORURO SÓDICO AL 0,9% EN EL GRUPO PLACEBO EN EL TERCER MES.....</b>	<b>91</b>
<b>5.7. EFECTO DE LA COMBINACIÓN FIJA BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5% EN EL GRUPO TRATAMIENTO, VS EL EFECTO DEL CLORURO SÓDICO AL 0,9% EN EL GRUPO PLACEBO EN RELACIÓN CON:</b>	
5.7.1. LA PRESIÓN INTRAOCULAR, LA TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA Y LA FRECUENCIA CARDIACA.....	93
5.7.2. LA MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA, LA PAQUIMETRÍA Y EL GROSOR LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.....	94
<b>5.8. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES Y EL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR BASAL EN LA POBLACIÓN TOTAL DE ESTUDIO.....</b>	<b>95</b>
<b>5.9. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y EL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR AL TERCER MES, EN LOS 15 PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES TRATADOS CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5%.....</b>	<b>99</b>
<b>5.10. CORRELACIÓN ENTRE LA VARIACIÓN DEL IR DE LA ACR Y EL DESCENSO DE LA PIO TRAS TRATAMIENTO CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5%.....</b>	<b>101</b>
<b>5.11. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA TAD, LA TAS, LA FC, LA CFNR Y EL GCC, Y EL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR, AL TERCER</b>	

<b>MES DE TRATAMIENTO CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5% EN LOS 15 PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES.....</b>	<b>102</b>
<b>5.12. TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO TÓPICO.....</b>	<b>103</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>104</b>
<b>6.1. DATOS POBLACIONALES DE LOS PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....</b>	<b>107</b>
<b>6.2. DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO TRATAMIENTO Y EL GRUPO PLACEBO EN EL MOMENTO BASAL.....</b>	<b>107</b>
<b>6.3. REPRODUCIBILIDAD INTRAOBSERVADOR DE LOS PARÁMETRO RETROBULBARES OBTENIDOS MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR.....</b>	<b>107</b>
<b>6.4. ANÁLISIS DE LAS VELOCIDADES Y DE LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA DE LA ARTETRIA CENTRAL DE LA RETINA Y DE LA ARTERIA OFTÁLMICA MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR EN LOS 30 PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES.....</b>	<b>111</b>
<b>6.5. EFECTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5% DURANTE TRES MESES SOBRE EL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR.....</b>	<b>114</b>
<b>6.6. INFLUENCIA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN EL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR.....</b>	<b>117</b>
<b>6.7. EFECTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5% DURANTE TRES MESES SOBRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR, TENSIÓN ARTERIAL, FRECUENCIA CARDIACA,</b>	

<b>CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS, AGUDEZA VISUAL Y GROSOR CORNEAL CENTRAL</b>	
6.7.1 PRESIÓN INTRAOCULAR.....	119
6.7.2 CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.....	120
6.7.3 TENSIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA.....	121
6.7.4 GROSOR CORNEAL CENTRAL Y AGUDEZA VISUAL.....	123
<b>6.8. TOLERABILIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LA INSTILACIÓN TÓPICA DE BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5% TRAS TRES MESES DE TRATAMIENTO.....</b>	<b>124</b>
<b>6.9. CORRELACION ENTRE VARIABLES DEL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR Y LA PRESIÓN INTRAOCULAR, LA EDAD, LA TENSIÓN ARTERIAL, LA PAQUIMETRÍA, LA AGUDEZA VISUAL, LA DESVIACIÓN MEDIA Y LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS</b>	
6.9.1 CORRELACIÓN ENTRE FLUJO Y PRESIÓN INTRAOCULAR.....	125
6.9.2 CORRELACIÓN ENTRE FLUJO Y TENSIÓN ARTERIAL.....	127
6.9.3 CORRELACIÓN ENTRE FLUJO Y EDAD.....	129
6.9.4 CORRELACIÓN FLUJO Y PAQUIMETRÍA.....	131
6.9.5 FLUJO Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS.....	134
6.9.6 FLUJO Y AGUDEZA VISUAL-DESVIACIÓN MEDIA.....	135
<b>6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>136</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>138</b>
<b>8. RESUMEN EN INGLÉS.....</b>	<b>141</b>
<b>9. ABREVIATURAS.....</b>	<b>146</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>148</b>

**ÍNDICE DE TABLAS**

- Tabla 1.** Técnicas de medición del flujo sanguíneo ocular.
- Tabla 2.** Valores de VSM, VDF e IR en voluntarios sanos.
- Tabla 3.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de los B-Bloqueantes sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.
- Tabla 4.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de la dorzolamida sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.
- Tabla 5.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de la brimonidina y apraclonidina sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.
- Tabla 6.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de los análogos de las prostaglandinas sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.
- Tabla 7.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de las combinaciones fijas sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.
- Tabla 8.** Valoración de la concordancia según los valores del Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI).
- Tabla 9.** Descriptiva de los datos basales de la población total de estudio.
- Tabla 10.** Diferencias basales entre ambos brazos de estudio.
- Tabla 11.** Secuencia de pacientes estudiados mediante ecografía doppler color
- Tabla 12.** Reproducibilidad intraobservador de las medidas obtenidas en la AO, ACR y ACPC.
- Tabla 13.** Valores basales de los parámetros hemodinámicos retrobulbares, obtenidos mediante EDC, de la población total de estudio.
- Tabla 14.** Diferencias de las medias basales entre ambos grupos de estudio en las medidas del flujo ocular.
- Tabla 15.** Velocidad sistólica máxima, velocidad diastólica final, índice de resistencia de las arterias central de la retina y oftálmica tras 3 meses de tratamiento con Brimonidina-timolol versus Placebo. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).
- Tabla 16.** Presión intraocular, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y frecuencia cardiaca, en el momento basal y tras 3 meses de tratamiento con la combinación fija Brimonidina 0,2% - Timolol 0,5% vs. Placebo.

- Tabla 17.** Mejor agudeza visual corregida, grosor corneal central y grosor de capa de fibras nerviosas de la retina en el momento basal y tras 3 meses de tratamiento con Brimonidina 0,2% - Timolol 0,5% vs. Placebo. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).
- Tabla 18.** Correlación entre el valor basal de los parámetros hemodinámicos retrobulbares y las características basales de los pacientes del estudio. Los valores corresponden con el coeficiente de correlación de Spearman.
- Tabla 19.** Parámetros hemodinámicos retrobulbares de la ACR y AO y PIO basal en los dos grupos de pacientes divididos en función de su grosor corneal central. Los valores se expresan como la media (desviación estándar).
- Tabla 20.** Correlación entre el flujo sanguíneo ocular y la presión intraocular en los 15 pacientes hipertensos oculares tratados con Brimonidina-timolol.
- Tabla 21.** Correlación entre la variación del IR de la ACR y el descenso de la PIO tras tratamiento con Brimonidina 0,2%-timolol 0,5%.
- Tabla 22.** Estudio de correlación de la TAS, la TAD, la FC, la CFNR, el GCC y la DM, y el flujo sanguíneo ocular, al tercer mes de tratamiento con Brimonidina-timolol en los 15 pacientes con HTO.
- Tabla 23.** Efectos adversos descritos por los pacientes tratados con Brimonidina 0,2% - Timolol 0,5% y placebo durante 3 meses.
- Tabla 24.** Hallazgos hemodinámicos retrobulbares en pacientes sanos, hipertensos oculares y con glaucoma, contrastados con los obtenidos en nuestro estudio. Los valores se proporcionan como la media (desviación estándar).
- Tabla 25.** Reducción porcentual de PIO tras tratamiento con Brimonidina-timolol durante 3 meses.
- Tabla 26.** Correlaciones descritas en las publicaciones existentes, entre los parámetros de flujo sanguíneo ocular y la tensión arterial y frecuencia cardiaca.
- Tabla 27.** Correlaciones entre parámetros del FSO y la edad descritas en las publicaciones existentes.

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Ejemplo de onda velocimétrica de la arteria oftálmica obtenida mediante ecografía doppler color.
- Figura 2.** Exploración duplex de la arteria oftálmica.
- Figura 3.** Morfología de la onda velocimétrica.
- Figura 4.** Representación Doppler de la AO.
- Figura 5.** Representación Doppler de la ACR.
- Figura 6.** Ecógrafo Toshiba Aplio SSA-770A (Toshiba Medical Systems, Zoetermeer, Holanda).
- Figura 7.** Registro de la onda velocimétrica de una arteria ciliar posterior corta.
- Figura 8.** Registro de la onda velocimétrica de la arteria oftálmica. Se observa un pico sistólico máximo marcado, una incisura dicrota y una declinación suave del flujo diastólico.
- Figura 9.** Registro de la onda velocimétrica de la arteria central de la retina.
- Figura 10.** Imágenes de la ACR con ecografía doppler color antes y después del tratamiento con Brimonidina-timolol.
- Figura 11.** Representación gráfica de la correlación existente entre la edad en años y el índice de resistencia de la arteria central de la retina en el momento basal.
- Figura 12.** Representación gráfica de la correlación existente entre la edad en años y la velocidad diastólica final de la arteria central de la retina en el momento basal.
- Figura 13.** Representación gráfica de la correlación existente entre la presión intraocular y la velocidad diastólica final de la arteria central de la retina en el momento basal.
- Figura 14.** Representación gráfica de la correlación existente entre la paquimetría en micras y la velocidad diastólica final de la arteria oftálmica en el momento basal.
- Figura 15.** Representación gráfica de la correlación existente entre la presión intraocular en mmHg y la velocidad diastólica final de la ACR tras tres meses de tratamiento con Brimonidina-timolol.
- Figura 16.** Representación gráfica de la correlación existente entre la presión intraocular en mmHg y el índice de resistencia de la ACR tras tres meses de tratamiento con Brimonidina-timolol.

# ***JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS***

## 1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

### 1.1. JUSTIFICACIÓN

En el momento actual, el aumento de la presión intraocular (PIO) constituye el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo y progresión del glaucoma<sup>1,2</sup>. Por ello, durante años la investigación se ha centrado en la obtención de fármacos hipotensores con mínimos efectos secundarios locales y sistémicos. Sin embargo, estudios recientes indican que la inestabilidad en la perfusión del nervio óptico (NO) y la reducción del flujo sanguíneo ocular (FSO) como tal<sup>3-5</sup> podrían contribuir en gran medida al desarrollo y/o progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG).

Existen fundamentalmente dos teorías que pretenden explicar la etiopatogenia del glaucoma: la mecánica y la vascular. Ambas teorías, mecánica (daño por aumento de PIO) y vascular (autorregulación vascular alterada) no se excluyen, sino que se complementan, de tal forma que la disregulación vascular sistémica aumentaría la susceptibilidad del NO a la PIO elevada con el consiguiente daño celular.

Considerando este hecho, parece razonable que los nuevos tratamientos vayan encaminados a conseguir reducciones de PIO en un contexto de mejora del FSO.

En base a estos hallazgos, en los últimos años se ha generado un interés creciente por los estudios hemodinámicos a nivel retrobulbar<sup>6-9</sup>. Estos trabajos pretenden poner de manifiesto dicha disregulación vascular y mostrar la capacidad neuroprotectora y de mejora del flujo del NO que podrían presentar algunos fármacos antiglaucomatosos, que hasta el momento habían tenido como única diana la PIO.

En Europa, se calcula que aproximadamente el 5% de la población mayor de 50 años presentan hipertensión ocular<sup>10</sup> (HTO) y de ellos, en torno a un 10 % desarrollarán glaucoma a lo largo de sus vidas. La edad avanzada, la PIO elevada, un espesor corneal central disminuido, una excavación vertical aumentada y una desviación estándar patrón elevada en el campo visual, han sido identificados por el OHTS como factores asociados a un aumento del riesgo significativo para desarrollar glaucoma<sup>11</sup>.

Aunque existen indicios de que los parámetros hemodinámicos retrobulbares están afectados en estos pacientes en comparación con sujetos normales<sup>12,13</sup>, no existe evidencia científica que confirme que la mejora del FSO disminuiría el riesgo de conversión a glaucoma. No obstante, y dado que el riesgo de conversión a glaucoma en el OHTS fue muy variable según los distintos subgrupos<sup>11</sup>, sería lógico tratar a los

pacientes hipertensos oculares con un enfoque también global, disminuyendo sus presiones intraoculares y mejorando su perfusión ocular.

Por otro lado, el aumento de la utilización de las combinaciones fijas en el manejo de los pacientes con glaucoma e hipertensión ocular, nos obliga a investigar la influencia de éstas sobre el FSO.

La combinación fija Brimonidina 0,2%- Timolol 0,5% (Combigan®) es un fármaco ampliamente extendido en la práctica clínica habitual con un potente efecto hipotensor<sup>14-18</sup>. Sin embargo, este beneficio hipotensor podría quedar menoscabado si se objetivase un efecto negativo sobre la circulación retrobulbar; Ahora bien, si estos fármacos en combinación fija fuesen capaces de mejorar el FSO, el efecto tendría un valor añadido a su capacidad hipotensora.

Con nuestro ensayo clínico sobre pacientes hipertensos oculares estudiados mediante ecografía doppler color (EDC), pretendemos por un lado, aportar información sobre el flujo sanguíneo retrobulbar y analizar la reproducibilidad de las medidas en estos pacientes que no han sido descritas con anterioridad; y por otro lado, ver la respuesta del FSO al tratamiento con la combinación fija Brimonidina 0,2%- Timolol 0,5%.

## **1.2. HIPOTÉISIS**

La ecografía doppler color permite obtener imágenes de los vasos retrobulbares, y estudiarlos hemodinámicamente en tiempo real de forma reproducible. El tratamiento con la asociación fija brimonidina (0,2mg/ml) y maleato de timolol (5mg/ml) en pacientes hipertensos oculares produce una mejoría del flujo sanguíneo ocular registrado mediante EDC, resultado del descenso de la PIO y/o de las propiedades vasodilatadores del timolol y/o de la brimonidina.

# ***INTRODUCCIÓN***

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. GENERALIDADES

La NOG se considera el resultado de un proceso lesivo de origen multifactorial. Hasta el momento, la PIO elevada ha constituido el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo y progresión<sup>1,2</sup> del glaucoma. Numerosos estudios clínicos han puesto de manifiesto como el control de este factor de riesgo reduce la probabilidad de desarrollar glaucoma<sup>11,19,20</sup>. Así pues, en el *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS)<sup>11</sup> tras 5 años de seguimiento, se observó como la probabilidad acumulada para desarrollar glaucoma se redujo de 9,5% en pacientes no tratados a un 4,4% para pacientes que recibieron tratamiento. No menos relevantes fueron los resultados obtenidos en el *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* (CNTGS)<sup>19</sup> y el *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT)<sup>20</sup> donde se constató una disminución de la progresión del glaucoma con tratamiento hipotensor del 27% al 12% y del 62% al 45% respectivamente. Sin embargo, no todos los pacientes tratados permanecieron estables y no todos los no tratados sufrieron progresión<sup>19,20</sup>.

La razón por la cual algunos pacientes con presiones intraoculares elevadas desarrollan glaucoma mientras que otros permanecen estables de forma indefinida, está hoy en día por aclarar.

Aunque en la actualidad la PIO sigue constituyendo un claro factor de riesgo para el desarrollo de la NOG, existen datos que nos orientan a pensar que otros factores, como la insuficiencia vascular y la deficiente autorregulación de la circulación retrobulbar, juegan un papel importante en el desarrollo y progresión del glaucoma<sup>21,22</sup>.

En esta línea, Nicolela et al<sup>21</sup> sugirieron que los factores vasculares podrían estar relacionados con el daño glaucomatoso al encontrar una menor velocidad sanguínea en la ACR en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) que en hipertensos oculares, de tal forma que velocidades sanguíneas más altas en hipertensos oculares podrían indicar una mejor capacidad de autorregulación que les protegería frente al daño glaucomatoso. Por otro lado Kerr et al<sup>23</sup> compararon el flujo sanguíneo ocular pulsátil (FSOP) entre pacientes con HTO y pacientes con GPAA y observaron que los pacientes con HTO con PIO mayor de 25 mmHg y los pacientes con GPAA, presentaban un FSOP significativamente más bajo que los pacientes con HTO y PIO menores de 25 mmHg. Estos autores, encontraron una correlación inversa entre el FSOP

y la PIO, sugiriendo que la PIO es un factor determinante del FSOP en el GPAA e HTO. En otro estudio, Hafez et al <sup>9</sup> encontraron un flujo sanguíneo significativamente menor en el anillo neuroretiniano de la CNO en pacientes con GPAA en comparación con individuos con HTO y normales.

En la última década, la búsqueda de factores oculares y sistémicos implicados en el desarrollo y progresión del glaucoma <sup>3-5</sup> ha llevado a la realización de numerosos ensayos clínicos. Se ha relacionado la incidencia del glaucoma con enfermedades de pequeño vaso como la migraña, diabetes e hipertensión <sup>24,25</sup> y se ha asociado el glaucoma con eventos circulatorios específicos tales como la hipotensión arterial o el vasoespasma <sup>26,27</sup>.

Estos hallazgos han generado en los últimos años, un interés creciente por estudios hemodinámicos en tejidos oculares <sup>6-9</sup>. Dichos estudios pretenden por un lado, demostrar la existencia de una disregulación vascular a nivel de la cabeza del nervio óptico, responsable de la patogénesis y progresión del glaucoma, y por otro lado, demostrar una posible capacidad de mejora del flujo sanguíneo retrobulbar de fármacos antiglaucomatosos que hasta el momento sólo se evaluaban por su capacidad hipotensora ocular.

## **2.1.1. GLAUCOMA**

### **2.1.1.1. Definición**

La NOG representa un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por un daño estructural del NO (excavación de la papila óptica y adelgazamiento del anillo neuroretiniano) y una muerte lenta y progresiva de células ganglionares retinianas (CGRs). La PIO elevada, la edad avanzada, los antecedentes familiares, la raza negra y la miopía son factores de riesgo claramente definidos hoy en día <sup>28-31</sup>.

Históricamente la PIO fue incluida en la definición de la enfermedad siendo clasificados los subtipos de glaucoma en función de la misma, (PIO elevada o no, resistencia o no al drenaje del humor acuoso) y de la existencia de causas identificables que generasen un aumento de la PIO (pseudoexfoliación, dispersión pigmentaria etc.)

En la actualidad, hay evidencias científicas suficientes para afirmar que el glaucoma es una neuropatía óptica PIO-sensible con un único tratamiento que ha

demostrado reducir la progresión de la enfermedad: el tratamiento hipotensor ocular<sup>11,19,32,33</sup>.

### **2.1.1.2. Epidemiología**

El glaucoma constituye la segunda causa de ceguera en todo el mundo (5,2 -6,7 millones de personas ciegas por glaucoma)<sup>34,35</sup>. La incidencia de GPAA se ha estimado en 2,4 millones de personas por año. Su prevalencia es variable. La raza caucásica en mayores de 40 años presenta una prevalencia del 1,1- 2 %. La raza negra triplica este valor, y los mayores de 70 años tienen una prevalencia 6 veces mayor<sup>36</sup>.

### **2.1.1.3. Clínica**

El GPAA es una enfermedad asintomática hasta fases tardías de su evolución. El paciente comienza detectando una disminución de la visión periférica y finalmente de la visión central. El signo principal del GPAA es la atrofia glaucomatosa del NO asociada a la reducción concéntrica del campo visual.

### **2.1.1.4. Tratamiento**

Durante décadas, la medicación antiglaucomatosa ha tenido como única diana la PIO intentando conseguir una disminución significativa de la misma por varios mecanismos (aumento del drenaje y/o disminución de la producción del humor acuoso).

A pesar de esto, los nuevos factores de riesgo asociados a la aparición y progresión del glaucoma, y la influencia de los hipotensores oculares tópicos sobre el flujo sanguíneo del NO, han abierto nuevas vías de investigación que podrían permitir en un futuro próximo afrontar el tratamiento del glaucoma de forma global.

## **2.1.2. HIPERTENSIÓN OCULAR: Definición, prevalencia y factores de riesgo.**

Hablamos de hipertensión ocular cuando la PIO > 21 mmHg sin neuropatía óptica glaucomatosa (ausencia de daño estructural) ni alteración del campo visual convencional.

Hasta el 10% de los sujetos mayores de 40 años en EEUU presentan una PIO >21 mmHg<sup>37</sup>, y en Europa se calcula que aproximadamente el 5% de la población mayor de 50 años presentan HTO<sup>10,38</sup>.

Durante décadas los oftalmólogos nos hemos preguntado cuando tratar a los pacientes hipertensos oculares. Los resultados del OHTS establecieron que la reducción de PIO con medicación disminuía el riesgo de conversión a glaucoma en pacientes con HTO <sup>11,39</sup>. A pesar de que la mayoría de pacientes no desarrollaron glaucoma durante el periodo de seguimiento, incluso cuando no fueron tratados, un análisis estratificado de los factores de riesgo demostró que el riesgo de conversión a glaucoma era muy variable según los distintos subgrupos, siendo de hasta el 36% para algunos pacientes seleccionados. Factores de riesgo como *la edad avanzada, la PIO elevada, un espesor corneal central bajo, una excavación vertical aumentada y una mayor desviación estándar patrón en el campo visual*, fueron identificados por el OHTS como factores asociados a un aumento significativo del riesgo para desarrollar glaucoma <sup>11</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de la prolongación del OHTS a 13 años<sup>38</sup>. En esta segunda fase del estudio, se evaluó si el hecho de retrasar la instauración del tratamiento hipotensor 7,5 años influía o no en la evolución de la enfermedad. El porcentaje acumulado de pacientes que desarrollaron glaucoma fue del 22% en el grupo con tratamiento demorado, y del 16% en el grupo con tratamiento inicial. Asimismo, el grupo de tratamiento demorado desarrolló glaucoma antes (6 años) respecto al de tratamiento inicial (8,7 años).

Por otro lado, en el OHTS-2<sup>38</sup> se estratificó el riesgo de conversión a glaucoma y se dividió a los pacientes en 3 grupos de riesgo. Tras analizar los resultados obtenidos, parecería razonable agrupar a los pacientes hipertensos oculares en al menos 3 niveles de riesgo de conversión a glaucoma: alto, medio y bajo, en función de los valores de los principales factores de riesgo basales (PIO, edad, paquimetría, excavación papilar vertical y DSM). De tal forma que, en los pacientes de riesgo bajo, la estrategia más eficiente sería la observación periódica del paciente sin tratamiento y la reevaluación de cambios en los valores basales; mientras que los pacientes de riesgo alto podrían iniciar tratamiento médico desde el comienzo, teniendo en cuenta la esperanza de vida, los efectos secundarios del tratamiento y la calidad de vida del paciente.

Hoy por hoy, la mayoría de los autores comparten la idea de que sujetos HTO sin otros factores de riesgo deberían ser sometidos a control y sólo valorar tratamiento teniendo en cuenta la expectativa de vida del paciente y su estado general asociado al número de factores de riesgo <sup>30,40-43</sup>.

## 2.2. EVALUACIÓN DE LA VASCULARIZACIÓN RETROBULBAR

### 2.2.1. ANATOMÍA DEL NO

El II par craneal, mal llamado NO, pues es en realidad un fascículo por su origen (SNC), por su contenido rico en sistema glial, y por sus envolturas (piamadre, aracnoides y duramadre). Tiene una longitud total de 35-55 mm, y un diámetro entre 3 y 7 mm. Está envuelto por las tres meninges y en su trayecto se distinguen cuatro porciones:

**1. Porción intraocular:** los axones de todas las CGs convergen en el disco óptico de 1'5 mm de diámetro y se angulan 90°, y atravesando la lámina cribosa abandonan el globo ocular para formar el NO. Las fibras nerviosas que proceden de las CGs de la fovea ocupan el interior del NO, las fibras temporales se arquean por encima y por debajo de éstas pero no cruzan el rafe horizontal, las fibras nasales siguen un curso radial y recto. Las ramas más importantes de la arteria y vena central de la retina se localizan en la capa de fibras nerviosas.

**2. Porción intraorbitaria:** tiene forma de S itálica para permitir los movimientos del globo ocular. En su inicio se encuentra rodeado por los vasos y nervios ciliares posteriores. Más atrás por su porción inferomedial tiene lugar la entrada de la arteria y vena centrales de la retina.

**3. Porción canalicular:** el NO entra en el canal óptico a través del agujero óptico acompañado de la arteria oftálmica (AO).

**4. Porción intracraneal:** en su entrada a la cavidad craneal, el NO sigue un trayecto hacia atrás y hacia dentro, hasta llegar al quiasma. Establece relaciones con la arteria cerebral anterior, el fascículo olfativo y lóbulo frontal por arriba, con la arteria carótida interna por fuera, con el seno esfenoidal y las celdas etmoidales por abajo y con la AO en su porción ínferoexterna. Además de estar integrado por los axones de las CGs, el NO contiene fibras pupilares aferentes procedentes de la retina que se dirigen hacia la región pretecal del mesencéfalo, de fibras eferentes del sistema extrastrado que se dirigen de la corteza occipital hacia la retina, de fibras fotostáticas que se dirigen de la retina hacia colículo superior y de fibras vegetativas de conexión entre retina e hipotálamo <sup>44</sup>.

### 2.2.2. VASCULARIZACIÓN DEL NO

El riego sanguíneo de la cabeza del NO es complejo y existe gran variabilidad interindividual. La irrigación principal procede de la AO, que se origina de la arteria carótida interna. Atraviesa el NO y se ramifica de forma variable. En la nutrición del segmento posterior toman parte dos sistemas vasculares independientes: los vasos retinianos y los ciliares. La arteria central de la retina (ACR) penetra en el NO aproximadamente 10 mm por detrás del globo. En la papila, se ramifica en 4 vasos importantes que forman la red vascular de las capas internas de la retina e irrigan a la parte superficial de la capa de fibras nerviosas de la cabeza del NO. Dos arterias ciliares posteriores se obtienen de la AO. Cada una se divide en 10-20 ramas que penetran en la esclerótica, en el polo posterior, para formar los vasos capilares de la coroides, una red muy densa de una sola capa. Las ramas de las arterias ciliares posteriores cortas (ACPC), nutren la parte prelaminar del disco óptico y la lámina cribosa. Los vasos retinianos tienen uniones herméticas y no están fenestrados. Los vasos de la coroides están fenestrados. El NO tiene uniones herméticas y vasos capilares no fenestrados<sup>44,45</sup>.

### 2.2.3. VASCULARIZACIÓN DE LA CABEZA DEL NO

Capa superficial de fibras nerviosas: Su irrigación proviene de ramificaciones de la ACR a través de ramificaciones recurrentes en la retina peripapilar. Los capilares de la capa de fibras nerviosas forman un continuo con los capilares retinianos.

Región prelaminar del NO: irrigado por la coroides peripapilar y las arteriolas que se ramifican de las ACPC.

Región laminar del NO: recibe su riego sanguíneo de ramificaciones de las ACPC. Estos vasos pueden formar una arcada anastomótica de arterias en el tejido de la esclerótica peripapilar llamada Círculo de Zinn-Haller, a partir de cuyos vasos penetran en el NO.

Región retrolaminar del NO: provienen de las ramificaciones centrípetas procedentes de las ACPC. Este sistema periférico centrípeto puede ser reforzado, en un 75 % de los casos, por un sistema axial centrífugo procedente de ramas recurrentes de la ACR.

Es característico de la irrigación de la cabeza del NO su carácter sectorial, en concordancia con la distribución segmentaria de la circulación de las ACPC<sup>45</sup>.

## **2.3. TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS DE LA NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA**

En esencia, todavía se desconoce la naturaleza y causa exacta de la pérdida de CGRs en el glaucoma. No obstante, han aparecido múltiples hipótesis donde intervienen mediadores histoquímicos que juegan un papel importante en numerosos procesos celulares y tisulares <sup>46-60</sup>.

Estudios recientes postulan, que la inestabilidad en la perfusión del NO puede contribuir al desarrollo de la NOG. La causa principal de dicha inestabilidad sería la alteración de la autorregulación en el contexto de una disregulación vascular sistémica<sup>5</sup>.

### **2.3.1. TEORÍA MECÁNICA**

El factor mecánico sostiene, que el daño principal de los axones que atraviesan la lámina cribosa del NO, es debido a una deflexión mecánica en forma de estrangulamiento parcial, que se produce como consecuencia del abombamiento posterior de la lámina cribosa al aumentar la PIO. Los poros de la lámina cribosa ofrecen resistencia a las fibras que pasan por su interior, y los delicados haces de fibras nerviosas se comprimen justamente en su flexión al pasar por la lámina, dificultando así el flujo axoplásmico. El bloqueo de este flujo impide que las neurotrofinas y otras proteínas alcancen el cuerpo celular, y se active el proceso de apoptosis <sup>48,58,61-65</sup>.

### **2.3.2. TEORÍA VASCULAR**

La teoría vascular considera que existen factores que comprometen la perfusión sanguínea de la cabeza del NO causando daño isquémico y la consiguiente activación de la muerte celular programada.

El flujo sanguíneo de la cabeza del NO depende de los siguientes factores:

1. *Resistencia al flujo*: puede ser causado por variaciones anatómicas, vasculitis o arteriosclerosis, o ser debido a una disregulación funcional del diámetro vascular.
2. *Presión sanguínea*.
3. *Presión intraocular*.
4. *Viscosidad de la sangre*.

El FSO se define mediante la siguiente fórmula:

$$\text{FSO} = \text{Presión de Perfusión Ocular/Resistencia}$$

1. *La Presión de Perfusión Ocular* es la diferencia entre la presión arterial y venosa; en el ojo se asume que la presión venosa es prácticamente igual a la PIO.
  - a. La presión arterial se representa como 2/3 de la Presión Arterial Media (PAM), siendo ésta:  $\text{PAM} = \text{P Diastólica} + 1/3 (\text{P Sistólica} - \text{P Diastólica})$ .
  
2. *La Resistencia (R)* se define de la siguiente manera:

$$R = \frac{8nl}{\pi r^4}$$

n: viscosidad del fluido

l: longitud del vaso

$\pi$ : 3,141592

r: radio del vaso

Por tanto, el FSO quedaría representado según la fórmula:

$$\text{FSO} = (2/3 \text{ PAM} - \text{PIO})/R$$

Consecuentemente, una gran reducción en la PIO alteraría de forma significativa la PPO si la presión sanguínea permaneciera inalterada.

Se ha encontrado que las velocidades del flujo sanguíneo en la ACR y las ACPC son dependientes de la PIO y de la PPO<sup>66-68</sup>. Cualquier descenso de la PIO podría causar un incremento de la presión de perfusión y posiblemente mayores velocidades del flujo sanguíneo, siempre que la presión arterial sistémica se mantuviese estable.

Según la teoría vascular, **la PIO elevada** compromete la perfusión de la cabeza del NO causando daño isquémico y la consiguiente activación de la apoptosis. Una fase de isquemia seguida de restauración del suplemento sanguíneo normal, (ejemplo: hipoperfusión nocturna o postural) podría causar daño de reperfusión de las CGRs con producción de radicales libres. Por tanto, la hipotensión sistémica supondría un claro factor de riesgo para la NOG<sup>26</sup>. En esta línea, ha sido demostrado que pacientes con reacciones ortostáticas tienen una mayor probabilidad de desarrollar NOG. Además, la

presión sanguínea es significativamente más baja en pacientes con GTN y glaucoma de tensión alta (GTA) que progresan, a pesar de la normalización de la PIO<sup>27</sup>.

**La hipotensión sistémica**, por tanto, incrementa el riesgo de NOG, bien aisladamente bien incrementando la sensibilidad al aumento de la PIO; sin embargo no todos los pacientes con baja presión sanguínea desarrollan NOG.

Bajo condiciones fisiológicas una baja presión de perfusión debería ser compensada mediante una baja resistencia al flujo (autorregulación). Este mecanismo parece estar alterado en algunos sujetos. Ha sido demostrado que pacientes con síndrome vasoespástico tienen alterada la regulación del flujo sanguíneo en su ACR medido mediante eco-doppler color<sup>69</sup>. Un comportamiento muy similar ha sido observado en pacientes con progresión a pesar de una PIO normalizada, indicando que el daño puede ocurrir si la baja presión de perfusión se combina con una autorregulación anormal o insuficiente<sup>70</sup>.

**La resistencia vascular** puede estar incrementada por defecto de autorregulación, disfunción autonómica o disfunción endotelial. La causa de la disregulación vascular es en parte desconocida. Se considera que intervienen una disfunción parcial del sistema nervioso autónomo por un lado, y una alteración de la capa endotelial vascular por otro, con tendencia a tener los niveles plasmáticos de endotelina-1 elevados<sup>69,71</sup>. Defectos de autorregulación o disregulación vascular o una circulación vasoespástica han sido encontrados más frecuentemente en pacientes con glaucoma<sup>71</sup>. El vasoespasmo producido intermitentemente por el frío, estrés y hábito de fumar puede interferir con la autorregulación de la retina y circulación del NO<sup>72,73</sup>. En el GPAA se ha descrito un incremento de los niveles de las endotelinas y una disminución de los niveles de óxido nítrico, que conducen a la vasoconstricción<sup>5</sup>. Se postuló que el síndrome vasoespástico podía ser considerado también un factor de riesgo para el desarrollo de NOG, especialmente en pacientes con GTN<sup>71</sup>. El vasoespasmo parece estar asociado también a la progresión glaucomatosa<sup>70</sup>.

El único estudio al respecto en pacientes *hipertensos oculares*, pone de manifiesto una respuesta vasodilatadora retrobulbar normal a la hipercapnia en contraste con pacientes glaucomatosos que presentan una insuficiente vasodilatación<sup>74</sup>. Los autores lo atribuyen a un vasoespasmo basal de las arterias central de la retina y oftálmicas de los pacientes con glaucoma.

En resumen, la disregulación vascular puede ser considerada como un factor de riesgo para desarrollar glaucoma independiente de la PIO, interfiriendo con la

autorregulación y haciendo al ojo más sensible a los incrementos de PIO y a los descensos de la presión arterial.

En definitiva, los factores vasculares desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la lesión glaucomatosa, bien por medio de la reducción del flujo sanguíneo en la cabeza del NO o por un fallo en la autorregulación. Investigaciones futuras proporcionarán más respuestas a cerca de la influencia de la insuficiencia vascular en el glaucoma y ofrecerán un enfoque más amplio sobre la utilidad de fármacos con efectos vasoactivos en el tratamiento para la neuropatía glaucomatosa.

### 2.3.3. NEUROPROTECCIÓN

La palabra “neuroprotección” hace referencia a la protección frente al daño de las CGRs y sus axones que se encuentran en riesgo de apoptosis. Un concepto relacionado con el de neuroprotección, y que a veces es referido como “vasoprotección”<sup>75</sup>, es la capacidad de fármacos para mejorar el flujo sanguíneo ocular a nivel del NO.

En los últimos años la investigación ha aportado datos relevantes sobre el mecanismo fisiopatológico de daño neuronal a nivel celular e histoquímico: la muerte celular axonal puede ser causada como resultado de aminoácidos excitatorios como el glutamato. Por lo que se ha hecho evidente que la protección de las CGRs podría ser una alternativa para prevenir la progresión del glaucoma. Una amplia gama de productos han sido postulados para prevenir la muerte de la CGR en el glaucoma<sup>76</sup>. Aunque la mayoría sólo han sido estudiadas en animales o modelos de cultivo tisular, algunas han sido usadas para otras enfermedades neurodegenerativas. Estos fármacos actuarían bien previniendo el inicio del programa de apoptosis, bien protegiendo a los axones y CGRs no dañadas con riesgo de apoptosis, o bien rescatando a los axones y CG marginalmente dañadas<sup>77</sup>.

Diferentes estudios han sugerido que un defecto en la autorregulación del flujo sanguíneo en algunos ojos glaucomatosos puede ser el resultado de niveles de endotelina-1 más elevados que lo normal<sup>71,78,79</sup>. La endotelina-1 es un potente estimulador de la contracción del músculo liso, capaz de producir vasoconstricción cuando es aplicada a los vasos sanguíneos. Según algunos estudios clínicos el betaxolol induce vasodilatación en los vasos sanguíneos oculares, pero sus posibles efectos neuroprotectores han sido atribuidos a su efecto bloqueante de los canales de calcio más que a su función B-bloqueante<sup>80,81</sup>.

#### **2.3.4. SUMARIO**

El daño de las CGRs puede ocurrir a través de diferentes mecanismos incluyendo la deformación mecánica, la insuficiencia vascular, las mutaciones genéticas, las toxinas metabólicas, los procesos inmunes o autoinmunes y la degeneración secundaria. En cada paciente estos mecanismos pueden jugar un papel en diferentes grados y combinaciones. Conociendo en profundidad los mecanismos involucrados podremos identificar mejor las distintas formas de proteger al NO.

#### **2.4. REGULACIÓN DE LA VASCULARIZACIÓN RETROBULBAR**

El flujo sanguíneo en la cabeza del NO, como se ha comentado anteriormente, depende de varios factores: de la presión sanguínea media de los vasos capilares, de la PIO, de la resistencia vascular de los vasos sanguíneos y de la eficacia de la autorregulación del flujo sanguíneo en la cabeza del NO. Esta autorregulación se logra por medio de la regulación del tono vascular de los vasos resistentes que dependen del estado contráctil de las células de un músculo liso y de los pericitos. Estos, a su vez, están regulados por los neurotransmisores, las hormonas en circulación, los factores metabólicos locales y miogénicos como el PO<sub>2</sub> y el PCO<sub>2</sub>, así como por los factores derivados del endotelio. Entre los moderadores emitidos por el endotelio se incluyen el óxido nítrico y la prostaciclina, ambos potentes vasodilatadores. La endotelina y la angiotensina son vasoconstrictores. Por medio de la secreción de estas sustancias vasoactivas, las células endoteliales pueden modular profundamente el tono vascular local. Una disfunción de los complejos sistemas reguladores locales podría derivar en una hipoperfusión, es decir, en un vasoespasmo.

*Los estudios en animales* sugieren que el flujo sanguíneo de la cabeza del NO presenta una respuesta autorreguladora en un intervalo de PIO. Novack et al <sup>82</sup> utilizaron una espectrofotometría para medir el metabolismo oxidante en la cabeza del NO de un gato. Hallaron que la autorregulación estaba presente si se variaba la PIO y la presión arterial media hasta que la PP descendiera por debajo de los 25-60 mmHg. Una presión arterial baja origina una pérdida de la autorregulación y una isquemia en la cabeza del NO.

## 2.5. FLUJO SANGUÍNEO OCULAR Y GLAUCOMA

En la actualidad, existen indicios que nos permiten relacionar la NOG con una posible deficiencia a nivel del FSO. Así pues, a nivel ocular se ha podido observar vasoconstricción local de vasos retinianos y aumento de la prevalencia de hemorragias en la CNO<sup>78</sup>. Se considera que en los pacientes con glaucoma, el tono vascular podría estar alterado por una respuesta categórica a los factores de relajación endógena y/o por una respuesta exagerada a la vasoconstricción. Sugiyama et al<sup>79</sup> han demostrado que los pacientes con GTN cuentan con unos niveles de endotelina-1 más elevados en plasma que aquellos pacientes con un GPAA. Además, se ha observado como los bloqueantes de los canales de calcio inhibiendo la vasoconstricción inducida por la endotelina-1, influirían en el tratamiento del glaucoma relacionado con el vasoespasma<sup>83</sup>. Hace 12 años, ya un grupo investigadores emitieron su primer informe acerca de un estudio realizado en varios centros para determinar el efecto de la reducción de la PIO en el GNT<sup>19,84</sup>. Hallaron que la reducción de la PIO en un 30% reduce la velocidad de progresión del campo visual en pacientes con GNT. Sin embargo, en algunos pacientes todavía se producía esta progresión a pesar de esta reducción pronunciada de la PIO. También objetivaron que un número significativo de pacientes inscritos en el estudio no mostraron progresión durante 5 años, incluso sin medicación.

Numerosos estudios clínicos han postulado que la microcirculación sufre una alteración en el glaucoma. La reducción de la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos extraoculares puede contribuir a que se produzca una lesión glaucomatosa<sup>85-88</sup>. Kaiser y Flammer<sup>85</sup> evaluaron los parámetros del flujo sanguíneo en pacientes con GPAA y GTN y demostraron que se producía una reducción en la velocidad sistólica máxima (VSM) y en la velocidad diastólica final (VDF) de la AO y de la ACR. O'Brien et al<sup>86</sup>, en la misma línea, establecieron una relación entre la disminución de la perfusión ocular y el daño glaucomatoso al observar en pacientes con glaucoma asimétrico, un incremento de la resistencia en la arteria carótida interna del ojo más severamente afectado. Por otro lado, Pillunat et al<sup>87</sup> pusieron de manifiesto una deficiente autorregulación en la cabeza del NO de pacientes con GPAA y con GTN. Según los autores de este estudio, dicha disregulación podría originar una mayor propensión a la isquemia a ese nivel. Varios estudios clínicos han establecido una relación entre el glaucoma y las condiciones vasculares sistémicas tales como la hipertensión, diabetes, migraña o enfermedad periférica vasoespástica<sup>24,25</sup>.

En definitiva, unificar los hallazgos de los estudios del FSO en el glaucoma es una tarea difícil por diversos motivos:

- Los autores utilizan diferentes instrumentos y modos de medida de la circulación retrobulbar.
- Las poblaciones de estudio difieren no sólo en el tipo de glaucoma y estadio analizado, sino también, en las características basales de los pacientes reclutados (edad, antecedentes personales de patología vascular sistémica, tratamientos médicos concomitantes, etc.)

Sin embargo, la gran mayoría de los trabajos publicados encuentran en general una disminución de la perfusión ocular en pacientes con glaucoma.

- El FSO disminuye con el incremento del daño, aunque la reducción ocurre tanto en estadios tempranos como avanzados de la enfermedad <sup>89</sup>.
- La reducción del flujo sanguíneo es más pronunciada en pacientes que muestran progresión en los campos visuales que en aquellos que no lo hacen <sup>90,91</sup>.
- Los pacientes con daño glaucomatoso asimétrico parecen tener alteraciones hemodinámicas retrobulbares en ambos ojos, pero estos cambios son más marcados en el ojo con el daño más avanzado <sup>92</sup>.

### **2.5.1. FLUJO SANGUÍNEO OCULAR Y GLAUCOMA: ¿AFECTACIÓN PRIMARIA O SECUNDARIA?**

Tras analizar la relación entre FSO y glaucoma inevitablemente se plantea la cuestión sobre si la alteración del FSO es sólo una consecuencia de la enfermedad glaucomatosa (debido al aumento de PIO o a la NOG) o por el contrario, existe un componente vascular primario que potencialmente podría estar implicado en la patogénesis de la NOG.

La afectación secundaria ocupa un papel importante dado que:

- El aumento de la PIO por sí solo podría disminuir el FSO, especialmente si la autorregulación no funciona adecuadamente.
- Los tejidos atróficos, como en la NOG, el número de vasos sanguíneos y por tanto el flujo sanguíneo están reducidos.

Sin embargo, apoyaría *la afectación primaria* el hecho de que:

- La reducción del flujo sanguíneo no esté confinada al ojo exclusivamente, pudiendo encontrarse alteraciones en los vasos retrobulbares e incluso en la periferia.
- Al menos en algunos pacientes, como en los hipertensos oculares, la reducción del flujo sanguíneo preceda al desarrollo de la NOG<sup>12,13,21,24</sup>.
- La disrupción del FSO es también improbable que sea debida solamente al aumento de la PIO, ya que es más pronunciada en pacientes con GTN que en pacientes con GTA.
- Estudios experimentales han conseguido producir un daño en el nervio óptico parecido al glaucomatoso tras la aplicación de endotelina-1 en la región perineural de la CNO en animales con PIO normal.

Según lo expuesto anteriormente podemos concluir que, si no en su totalidad, al menos en una parte importante, la reducción del FSO en el glaucoma es primaria.

## **2.6. MÉTODOS PARA LA VALORACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR**

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas dirigidas al estudio del FSO. En la actualidad, ninguna de ellas puede directamente medir el flujo pero teniendo en cuenta sus limitaciones a la hora de evaluar los resultados, pueden aportarnos información indirecta sobre el FSO en ojos normales y enfermos.

### **2.6.1 FLUJO SANGUÍNEO OCULAR PULSÁTIL**

El flujo sanguíneo arterial que llega al ojo varía con el ciclo cardíaco. Así, el volumen y la PIO son mayores en la sístole que en la diástole. La medición de la pulsación de la presión suministra un parámetro indirecto para el componente pulsátil del FSO. Aunque la ventaja del FSOP es su simplicidad, sólo nos permite obtener una aproximación del componente pulsátil y no flujo sanguíneo verdadero.

Hay estudios que sugieren que el FSOP está relacionado con el FSO, pero esta presunción todavía no está confirmada<sup>93</sup>.

## INCONVENIENTES:

- Las medidas están influidas por el componente pulsátil de la perfusión coroidea y retiniana<sup>94</sup>.
- La relación entre el componente pulsátil y no pulsátil en un individuo es desconocida y se pueden cometer inexactitudes si difiere el tamaño o la rigidez de los ojos.
- El FSOP depende de la PIO y del sexo del paciente.

A pesar de estas limitaciones, la mayoría de los estudios basados en FSOP han encontrado un flujo reducido en pacientes glaucomatosos.

Aydin et al<sup>95</sup> compararon el FSOP de pacientes *glaucomatosos con el de sujetos normales*, y correlacionaron el FSOP con el campo visual y con el grosor medio de la capa de fibras nerviosas medido mediante tomografía de coherencia óptica.

Kerr et al<sup>23</sup> compararon el FSOP entre pacientes con *hipertensión ocular y pacientes con GPAA*. Observaron que los pacientes con HTO con PIO mayor de 25 mmHg y los pacientes con GPAA, presentaban un FSOP significativamente más bajo que los pacientes con HTO y PIO menores de 25 mmHg. Encontraron una correlación inversa entre el FSOP y la PIO, sugiriendo que la PIO es un determinante del FSOP en el GPAA e HTO.

Se puede concluir por tanto, que el amplio rango de valores normales y el bajo poder del FSOP para discriminar entre ojos normales, glaucomatosos e hipertensos oculares, limitan el uso del FSOP en el manejo clínico de pacientes glaucomatosos.

## 2.6.2. ANALIZADOR DE VASOS RETINIANOS

Para determinar de forma exacta el volumen del flujo sanguíneo es necesario conocer el diámetro de los vasos. El analizador de vasos retinianos, que está compuesto por una cámara retinográfica, una videocámara, un monitor y un ordenador con un software especializado, permite una monitorización continua de los vasos en tiempo real con una frecuencia máxima de 50 Hz. Cada vaso tiene un perfil de transmitancia específico que está basado en las propiedades de absorción de la hemoglobina. Utilizando un algoritmo, estos perfiles son convertidos en una medida del diámetro del vaso.

### VENTAJAS

- Permite el análisis simultáneo de numerosos segmentos vasculares o de diferentes vasos retinianos.
- Presenta un coeficiente de reproducibilidad que varía de 1,3-2,6 % a 4,4-5,2 % para arterias y venas, respectivamente<sup>96</sup>.

### INCONVENIENTES

- Se requiere una buena fijación o la variabilidad comienza a incrementar.
- Limitada al estudio de grandes vasos con un diámetro mayor de 90  $\mu\text{m}$ <sup>97</sup>.
- Precisa medios ópticos claros.
- Es necesaria la dilatación pupilar.
- Mide la reacción de los diámetros del vaso retiniano, pero no proporciona una medida del flujo sanguíneo actual o del tamaño absoluto del vaso retiniano.

Hay estudios que sugieren que los *pacientes con glaucoma* presentan un estrechamiento arteriolar y una dilatación venosa<sup>73</sup>. No obstante, se precisa una comparación sistemática del tamaño de los vasos retinianos entre pacientes con glaucoma y sin glaucoma.

*En pacientes sanos y con HTO* se ha observado una mayor dilatación vascular retiniana tras el aumento transitorio de la PIO que en pacientes con glaucoma<sup>72</sup>, posiblemente debido a una peor autorregulación en estos últimos.

### 2.6.3. FLUJOMETRÍA CON LÁSER DOPPLER Y FLUJOMETRÍA CON LÁSER ESCÁNER

Un flujómetro con láser Doppler es un dispositivo de láser Doppler que utiliza una cámara retinográfica modificada, combinada con un sistema informático para medir de forma no invasiva el flujo sanguíneo capilar retiniano. Se pueden utilizar dos longitudes de onda. La primera mide el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico y en la retina, mientras que la segunda utiliza una longitud de onda mayor que penetra más y permite medir el flujo sanguíneo coroideo.

#### INCONVENIENTES:

- Proporciona información del flujo sanguíneo en unidades arbitrarias.
- Mide un área pequeña cuyo volumen no es conocido, lo que no permite una correcta comparación entre individuos.

El flujómetro retiniano Heidelberg (HRF: Heidelberg Retinal Flowmeter) combina la flujometría con láser Doppler con la tomografía confocal con láser para suministrar un mapa bidimensional del flujo sanguíneo del nervio óptico y la retina circundante.

#### VENTAJAS

- Método no invasivo y obtiene los resultados rápidamente.

#### INCONVENIENTES

- Requiere medios ópticos claros y una buena fijación. Desafortunadamente, es muy sensible a los cambios de iluminación y a los movimientos oculares, y mide flujo sanguíneo sólo en un pequeño rango de velocidad.
- Pequeños cambios en la colocación de la ventana pueden llevar a grandes diferencias en las medidas del flujo, lo que conduce a una reproducibilidad limitada<sup>9,98</sup>.
- Todas las medidas están en unidades arbitrarias no intercomparables.

No obstante, existen estudios que hablan de una disminución del flujo sanguíneo a nivel peripapilar y de la CNO en pacientes con glaucoma e HTO utilizando este procedimiento. Así, Hafez et al<sup>9</sup> encontraron de forma significativa un flujo sanguíneo menor en el anillo neuroretiniano de la CNO en pacientes con GPAA en comparación con individuos con HTO y normales. En otro estudio, tanto el flujo sanguíneo del anillo de la CNO como la amplitud de pulsación medida mediante interferometría con láser fueron más bajos en pacientes con HTO y GPAA que en individuos normales<sup>99</sup>.

#### 2.6.4. INTERFEROMETRÍA LÁSER

La interferometría láser permite medir la “amplitud de pulsación del fondo”, que es definida como el cambio de distancia entre la córnea y la retina durante un ciclo cardíaco, y así analizar de forma no invasiva el componente pulsátil del flujo sanguíneo ocular. Está basado en el patrón de interferencia formado por dos fuentes de luz, una reflejada desde el fondo ocular y otra desde la córnea. El resultado es un patrón de interferencia estacionario que varía en función de la distancia entre las dos fuentes reflectivas, la retina y la córnea. Esta distancia disminuye durante la sístole, ya que el volumen de sangre entrante al ojo vía arterial excede el que lo abandona a través de la circulación venosa.

**VENTAJAS**

- Elevada reproducibilidad <sup>6</sup>.
- Simplicidad.
- Técnica no invasiva.
- Mide en micrómetros y no en unidades arbitrarias.

**INCONVENIENTES**

- El análisis de los datos puede llevar un tiempo considerable.
- Sólo se analiza el componente pulsátil del flujo sanguíneo.
- No se conoce con exactitud la contribución de los distintos lechos vasculares a la “amplitud de pulsación del fondo”.

**2.6.5. TONOMETRÍA DE CONTORNO DINÁMICO Y AMPLITUD DEL PULSO OCULAR**

La tonometría de contorno dinámico (TCD) es un método no invasivo y directo de medición continua de la PIO. La superficie cóncava del tonómetro aplica una distribución de fuerzas entre éste y la córnea que iguala las fuerzas generadas por la presión interna del ojo, mientras un sensor mide y registra la PIO.

**VENTAJAS**

- Debido a que no utiliza aplanación, las medidas no se afectan por el grosor corneal central.
- Se registra un patrón sinusoidal y pulsátil de la fluctuación de la PIO. La amplitud del pulso ocular es entonces calculada como la diferencia entre la medida más alta y más baja de la PIO.

Se cree que el patrón pulsátil de la variación de la PIO es el resultado del volumen sanguíneo cambiante del ojo, y que la amplitud del pulso ocular refleja el componente pulsátil de dichos cambios volumétricos. La pulsación de la PIO se ha correlacionado con excursiones sanguíneas coroideas durante el flujo sanguíneo pulsátil<sup>100</sup>.

Aunque se han descrito correlaciones entre la amplitud del pulso ocular y glaucoma, se requieren estudios adicionales para un entendimiento completo de la relación entre la amplitud del pulso ocular y el flujo sanguíneo ocular.

### 2.6.6. FLUOGRAFÍA CON LÁSER SPECKLE (LÁSER MOTEADO)

Está basada en el fenómeno de interferencia, observado cuando fuentes de luz son diseminadas por una superficie difusora. Un haz de láser con una longitud de onda de 808 nm se focaliza en el área del fondo ocular. Simultáneamente, una cámara infrarroja se enfoca en la misma área, mientras una cámara digital de alta resolución registra fotografías. La luz del láser diseminado forma un patrón “moteado” que es captado por un sensor de imágenes y posteriormente caracterizado estadísticamente. La estructura del patrón varía con la velocidad de los eritrocitos en la retina y se obtienen índices cuantitativos de velocidad sanguínea<sup>101</sup>.

#### INCONVENIENTES

- Únicamente proporciona información de la velocidad, no siendo capaz de medir el diámetro de los vasos y por tanto no puede ser utilizada para estudiar volumen de flujo sanguíneo.

Los estudios disponibles en la literatura sobre esta técnica se basan principalmente en validarla como método para medir FSO y para analizar el efecto de tratamientos<sup>102</sup>. En pacientes con GTN se ha observado una correlación entre el daño campimétrico y la microcirculación de la CNO<sup>103</sup>.

### 2.6.7. ANGIOGRAFÍA OFTALMOSCÓPICA CON LÁSER ESCÁNER

Se trata de una angiografía que permite medir diferentes parámetros de la vasculatura retiniana y coroidea. Para analizar el flujo sanguíneo retiniano se utiliza fluoresceína sódica y para el flujo coroideo verde indocianina. Los compuestos fluorescentes se introducen vía intravenosa y se observa cómo rellenan la vasculatura ocular. Un láser escáner ilumina la retina excitando la fluoresceína y el verde indocianina. Como resultado se produce una luz de una longitud de onda mayor que es cuantificada por un detector. Posteriormente se genera una señal de vídeo a partir de las medidas de intensidad a través del tiempo<sup>104</sup>.

Muchos parámetros cuantificables en el tiempo se utilizan para describir la hemodinámica ocular. La velocidad media del contraste – velocidad promedio del desplazamiento de la columna de sangre a través de las grandes ramas retinianas – se determina midiendo el lapso de tiempo entre la aparición del contraste en dos localizaciones de una misma arteria.

### INCONVENIENTES

- Poca sensibilidad ya que es muy dependiente de la distancia.
- El tiempo de tránsito arterio-venoso es el tiempo entre la aparición de contraste en la arteria y en la vena asociada. Este parámetro es muy sensible a pequeños cambios de flujo en el lecho vascular retiniano.
- Se basa en la presunción de que toda la sangre en una determinada área es suministrada y drenada por una arteria y vena específicas, por lo que este parámetro no se correlaciona fiablemente con el FSO <sup>105</sup> .

De forma similar podemos utilizar la angiografía con verde de indocianina para estudiar la hemodinámica de la circulación coroidea. La redundancia de la vasculatura coroidea limita la capacidad para estudiar vasos individuales, y por tanto, las medidas son relevantes sólo si se estudian grupos de vasos.

### INCONVENIENTES

- Técnica invasiva, con raras pero potencialmente graves complicaciones por la inyección del contraste.
- El equipo es caro y requiere una determinada experiencia.
- Análisis de los datos laborioso y lento debido a que se carece de un software disponible comercialmente.

Mediante angiografía se ha demostrado una reducción del flujo sanguíneo en la retina, coroides y CNO de pacientes con glaucoma <sup>73</sup> .

### 2.6.8. OXIMETRÍA RETINIANA

Se trata de una medida no invasiva de la saturación de oxígeno de la hemoglobina en la vasculatura retiniana. Se determinan en distintos segmentos vasculares medidas de la absorbancia lumínica de la sangre, o densidad óptica, de acuerdo a un algoritmo. Existe una relación lineal entre la saturación de oxígeno y las densidades ópticas obtenidas en dos longitudes de onda. Esto permite trazar un mapa cuantitativo de la bioquímica retiniana <sup>106</sup> aplicación que permite entender los cambios metabólicos que pueden contribuir a la fisiopatología del glaucoma.

### INCONVENIENTES

- Precisa medios ópticos transparentes.
- Falta de datos correctamente validados.

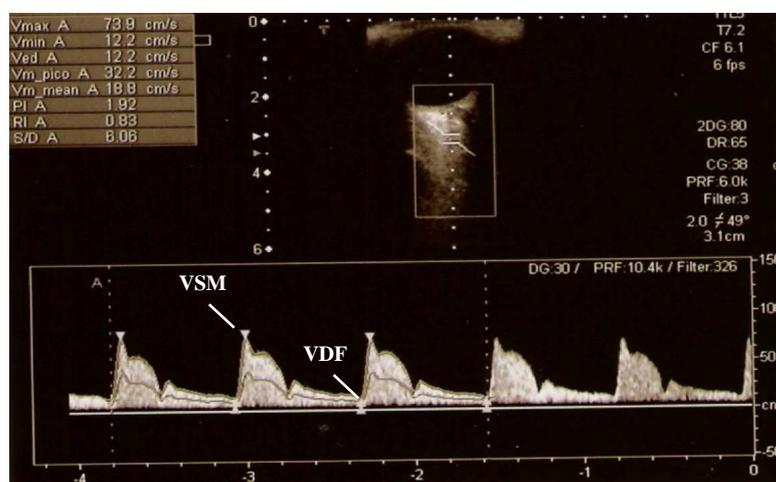
- Cuando estudiamos la actividad metabólica de un determinado segmento de la retina deberíamos tener en cuenta la liberación de oxígeno desde otras fuentes distintas a los vasos retinianos a estudio <sup>107</sup>. Estas otras fuentes potenciales podrían ser otros vasos o incluso oxígeno transportado desde la coroides.

### 2.6.9. ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR

La ecografía doppler color de los vasos retrobulbares orbitarios permite obtener imágenes y estudiar estos vasos en tiempo real. Utiliza la tecnología ultrasónica para medir parámetros del flujo sanguíneo en los vasos que abastecen los tejidos oculares. La EDC combina imágenes estructurales bidimensionales (ECO-B) con las medidas de la velocidad del flujo derivadas de las ondas velocimétricas en función de cómo viajen los eritrocitos a través de los vasos retrobulbares. En oftalmología se usa para medir la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos retrobulbares, utilizando transductores con frecuencias de 5-7,5 MHz. El pico y la base de las ondas son identificadas por el examinador. De esta manera se obtienen la velocidad sistólica máxima (VSM) y la velocidad diastólica final (VDF) (Figura 1).

El índice de resistencia (IR) de Pourcelot, un marcador de resistencia periférica, se calcula como  $IR = (VSM - VDF) / VSM$ . Éste varía de 0 a 1, indicando los valores mayores una más alta resistencia vascular distal.

**Figura 1.** Ejemplo de onda velocimétrica de la arteria oftálmica obtenida mediante ecografía doppler color.



La EDC ha demostrado ser capaz de obtener de forma fácil y fiable medidas de la velocidad del flujo y del IR de los vasos orbitarios de mayor tamaño como las arterias oftálmica y central de la retina, mientras que la obtención de datos de las pequeñas arterias ciliares posteriores aunque posibles, presenta mayor dificultad.

#### VENTAJAS

- Es un método no invasivo.
- Puede ser utilizado independientemente del tamaño pupilar.
- Aplicable con medios ópticos opacos.
- Es vasoselectivo.
- Aceptable reproducibilidad <sup>7,8,22,108-111</sup> sin embargo, para ser reproducible es preciso que el explorador sea experimentado <sup>112</sup>. Por ejemplo, se debe evitar aplicar presión sobre el globo ocular, ya que una excesiva presión puede alterar la PIO y de forma errónea modificar la hemodinámica retrobulbar. Para ello la mano del examinador debe descansar sobre el reborde orbitario para minimizar la presión ejercida sobre el globo ocular.

#### INCONVENIENTES

- No permite medir el diámetro de los pequeños vasos orbitarios, por lo que no se pueden obtener medidas volumétricas del flujo. No obstante existe buena correlación entre el volumen del flujo y la velocidad del flujo sanguíneo <sup>12,113</sup>. Los detalles de esta técnica serán expuestos más adelante.

Muchos estudios han observado que la EDC es una herramienta útil para analizar las alteraciones del flujo sanguíneo en el glaucoma y en la HTO. Así, se han descrito disminuciones de la VSM y VDF e incrementos del IR en los vasos retrobulbares de pacientes con glaucoma en comparación con individuos sanos <sup>19,84-88,114-116</sup>.

*En pacientes con HTO* parece haber indicios de que los parámetros hemodinámicos retrobulbares pueden empezar a afectarse de forma precoz <sup>12,13,21</sup>. Akarsu et al <sup>12</sup> estudiaron mediante eco-doppler color los vasos retrobulbares de 19 pacientes con HTO, 19 pacientes con GPAA y 19 sujetos normales. Las velocidades del

flujo sanguíneo retrobulbar fueron menores y el IR fue más alto en todos los vasos retrobulbares de los pacientes con HTO en comparación con los individuos normales. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes glaucomatosos tuvieron una menor VDF y un mayor IR que los sujetos normales en todas las arterias. Asimismo, presentaron una VDF más baja y un IR más alto que los pacientes HTO en las ACPC. Con estos resultados se podría deducir que la circulación ocular es peor en pacientes con glaucoma que en aquéllos con hipertensión ocular.

Recientemente, Cellini et al<sup>13</sup> en un estudio realizado en hipertensos oculares, han podido observar alteraciones de forma precoz en el FSO de estos pacientes mediante EDC.

Como se ha comentado anteriormente, la reducción del flujo sanguíneo estimada mediante eco-doppler color parece ser más pronunciada en pacientes con progresión campimétrica<sup>90,117</sup>. Del mismo modo, hay estudios en los que se establece una correlación entre el riesgo de progresión del campo visual y la afectación de las variables hemodinámicas de los vasos retrobulbares<sup>91,118</sup>. Martínez et al<sup>119,120</sup> establecieron que en pacientes con GPAA, los IR de la AO y la ACPC podían predecir progresión del campo visual. Finalmente, independientemente de las diferencias interoculares en el daño glaucomatoso y en la PIO, la diferencia interocular en la tasa de progresión del daño glaucomatoso campimétrico se correlaciona con la diferencia interocular en las medidas hemodinámicas retrobulbares<sup>120</sup>.

En definitiva, actualmente no existe ninguna técnica *gold standard* capaz de medir todos los lechos vasculares. Lo ideal sería poder combinar varios métodos exploratorios para entender y describir el FSO. No obstante, y a la vista de lo expuesto anteriormente, la EDC supone una herramienta muy extendida, útil, fiable y reproducible en la medición del aporte sanguíneo a los tejidos oculares, permitiendo una aceptable comparación interindividual para el correcto estudio de los pacientes en la práctica clínica.

**Tabla 1.** Técnicas de medición del flujo sanguíneo ocular.

<b>Técnica</b>	<b>Lecho vascular</b>	<b>Medida</b>	<b>Principales limitaciones</b>
<b>Flujo sanguíneo ocular pulsátil</b>	Principalmente coroideo	Amplitud del pulso, flujo sanguíneo ocular pulsátil	No se realizan medidas directas. No esclarecida su relación con flujo
<b>Analizador de vasos retinianos</b>	Grandes vasos retinianos	Diámetro de vasos retinianos	No aporta información de flujo o velocidad. Unidades arbitrarias
<b>Flujometría láser doppler</b>	Capilares de la cabeza del nervio óptico y coroideos	Flujo	No obtiene medidas absolutas de flujo. Comparación difícil entre sujetos
<b>Flujometría con láser doppler escáner confocal</b>	Capilares del nervio óptico y retinianos	Flujo	Flujo medido en unidades arbitrarias. Comparación difícil entre sujetos
<b>Interferometría láser</b>	Coroideo	Amplitud de pulsación del fondo	Dudosa relación entre amplitud de pulsación del fondo y flujo sanguíneo
<b>Tonometría de contorno dinámico</b>	Coroideo	Amplitud del pulso ocular	Dudosa relación entre amplitud del pulso ocular y flujo sanguíneo ocular
<b>Fluografía con láser speckle</b>	Cabeza del nervio óptico y coroideo subfoveal	Velocidad sanguínea tisular	No entendimiento claro de las medidas
<b>Angiografía oftalmoscópica con láser escáner</b>	Retiniano y coroideo	Velocidad, tiempo de tránsito	La velocidad es poco sensible. No clara relación del tiempo de tránsito con el flujo
<b>Oximetría retiniana</b>	Vasos retinianos	Saturación de oxígeno en arterias y venas	No validado por completo
<b>Ecografía Doppler Color</b>	Vasos sanguíneos retrobulbares	Velocidad del flujo sanguíneo	Mide velocidad, no flujo

## 2.7. ECOGRAFÍA ULTRASÓNICA

La ultrasonografía en modo A y modo B en tiempo real ha sido utilizada para el diagnóstico y seguimiento de patologías oftálmicas desde principios de los años sesenta.

Los equipos actuales de alta resolución digital han mejorado la calidad de la imagen de forma sustancial permitiendo una mejor evaluación a nivel ocular<sup>121</sup>.

### 2.7.1. BASES FÍSICAS.

La ecografía puede definirse como un medio diagnóstico médico basado en las imágenes obtenidas mediante el procesamiento de los ecos reflejados por las estructuras corporales, gracias a la acción de pulsos de ondas ultrasónicas.

#### 2.7.1.1. Principios de la ecografía

La energía ultrasónica se genera en un transductor que contiene cristales piezoeléctricos. Estos cristales, son capaces de transformar la energía eléctrica en energía ultrasónica operando como emisores y actuando como receptores al transformar la energía ultrasónica en energía eléctrica. Inicialmente, un circuito transmisor aplica un pulso de pequeño voltaje a los electrodos del cristal transductor. Éste empieza a vibrar y transmite un haz ultrasónico de corta duración, el cual se propaga dentro del paciente, donde es parcialmente reflejado y transmitido por los tejidos que encuentra a su paso. El pequeño porcentaje que es reflejado en las diferentes interfases regresa al transductor y produce vibraciones en el cristal, las cuales son transformadas en corriente eléctrica por el cristal y después son amplificadas. El mayor porcentaje de energía atraviesa las diversas interfases y penetra a regiones más profundas. Las interfases son los límites entre medios de diferentes impedancias. Impedancia ( $Z$ ) es igual al producto de la densidad de un medio por la velocidad del sonido en dicho medio:

$$Z = \rho V$$

El transductor actúa como emisor y receptor. Efecto piezoeléctrico, (modo receptor) tiene efecto cuando una presión comprime la superficie del cristal en el transductor y lo hace liberar un voltaje en su superficie. Efecto piezoeléctrico inverso, (modo emisor) ocurre cuando se aplica un voltaje a la superficie del cristal del transductor, produciendo una expansión del cristal.

### 2.7.1.2. Ultrasonografía diagnóstica

Cuando se utiliza la emisión de ultrasonidos para fines diagnósticos <sup>121</sup> la potencia es muy baja (0.02Wattios/cm<sup>2</sup>) y no producen ningún efecto nocivo sobre los tejidos que atraviesa el haz. En este campo, se aprovecha el fenómeno de reflexión para obtener información anatómica y funcional de órganos y sistemas. La información anatómica puede presentarse en diversos modos, pero los más usados en la práctica médica son el modo A (modo de movimiento) y modo B (actualmente se denomina con esta nomenclatura al modo bidimensional). Las principales informaciones acústicas aportadas por:

- El modo **A** son estructura, reflectividad, consistencia y medidas exactas de una lesión, siendo, por lo tanto más indicada para la diferenciación tisular (ej: tumores) y examen de la órbita (ej: lesiones del nervio óptico).
- El modo **B** son topografía (localización), forma, crecimiento (extensión lateral), y consistencia.

Otra modalidad de procesamiento de la señal ultrasónica es el estudio de la variación de frecuencia entre onda emitida y reflejada (efecto Doppler) que permite evaluar elementos tisulares en movimiento, determinar el sentido y velocidad del mismo. Cuando el flujo sanguíneo es rápido, la frecuencia de transferencia es mayor y la señal sonora es más alta. Los patrones de respuesta son: arterial, venosa, mixta o ausencia (lesión avascular). Recientemente ha sido incorporado el doppler color al ecógrafo B lo que permite una evaluación bidimensional del ojo y de la órbita con una evaluación doppler al mismo tiempo. Este método es destinado al estudio de desórdenes vasculares del ojo y de la órbita, como también para detectar características vasculares de los tumores <sup>121,122,123</sup>.

### 2.7.2. EFECTO DOPPLER

El efecto Doppler es un fenómeno físico por el cual la frecuencia de la onda ultrasónica que encuentra un objeto en movimiento genera una variación directamente proporcional a la velocidad de dicho movimiento.

Cuando una onda es emitida desde un emisor móvil, la frecuencia de la onda recibida difiere de la que ha sido transmitida. Esta diferencia en frecuencia es conocida como "efecto Doppler" y depende de, entre otras cosas, la velocidad a la que se mueve

el emisor y de si el movimiento es hacia el receptor o se aleja de él. Cuando la fuente se aleja del receptor, se reduce la longitud de onda y detecta una frecuencia menor. Al contrario ocurre cuando la fuente se acerca. Por otra parte, cuanto mayor sea la velocidad del movimiento relativo entre la fuente y el receptor, mayor será el cambio de frecuencia doppler. Así, la velocidad del flujo es calculada a partir de los cambios de frecuencia doppler, que son representados en una onda espectral. La velocidad se representa en relación al tiempo, obteniéndose una curva velocimétrica. El análisis de esta curva se denomina análisis espectral.

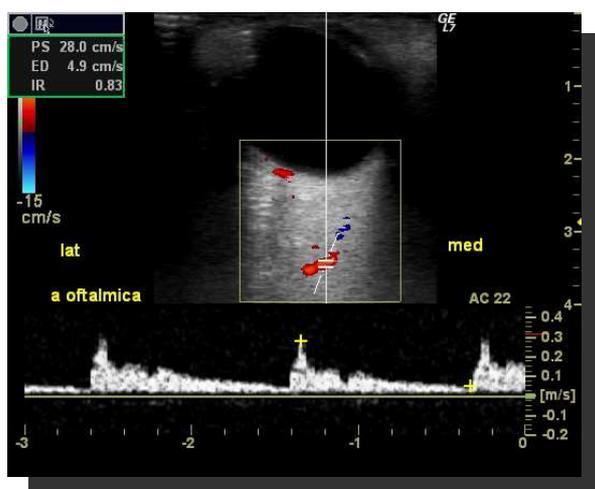
Por tanto, *el efecto Doppler consiste en el cambio de frecuencia que experimenta un sonido cuando se desplaza el emisor con respecto a un receptor inmóvil*. La expresión matemática de este efecto permite calcular la velocidad de la sangre en las distintas arterias y por lo tanto, podemos cuantificar la estenosis en relación con las elevaciones de velocidad tanto sistólica como diastólica.

Los ultrasonidos emitidos por el transductor se reflejan en los hematíes del vaso, para dirigirse de nuevo al transductor con una desviación del haz directamente proporcional a la velocidad de los hematíes (el flujo) del vaso explorado <sup>109,124</sup>. Es un método incruento, rápido, que puede practicarse cuantas veces se precise sin comportar ningún riesgo para el paciente.

La información sobre el flujo sanguíneo puede registrarse en color, o en modo B (imagen ecográfica bidimensional en tiempo real) en escala de grises.

Esta técnica permite la visualización directa de los vasos a estudiar emitiendo una señal en forma de onda. El color de las imágenes codifica un parámetro doppler estimado, relacionado con el cambio de frecuencia doppler que se detecta en cada elemento de área (o pixel) de la imagen y se superpone a la imagen convencional en escala de grises. La información contenida en estas imágenes y presentada al operador en tiempo real es, por tanto, una combinación de datos anatómicos y de flujo.

En la práctica, lo que añade el color es una representación virtual de los mismos datos que se obtienen en más detalle en una exploración dúplex representados sobre una región completa de la imagen (Figura 2). La dirección del flujo sanguíneo se representa según un código de color. Convencionalmente se representan en color rojo aquellos flujos que se acercan al transductor (en sentido cerebro-ocular), e inversamente se representan en azul aquellos flujos que se alejan del transductor (en sentido óculo-cerebral) <sup>125-127</sup>.

**Figura 2.** Exploración duplex de la arteria oftálmica.

### 2.7.2.1 La ecuación doppler

Para la medición de la velocidad del flujo, la teoría Doppler puede ser expresada matemáticamente de la siguiente forma <sup>126</sup>:

$$\Delta F = 2 \times (FI / Vs) \times VFsang \times \text{coseno } q$$

- $\Delta F$  = diferencia de frecuencias (f incidente – f reflejada).
- **FI** = frecuencia incidente.
- **Vs** = velocidad del sonido.
- **VMFS** = velocidad media del flujo sanguíneo.
- **Coseno q** = ángulo entre la sonda Doppler y el vector del flujo en el vaso.

Todas las variables de esta ecuación son conocidas excepto la velocidad media del flujo sanguíneo (VMFS), que puede entonces ser calculada. La VSM y la VMFS se correlacionan con el volumen de flujo durante la sístole, siempre que no haya evidencia de estenosis vascular, lo cual produciría un incremento de la velocidad y de la resistencia y un descenso del volumen de flujo <sup>126</sup>. De tal modo que un aumento de velocidad asociado a una disminución del índice de resistencia nos indica que ese aumento de velocidad se corresponde a un aumento de flujo y no a una disminución de la luz del vaso.

La VSM se define como la velocidad más alta durante la fase sistólica del ciclo cardíaco. La VMFS es la media de todas las velocidades del flujo sanguíneo durante la sístole y la diástole. El flujo diastólico se correlaciona inversamente con los dos índices de resistencia que se calculan a partir de las velocidades.

El IR que se utiliza en los lechos vasculares del ojo (de baja resistencia) es el índice de Pourcelot, y tiene un valor teórico de 0 a 1.

$$\text{IR} = (\text{VSM} - \text{VDF}) / \text{VSM}$$

Donde VDF (Figura 1) es la velocidad diastólica final, que se define como la mínima velocidad del flujo al final de la fase diastólica, antes del próximo ciclo cardíaco

Como ya se ha comentado anteriormente, el ángulo formado entre la sonda Doppler y el vector del flujo sanguíneo en el vaso se denomina “ángulo q”. El cálculo de la velocidad del flujo es dependiente del coseno de “q”, haciendo la medida de la velocidad ángulo-dependiente. Esta dependencia del ángulo “q” obliga a mantener un ángulo durante la realización de las mediciones entre 40° y 60°, rango en que los errores en la medición de dicho ángulo tendrán menos influencia en el resultado final. De lo contrario, los resultados no serían reproducibles ni válidos<sup>8</sup>. Debido al pequeño tamaño y tortuosidad de los vasos retrobulbares, existe gran dificultad para ajustar dicho ángulo y por ello se establece un ángulo de referencia (para poder comparar velocidades) para todas las mediciones.

El IR, sin embargo, es una proporción, un parámetro adimensional y es ángulo independiente, y por tanto no se ve influenciado por los errores derivados de la obtención de un ángulo inadecuado<sup>125-127</sup>.

La velocidad de flujo se relaciona con el flujo según la fórmula:

$$\underline{Q = V \cdot \pi r^2}$$

Donde Q es el flujo, V la velocidad y  $\pi r^2$  el área del vaso. En vasos pequeños, como los orbitarios, no es posible medir el radio del vaso, lo que impide medir el flujo de forma directa. No obstante se ha visto buena correlación de los incrementos de las velocidades con incrementos del flujo en los vasos cerebrales<sup>112</sup>.

### 2.7.3. EL ESCÁNER DÚPLEX

Se denomina de esta forma a la combinación de imagen ecográfica en tiempo real y las técnicas de doppler. Lo más frecuente es que los ecógrafos dúplex combinen ultrasonidos en tiempo real con sistemas de doppler pulsado. Utilizando un sistema dúplex, se puede sobreimponer la información doppler a la imagen en tiempo real, codificando las diferentes velocidades mediante una escala de color. Este es el principio de la imagen de flujo en color. La superposición de la información del flujo como color sobre una imagen en escala de grises en modo B en tiempo real, presenta la información doppler de un modo novedoso y atractivo (Figura 2).

### 2.8. LA ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR EN OFTALMOLOGÍA

Las aplicaciones potenciales de esta técnica dentro de la oftalmología incluyen el estudio del grado de oclusión de la vena central de la retina dentro de las formas isquémicas y no isquémicas <sup>128</sup>, el diagnóstico y seguimiento de las neuropatías ópticas isquémicas <sup>129</sup>, monitorización de tumores <sup>130</sup>, y otras aplicaciones dentro de las cuales se incluyen el diagnóstico de las fístulas carótido-cavernosas <sup>131</sup>. Sin embargo, su papel principal se ha centrado en el estudio de las características hemodinámicas en pacientes con glaucoma e HTO, para entender mejor la influencia del FSO en la patogenia de estas enfermedades. Así como, en estudiar cómo influyen determinados fármacos en las características hemodinámicas de los vasos retrobulbares.

La mayor parte de los autores que analizan el FSO mediante EDC en pacientes con glaucoma encuentran en general una disminución de la perfusión ocular en dichos pacientes <sup>12,21,90,91,93,115,117-120,125</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, aunque hay pocos estudios de la influencia del FSO en pacientes con HTO, existen indicios de que los parámetros hemodinámicos retrobulbares también pueden empezar a afectarse en estos pacientes <sup>12,13,21</sup>.

## 2.9. ANÁLISIS ECOGRÁFICO DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA Y DE LA ARTERIA OFTÁLMICA

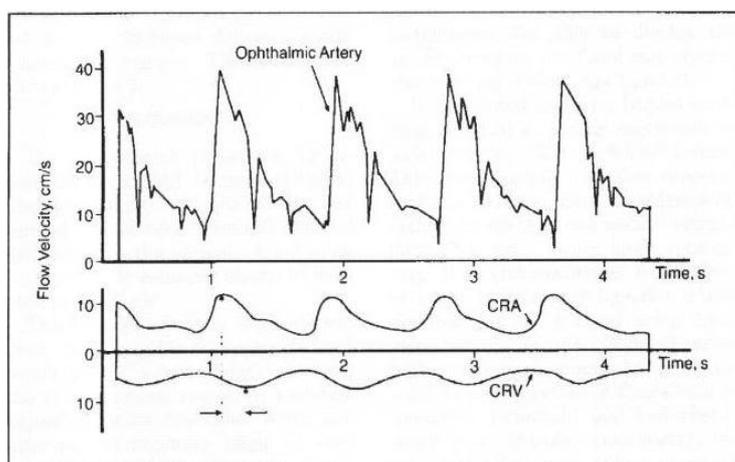
El estudio ecográfico a nivel retrobulbar permite visualizar los vasos de forma individual en tiempo real.

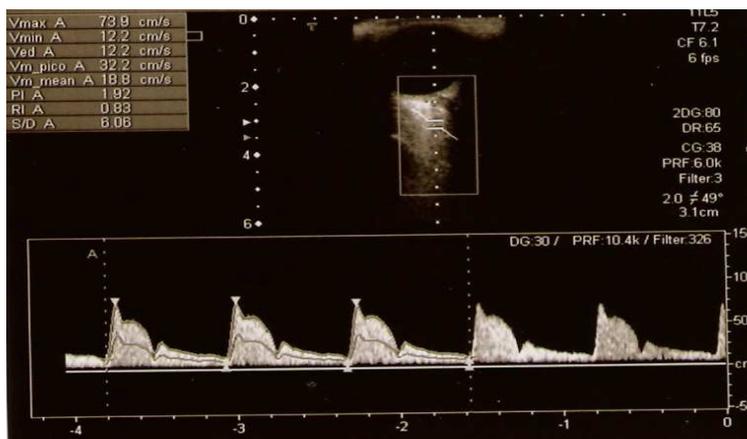
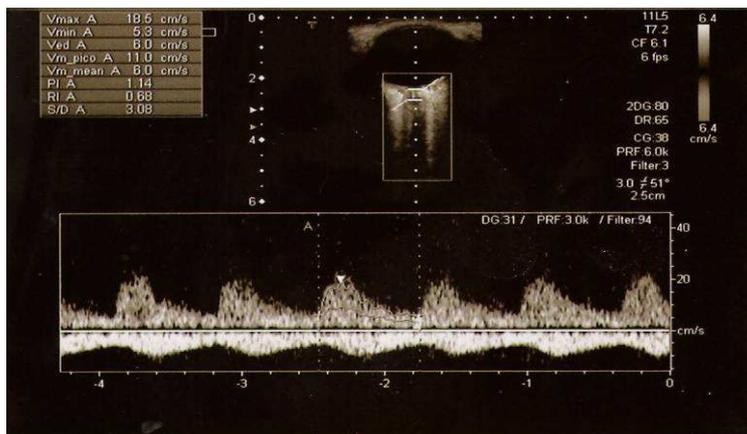
La AO primera rama de la arteria carótida interna, penetra en la órbita a través del canal óptico en compañía del NO. Para examinar la AO la sonda se orienta superior y nasalmente al NO, justo lateral a la sombra acústica que lo representa en la ecografía en modo B. La morfología de la onda velocimétrica es similar a la de la arteria carótida interna, con un pico sistólico máximo, una incisura dicrota que corresponde al cierre de la válvula aórtica, y una declinación suave de flujo diastólico (Figura 3, 4 y 5)

La arteria y la vena central de la retina se localizan adyacentes a la sombra del NO que registra el ecógrafo en su porción retrolaminar con una longitud aproximada de 10 mm. Estos vasos discurren conjuntamente, la arteria en el lado nasal y la vena en el lado temporal, y se manifiestan ecográficamente como una banda azul y roja que acompaña al NO a unos 15 grados de meridiano anteroposterior. La morfología del registro ecográfico de la ACR en comparación con la AO es más aplanado (Figura 3, 4 y 5).

La circulación retiniana se ve influenciada en menor medida por la tensión arterial (TA) y por los cambios posturales debido a su capacidad autorreguladora sin embargo puede verse afectada por aumentos de la PIO<sup>109</sup>. Es importante por este motivo no ejercer presión sobre el globo ocular al aplicar la sonda ecográfica pues elevaría la PIO y alteraría los resultados del flujo sanguíneo<sup>109,122</sup>.

**Figura 3.** Morfología de la onda velocimétrica.



**Figura 4.** Representación Doppler de la AO.**Figura 5.** Representación Doppler de la ACR.

## 2.10. UTILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER PARA EL ESTUDIO HEMODINÁMICO RETROBULBAR

La utilidad del eco-doppler en la medición de velocidades en los pequeños vasos orbitarios ha sido motivo de controversia, dada la dificultad que ofrece el pequeño calibre de los vasos para una determinación exacta de la dirección del vaso, y por consiguiente del ángulo de incidencia del haz de ultrasonidos.

Numerosos estudios han validado la reproducibilidad de la EDC para analizar el flujo sanguíneo retrobulbar a nivel de la AO y ACR <sup>6-8,22,97-100</sup> que mejora significativamente con la experiencia del examinador <sup>112</sup>. Sin embargo, parece existir una escasa reproducibilidad de las medidas obtenidas de las ACPC <sup>7,108,112,125</sup>. Esto podría deberse, en primer lugar, a que su escasa longitud y tamaño (0,2 x 0,2 mm)

dificulta la aplicación del ángulo de corrección de insonación; en segundo lugar, a la baja magnitud de las velocidades de estas arterias que generan registros ecográficos variables difíciles de identificar y cuantificar; y en tercer y último lugar, al hecho de que existan entre 6-20 arterias, lo que hace que en cada medición podamos seleccionar una o varias arterias, incluso distintas en cada medición. Estos motivos justifican la menor reproducibilidad de las velocidades e índices de resistencia de las ACPC comparado con la ACR y la AO <sup>7,108,112</sup>.

Los valores más reproducibles a nivel retrobulbar se obtienen de la AO debido a su mayor calibre y largo trayecto que facilita su localización y determinación de la dirección del vaso para obtener correctamente el ángulo de incidencia. Sin embargo el curso tortuoso de esta arteria unido a sus numerosas ramificaciones, puede llevar a error a la hora de medir la velocidad del flujo sanguíneo. Por otro lado, la AO presenta también grandes diferencias de tamaño y configuración entre distintos individuos, responsable de las variaciones comparativas entre sujetos.

El parámetro que mejor reproducibilidad ha obtenido en la mayoría de los estudios es el IR ya que es un valor ángulo-independiente; y el menos reproducible la VDF <sup>7,8,22,108,110,111</sup>. La mayor facilidad que existe en artefactar la VDF al hacer una ligera presión sobre el globo ocular durante la medición <sup>108,110,112</sup>, asociado a que el amplio espectro del frente de onda hace menos definidos los picos de onda, que son más precisos en las VSM podría explicar éstos resultados.

La EDC aporta información relevante sobre las velocidades sanguíneas de los vasos retrobulbares, aunque si bien es cierto, no calcula el flujo sanguíneo en sí mismo ya que no obtiene el diámetro del vaso.

El conocimiento de la existencia de una disregulación hemodinámica a nivel del NO en el GPAA y el GNT <sup>24,85-87,125</sup>, así como la correlación descrita entre esta disregulación y la progresión del daño en el campo visual, <sup>24,91,119</sup>, potencian la necesidad de encontrar técnicas que aporten información sobre el flujo sanguíneo retrobulbar.

A continuación se muestran los valores de VSM, VDF e IR que Tranquart <sup>132</sup> encontraron en las distintas arterias retrobulbares de 117 voluntarios sanos. Entre paréntesis se muestran los rangos de los valores descritos en la literatura <sup>108,109,122,124,133</sup>.

**Tabla 2.** Valores de VSM, VDF e IR en voluntarios sanos <sup>132</sup>.

Parámetro	AO	ACR	ACP lateral	ACP medial
VSM (cm/seg)	45,3 ± 10,5 (31,4 - 39,6)	17,3 ± 2,6 (8,8 - 12,6)	13,3 ± 3,5 (9,8 - 11,4)	12,4 ± 3,4 (8,6 - 14,2)
VDF (cm/seg)	11,8 ± 4,3 (8,2 - 10,6)	6,2 ± 2,7 (2,0 - 4,0)	6,4 ± 1,5 (3,4 - 1,7)	5,8 ± 2,5 (3,3 - 4,9)
IR	0,74 ± 0,07 (0,73-81)	0,63 ± 0,09 (0,70 - 0,76)	0,52 ± 0,10 (0,63 - 0,68)	0,53 ± 0,08 (0,63 - 0,68)

Como se puede observar, existen diferencias marcadas en estos valores, hecho que se puede atribuir a la utilización de distintos aparatos, distintas técnicas (con o sin corrección del ángulo), zona del registro y tortuosidad de los vasos.

En relación con el tratamiento antiglaucomatoso, el fin último de los estudios hemodinámicos con EDC es demostrar cuál de los fármacos usados actualmente en la práctica clínica tiene acción a nivel vascular.

## 2.11. ACCIÓN DE FÁRMACOS HIPOTENSORES OCULARES SOBRE FLUJO SANGUÍNEO OCULAR

### 2.11.1 BETA-BLOQUEANTES

Los efectos directos sobre el FSO de los diferentes B-bloqueantes generan controversia. Aunque sí se ha demostrado su penetración en segmento posterior<sup>134</sup>, se desconoce si lo hacen en concentraciones suficientes para tener efecto sobre los vasos sanguíneos.

#### Maleato de timolol

Hay estudios que indican que el timolol 0,5% disminuye el IR de los vasos sanguíneos retrobulbares en pacientes con glaucoma no tratados previamente, pero no en HTO <sup>135,136</sup>. Sin embargo, otros autores constatan un aumento del IR en pacientes tratados con timolol <sup>137</sup>. Por otro lado, hay trabajos de pacientes con glaucoma en tratamiento con timolol, en los que no se objetivan modificaciones a nivel del FSO <sup>138</sup>.

Tamaki <sup>139</sup>, en *estudios experimentales* con ECD de los vasos retrobulbares en conejos tratados con timolol, demostró un aumento de la velocidad del FSO en los vasos peripapilares.

Baxter et al <sup>140</sup> mediante EDC en *voluntarios sanos*, observaron una disminución de la resistencia de las ACPC tras la instilación de timolol 0,5%. Por otro lado, Grunwall<sup>141</sup>, estudiando también a *población sana* mediante flujometría con láser

doppler, observó un aumento del flujo sanguíneo retiniano tras tratamiento con timolol 0,5%. Bergstrand et al <sup>135</sup> demostraron un aumento en el FSO de la retina en *pacientes con glaucoma* tras tratamiento tópico con timolol. Estos autores consideraron que podía ser debido a un aumento de la PPO, posiblemente por disminución de la PIO o, a un efecto directo sobre el músculo liso vascular.

Por otra parte, Pillunat et al <sup>142</sup> tras la aplicación de maleato de timolol en *pacientes sanos*, no encontraron ningún cambio en la PPO de los vasos de la retina ni en la circulación de las arterias ciliares.

En conclusión, podemos afirmar que son muchas las publicaciones realizadas que pretenden analizar el efecto del timolol 0,5% a nivel retrobulbar. Las diferencias entre resultados probablemente sean fruto de las diferentes poblaciones estudiadas unido a la variabilidad de técnicas empleadas para constatar dicho efecto a nivel retrobulbar.

### **Levobunolol**

Hay estudios que sugieren que mejora el FSO, muy probablemente como consecuencia de la disminución de la PIO <sup>143,144</sup> (Tabla 3).

Morsman et al <sup>143</sup> midieron el FSOP en pacientes con *glaucoma* y en *individuos sanos* tras la administración de levobunolol versus placebo. Dos horas después de administrar el levobunolol encontraron un aumento de FSOP de 13.5% en los ojos con glaucoma y del 12.3% en los ojos sanos, con una reducción de la PIO de 29%, sin encontrar ningún cambio en el grupo placebo. Se discute la implicación real de estos datos en el glaucoma, ya que no se cuantifica el flujo no pulsátil y el flujo sanguíneo retiniano, y su efecto sobre la perfusión del NO y las CGs.

### **Betaxolol**

Como sucede con el timolol y levobunolol, los resultados de los estudios son variables. Se han descrito efectos neuroprotectores de estos fármacos con preservación del campo visual y mantenimiento a largo plazo del FSO <sup>145</sup>. Los efectos directos de los bloqueantes beta 1 selectivos sobre el músculo liso vascular son desconocidos. Harris <sup>134</sup> sugiere, que en pacientes con GNT, el betaxolol podría tener efectos vasorrelajantes directos, independientes del aumento de la PP por disminución de la PIO.

También se han estudiado los efectos relajantes directos que produce el betaxolol, por inhibición de la entrada del calcio a través de la membrana celular, sobre los vasos sanguíneos. Se considera que tal vez compartan mecanismos similares a los calcio-antagonistas <sup>80,81,146,147</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de los Beta-Bloqueantes sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.

Autor	Tipo de pacientes	Fármaco	Hallazgos significativos
Grunwald <sup>148</sup>	Sanos	Timolol	Aumento flujo sanguíneo retiniano
Grunwald <sup>141</sup>	Sanos	Timolol	Aumento flujo sanguíneo retiniano
Baxter <sup>140</sup>	Sanos	Timolol	↓ACPC
Yoshida <sup>149</sup>	¿?	Timolol	Reducción FSO
Grunwald <sup>150</sup>	¿?	Carteolol	Sin efecto
Trew <sup>151</sup>	GPAA	Timolol	Sin efecto
Yamazaki <sup>152</sup>	Sanos	Carteolol	↑ FSOP
Evans <sup>153</sup>	GPAA	B-Bloqueantes no selectivos	↑ Flujo sanguíneo retiniano
Evans <sup>154</sup>	GPAA	Betaxolol Timolol	↑ACR y en ACPC con Betaxolol pero no con Timolol
Harris <sup>155</sup>	GTN	Betaxolol	Sin efecto
Harris <sup>156</sup>	GPAA	Timolol	Sin efecto
Steigerwalt <sup>157</sup>	HTO	Timolol Betaxolol Carteolol	↑VSM ACR (3 fármacos) ↑VDF ACR con Timolol y carteolol Sin cambios en AO y ACPC
Bergstrand <sup>135</sup>	GPAA HTO	Timolol	↑VDF e ↓IR ACR en GPAA Sin efecto en HTO
Erkin <sup>136</sup>	GPAA	Betaxolol	Sin efecto
Altan-Yaycioglu <sup>137</sup>	GPAA	Timolol Betaxolol Carteolol Levobunolol	↑IR de ACPC Timolol ↓IR en CRA y ACPC Betaxolol ↓IR en CRA Carteolol Levobunolol sin efecto
Galassi <sup>158</sup>	GPAA	Timolol	Sin efecto
Zhao <sup>159</sup>	GPAA	Timolol Levobunolol	↓ FS coroideo
Montanari <sup>160</sup>	GPAA	Carteolol	Sin efecto AO y ACR ↓ IR ACPC
Lubeck <sup>161</sup>	GPAA Sanos	Timolol	Sin efecto
Oruc <sup>162</sup>	Sanos	Timolol	Sin efecto
Carenini <sup>163</sup>	GPAA	Timolol Betaxolol	↓ FSOP Estable FSOP
Gupta <sup>164</sup>	HTO	Betaxolol	↑ FSO retiniano
Pillunat <sup>142</sup>	Glaucoma	Betaxolol	Sin efecto
Harris <sup>134</sup>	GNT	Betaxolol	Sin efecto

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; FSOP: Flujo sanguíneo ocular pulsátil; HTO: hipertensión ocular; GNT: glaucoma normotensivo.

## 2.11.2. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

### **Dorzolamida**

En diversos estudios se sugiere los inhibidores de la AC producen un aumento de perfusión y por tanto de flujo sanguíneo a nivel de la cabeza del NO, independiente del obtenido a través de la simple reducción de la PIO. Se han propuesto dos mecanismos de modificación del flujo retrobulbar: por aumento de la PP secundario a disminución de la PIO o por efecto vascular directo. Estudios realizados por Sugrue<sup>165,166</sup> y Harris<sup>126</sup> han demostrado que la dorzolamida alcanza efectivamente la retina en concentraciones terapéuticas. Su acción vasorrelajante se explicaría de forma similar al potente efecto vasodilatador del CO<sub>2</sub>. Lutjen-Drecoll<sup>167</sup> sugiere que la inhibición de la AC convierte los protones del tejido celular y los iones de bicarbonato en agua y CO<sub>2</sub>, por lo que su inhibición acumularía protones y disminuiría el pH localmente y de alguna forma aún no clara, concentraría CO<sub>2</sub> en los tejidos con un consecuente y potente efecto vasodilatador.

Existen publicados artículos, algunos de ellos contradictorios, que hablan sobre el efecto de la dorzolamida en el FSO<sup>166,135,168,169</sup> (Tabla 4).

### **Brinzolamida**

Dentro de los inhibidores de la AC tópicos, la brinzolamida no ha demostrado cambios significativos en el FSO detectado por EDC<sup>170</sup> (Tabla 4).

**Tabla 4.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de la dorzolamida sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.

Autor	Tipo de pacientes	Fármaco	Hallazgos significativos
<b>Bergstrand</b> <sup>135,169</sup>	GPAA	Dorzolamida	Sin efecto
<b>Fuchsjaeger-Mayrl</b> <sup>168</sup>	GPAA HTO	Dorzolamida	↑ FSOP
<b>Harris</b> <sup>166</sup>	GNT	Dorzolamida	Tránsito A-V acelerado
<b>Harris</b> <sup>155,166</sup>	GNT	Dorzolamida	Sin efecto
<b>Harris</b> <sup>171</sup>	Sanos	Dorzolamida	Sin efecto
<b>Galassi</b> <sup>158</sup>	GPAA	Dorzolamida	↓ IR ACPC
<b>Martinez</b> <sup>172</sup>	GPAA Sanos	Dorzolamida	↑ VDF y ↓ IR de AO (ambos grupos) ↑ VSF GPAA ↑ VDF y ↓ IR de ACR (ambos grupos)
<b>Kaup M</b> <sup>170</sup>	Sanos	Brinzolamida	Sin efecto

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; FSOP: VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACPC: arterias ciliares posteriores cortas.

### 2.11.3. ALFA-2 AGONISTAS

Se han sugerido efectos vasodilatadores por la estimulación de los receptores alfa 2 en las células endoteliales responsables de la liberación de factores endoteliales relajantes<sup>173</sup>.

Por otro lado, estudios acerca de la excitabilidad de las fibras nerviosas en ratas demostraron que la brimonidina aumenta la excitabilidad y la supervivencia del axón tras la aplicación de una presión determinada, lo que sugeriría un posible efecto neuroprotector<sup>174</sup>.

Los trabajos realizados con brimonidina mediante EDC y flujometría doppler no han demostrado efectos hemodinámicos a nivel retrobulbar ni en pacientes con GPAA, ni en sanos, ni en pacientes con HTO<sup>162,175-188</sup> (Tabla 5). Sólo en el trabajo de Vertrugno<sup>180</sup> se observó un aumento del FSOP en 18 pacientes con GPAA tras la

instilación de Brimonidina al 2% durante 6 meses, sin embargo estos autores no consideraron dichos resultados como un efecto directo del fármaco sobre la hemodinámica retrobulbar, sino como una consecuencia del descenso de la PIO tras el tratamiento con brimonidina.

La literatura actual refleja que la brimonidina no afecta a la perfusión del NO. Esto podría ser debido a una o varias causas asociadas. En primer lugar, la brimonidina podría no tener capacidad para penetrar en polo posterior como ya se ha descrito en trabajos previos, por otro lado, está en duda la existencia de receptores alfa 2 agonistas en los vasos retrobulbares y por último, es posible que exista dificultad en la liberación de factores endoteliales relajantes<sup>175-178</sup>.

**Tabla 5.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de la brimonidina y apraclonidina sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.

Autor	Tipo de pacientes	Fármaco	Hallazgos significativos
Schmidt <sup>178</sup>	GPAA	Brimonidina	Sin efecto
Lachkar <sup>175</sup>	HTO Sanos	Brimonidina	Sin efecto
Carlsson <sup>176</sup>	HTO Sanos	Brimonidina	Sin efecto
Jonescu-Cuyppers <sup>179</sup>	HTO Sanos	Brimonidina	Sin efecto
Inan <sup>177</sup>	HTO GPAA	Brimonidina	Sin efecto
Sponzel <sup>181</sup>	GPAA	Brimonidina	Sin efecto
Simsek <sup>182</sup>	GPAA	Brimonidina	Sin efecto
Yu <sup>183</sup>	GPAA	Brimonidina	Sin efecto
Vetruigno <sup>180</sup>	GPAA	Brimonidina	Aumento del FSOP
Costagliola <sup>184</sup>	GPAA	Brimonidina	Sin efecto
Liu <sup>185</sup>	GNT	Brimonidina	↑FSOP (no significativo al ajustar el factor PIO)
Celiker <sup>186</sup>	Sanos	Apraclonidina	↑ IR y ↓VSM -VDF AO Sin efecto ACR
Kim <sup>187</sup>	Sanos	Apraclonidina	Sin efecto
Avunduk <sup>188</sup>	GPAA	Apraclonidina	↓VSM y ↑VDF en AO
Oruc <sup>162</sup>	Sanos	Apraclonidina	↑IP y VDF AO Sin efecto sobre ACR

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; FSOP: Flujo sanguíneo ocular pulsátil; IP: índice de pulsatilidad

#### 2.11.4. ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS (LATANOPROST, TRAVOPROST, BIMATOPROST)

Se han encontrado efectos variables de los distintos análogos de las prostaglandinas sobre el FSO sin existir consenso sobre el efecto vasoactivo de estos fármacos. Esta controversia puede ser explicada por diferencias metodológicas entre los estudios. Actualmente no existen evidencias científicas suficientes para confirmar que los análogos de la prostaglandinas modifiquen el FSO a nivel del NO<sup>177,189-191</sup> (Tabla 6).

**Tabla 6.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de los análogos de las prostaglandinas sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.

Autor	Tipo de pacientes	Fármaco	Hallazgos significativos
Harris <sup>192</sup>	Sanos	Latanoprost	Sin efecto
Nicolela <sup>193</sup>	GPAA	Latanoprost	Sin efecto
Erkin <sup>194</sup>	GPAA	Latanoprost	↓IR ACR ↓IR ACPC
Harris <sup>195</sup>	GTN	Latanoprost	Sin efecto
Inan <sup>196</sup>	GPAA	Latanoprost	Sin efecto
Akarsu <sup>197</sup>	HTO	Latanoprost	Sin efecto
Zeitz <sup>190</sup>	GTN	Latanoprost	Sin efecto
Koz <sup>198</sup>	HTO + GPAA	Latanoprost	↓IR AO
Inan <sup>199</sup>	Sanos	Travoprost	↑VDF AO ↓IR AO ↑VSM ACR ↓IR ACR ↓IR ACPC
Koz <sup>200</sup>	HTO + GPAA	Travoprost	↓IR ACR
Alagoz <sup>201</sup>	GPAA	Travoprost	↑VDF ACR
Inan <sup>202</sup>	Sanos	Bimatoprost	↑VDF AO
Zeitz <sup>190</sup>	GTN	Bimatoprost	Sin efecto
Koz <sup>203</sup>	HTO + GPAA	Bimatoprost	Sin efecto
Akarsu <sup>204</sup>	HTO + GPAA	Bimatoprost	Sin efecto
Chen <sup>205</sup>	GTN	Bimatoprost	Sin efecto
Alagoz <sup>201</sup>	GPAA	Bimatoprost	↑VDF ACR

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; GTN: glaucoma de tensión normal; HTO: hipertensión ocular; VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACPC: arterias ciliares posteriores cortas.

## **2.11.5. COMBINACIONES FIJAS**

### **2.11.5.1. Combinación fija de Timolol-Dorzolamida**

Esta combinación incluye dos agentes que disminuyen la producción de humor acuoso. Ambos componentes, tras su absorción sistémica, son metabolizados en el hígado y excretados renalmente.

Varios estudios señalan un efecto beneficioso sobre la circulación retrobulbar de la combinación fija Dorzolamida-Timolol en pacientes con GPAA<sup>156,206,207,208,209,210</sup> (Tabla 7).

### **2.11.5.2. Combinación fija de Timolol-Latanoprost**

La combinación fija de latanoprost/timolol fue la primera combinación de análogo de prostaglandina/beta-bloqueante disponible en el mercado. Numerosos estudios han demostrado el efecto hipotensor de este fármaco<sup>211-215</sup>.

Martinez et al<sup>209</sup> en un estudio prospectivo, aleatorizado en 32 ojos de pacientes con GPAA compararon el efecto sobre FSO mediante EDC de las combinaciones fijas de latanoprost/timolol y de dorzolamida/timolol. Sus resultados reflejaron una disminución de la VDF y un incremento del IR en las ACPC en los tratados con latanoprost/timolol mientras que los pacientes tratados con la dorzolamida/timolol presentaron una mejora del FSO.

Ni Siesky<sup>207</sup> ni Januleviciene<sup>208</sup> encontraron algún efecto significativo sobre la hemodinámica retrobulbar de la asociación fija latanoprost/timolol en pacientes con GPAA tras 12 meses y 4 semanas de tratamiento respectivamente (Tabla 7).

### **2.11.5.3. Combinación fija de Timolol-Travoprost, de Timolol-Brinzolamida, de Timolol-Bimatoprost y de Timolol-Brimonidina.**

Todas estas combinaciones fijas han demostrado su efecto hipotensor en numerosos estudios<sup>14-18,216,217,218,209,219</sup>, sin embargo, hasta el día de hoy no existen trabajos publicados que estudien su influencia sobre el FSO ni en sujetos sanos ni en pacientes con glaucoma o HTO (Tabla 7).

**Tabla 7.** Resumen de los estudios disponibles acerca del efecto de la aplicación tópica de las combinaciones fijas sobre el flujo sanguíneo ocular retrobulbar.

Autor	Tipo de pacientes	Fármaco	Hallazgos significativos
Martínez <sup>209</sup>	GPAA	Latanoprost/timolol	↓VDF ACPC ↑IR ACPC
Januleviciene <sup>208</sup>	GPAA	Latanoprost/timolol	Sin efecto
Siesky <sup>207</sup>	GPAA	Latanoprost/timolol	Sin efecto
Martínez <sup>209</sup>	GPAA	Dorzolamida/timolol	↑VDF AO ↑VDF ACPC ↓IR AO ↓IR ACPC
Uva <sup>206</sup>	GPAA	Dorzolamida/timolol	↑VDF ACR ↓IR ACR
Harris <sup>156</sup>	GPAA	Dorzolamida/timolol	Aceleración en el tiempo de tránsito arteriovenoso en la AFG Sin efecto sobre FS coroideo ni en arterias retrobulbares.
Martínez <sup>189</sup>	GPAA	Dorzolamida/timolol	↑VDF AO ↑VDF ACPC ↓IR AO ↓IR ACPC
Januleviciene <sup>208</sup>	GPAA	Dorzolamida/timolol	↑VSM AO ↑VDF AO ↑VSM ACR ↑VDF ACR ↓IR ACR
Siesky <sup>207</sup>	GPAA	Dorzolamida/timolol	↑VDF ACR ↓IR ACR ↑VSM ACPC ↑VDF ACPC
Schmidt <sup>210</sup>	GPAA	Dorzolamida/timolol	↑ FSOP (FS coroideo)
?	?	Brimonidina/timolol	?
?	?	Brinzolamida/timolol	?
?	?	Travoprost/timolol	?
?	?	Bimatoprost/timolol	?

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; ACPC: arterias ciliares posteriores cortas; FSOP: flujo sanguíneo ocular pulsátil.

## 2.12. PAQUIMETRÍA, HIPERTENSIÓN OCULAR Y FLUJO

En la primera descripción que se hizo del tonómetro de Goldman hace casi 50 años <sup>220</sup> ya se mencionó la influencia del grosor corneal en la precisión de las medidas de la PIO. La disponibilidad de paquímetros puso de manifiesto que los errores en las medidas de la PIO, como consecuencia de los distintos grosores corneales, eran más comunes de lo que inicialmente se pensó <sup>221</sup>.

Se ha demostrado que pacientes con HTO tienen corneas más gruesas que aquellos con GPAA <sup>1,222</sup>. Por otro lado se ha descrito que los pacientes con GTN tienen una paquimetría media menor que la población general <sup>223,224</sup>.

La paquimetría fina podría ser una indicación de la existencia de otras estructuras oculares débiles, de ahí el posible incremento de susceptibilidad al daño glaucomatoso PIO dependiente (ej. una lámina cribosa débil y un NO más susceptible a PIO).

Ya los resultados obtenidos del OHTS hacían referencia a que pacientes hipertensos oculares con corneas delgadas tenían un mayor riesgo de desarrollar glaucoma <sup>1</sup>. Doyle et al <sup>225</sup> realizaron un análisis retrospectivo del grosor corneal central y los factores de riesgo vasculares de 54 pacientes con GPAA y 54 pacientes con GNT. Estos autores concluyeron que la paquimetría corneal central en GNT era significativamente menor que en GPAA, y que las corneas eran más delgadas en pacientes GNT con factores de riesgo vasculares que sin ellos. Katamay et al <sup>226</sup> mediante EDC estudiaron, en 63 pacientes con GPAA, la posible relación existente entre paquimetría corneal central y flujo sanguíneo retrobulbar basal, sin obtener una relación estadísticamente significativa entre ambos.

Con estos trabajos queda patente una línea de investigación que estudia una posible asociación entre paquimetría y FSO pero que hasta el día de hoy no ha obtenido resultados concluyentes.

# ***OBJETIVOS***

### 3. OBJETIVOS

El objetivo de esta tesis es valorar mediante EDC el efecto de la administración tópica de la combinación fija brimonidina 0,2% - timolol 0,5% en el flujo sanguíneo retrobulbar de pacientes hipertensos oculares.

Para ello se ha diseñado un estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciego.

Los objetivos concretos de esta tesis son los siguientes:

1. Estudiar la reproducibilidad individual de las medidas realizadas mediante el ecógrafo Toshiba Aplio SSA-770A a nivel de la ACR, AO y de las ACPC en los pacientes hipertensos oculares reclutados.
2. Analizar ecográficamente los parámetros hemodinámicos basales a nivel de la ACR y de la AO, en los pacientes hipertensos oculares que conforman la población de estudio.
3. Analizar, mediante EDC, la influencia de la administración tópica de la combinación fija brimonidina 0,2% - timolol 0,5% sobre los parámetros hemodinámicos de la AO y de la ACR tras 3 meses de tratamiento.
4. Evaluar la posible correlación entre las características basales de los 30 pacientes hipertensos oculares estudiados (mejor agudeza visual corregida, edad, presión intraocular, paquimetría, frecuencia cardíaca, tensión arterial diastólica, tensión arterial sistólica, capa de fibras nerviosas retinianas y desviación media) y los parámetros hemodinámicos de la AO y de la ACR antes de iniciar tratamiento.
5. Evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación fija brimonidina 0,2% - timolol 0,5% sobre la agudeza visual mejor corregida, el grosor corneal central, la presión intraocular, el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas, la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca, tras 3 meses de tratamiento en pacientes con HTO.

6. Analizar la posible correlación entre los parámetros hemodinámicos de la AO y de la ACR y, la mejor agudeza visual corregida, la presión intraocular, la paquimetría, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial diastólica, la tensión arterial sistólica y la capa de fibras nerviosas retinianas de los pacientes tratados con la combinación fija brimonidina 0,2%-timolol 0,5%, después de tres meses de tratamiento.

***PACIENTES Y MÉTODOS***

## 4. PACIENTES Y MÉTODOS

### 4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes diagnosticados de hipertensión ocular en la consulta de Glaucoma del hospital Ramón y Cajal entre diciembre de 2008 y abril de 2009 fueron remitidos para su valoración. Tras la realización de una historia clínica y exploración oftalmológica completa, y la comprobación del cumplimiento de los criterios de inclusión que posteriormente indicaremos, se propuso a los pacientes la participación en el presente estudio. Sólo se consideró un ojo de cada sujeto remitido, de tal modo que si los dos ojos eran candidatos, se eligió uno de forma aleatoria, aunque todas las exploraciones y pruebas fueron realizadas de forma bilateral.

El número de pacientes reclutados fue de 30. Se aleatorizaron de tal modo que, durante 3 meses, 15 de ellos recibieron tratamiento con brimonidina 0,2% - timolol 0,5% cada 12 horas y los otros 15 con placebo (Cloruro sódico al 0,9%) cada 12 horas, siempre en ambos ojos.

El ensayo clínico se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Ramón y Cajal (CODIGO: HTO-RYC-2 Versión: 2) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Eudra CT: 2008-001393-33], siendo el promotor la Dra. Gema Rebolleda.

#### 4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los sujetos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes que tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del estudio, los posibles riesgos que de él pueden derivarse, y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración, otorguen por escrito su consentimiento para participar en el estudio.
- Edad mayor de 18 años.
- Mejor agudeza visual corregida igual o superior a 20/30.
- Exploración del nervio óptico clínicamente normal.
- PIO  $\geq$  21 mmHg sin tratamiento, en al menos 3 ocasiones.

- Al menos 2 perimetrías automáticas estandarizadas normales (Humphrey Field Analyser 750, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, Calif.): test 24-2 con estrategia SITA estándar.

#### 4.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Láser, cirugía intraocular previa o lesiones oculares severas.
- Historia de oclusión de vasos retinianos, historia de neuropatía óptica o cualquier patología que pueda interferir en la realización o interpretación de los campos visuales.
- Defectos del campo visual secundarios a glaucoma o a otras patologías.
- PIO media > 30 mmHg.
- Retinopatía diabética preproliferativa o proliferativa.
- Ametropías esféricas > 5 dioptrías y astigmatismos > 3 D.
- Embarazo o planificación de quedarse embarazada durante el transcurso del estudio.
- Lactancia.
- Campo visual patológico de cualquier etiología.
- Presencia de patología sistémica que contraindique el uso de beta-bloqueantes o alfa-2 agonistas.
- Pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes, IECAS y calcio antagonistas.
- Alergia a alguno de los componentes de la combinación fija brimonidina-timolol.

#### 4.2. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO

Se trata de un ensayo clínico en fase IV con un principio activo de una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas. Es un estudio unicéntrico, doble ciego, aleatorizado, prospectivo y controlado con placebo.

Se realizó un proceso de aleatorización simple por el que los pacientes fueron asignados a recibir, bien el tratamiento con Combigan® (Brimonidina/Timolol) o el placebo (Cloruro sódico al 0,9%) en una proporción 1:1. La secuencia de aleatorización fue generada en la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal

utilizando el software STATA 9.0. La lista de aleatorización se ocultó mediante la utilización de sobres sellados y opacos que contenían el código de tratamiento asignado. Dado el limitado tamaño de la muestra no se realizó una aleatorización por bloques para evitar desenmascarar la secuencia de aleatorización en cada bloque.

Se utilizaron envases similares tanto para el fármaco en estudio como para el placebo y se etiquetaron como muestras de ensayos clínicos de acuerdo a lo establecido en el RD 223/2004.

### **4.3. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO**

#### **4.3.1. TRATAMIENTO A:**

- Composición: brimonidina (0,2mg/ml) y maleato de timolol (5mg/ml).
- Dosis por sujeto: una gota cada 12 horas, durante 3 meses.
- Vía de administración: tópica ocular.

#### **4.3.2. TRATAMIENTO B:**

- Composición: cloruro sódico 0,9 %.
- Dosis por sujeto: una gota cada 12 horas, durante 3 meses.
- Vía de administración: tópica ocular.

### **4.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO**

A los pacientes hipertensos oculares que cumplían criterios de inclusión se les ofreció entrar en el protocolo del estudio tras firmar un consentimiento informado que explicaba la naturaleza y objetivos del proyecto de investigación. A todos los pacientes se les explicaron los conocimientos actuales sobre la etiopatogenia del glaucoma, la importancia de la presión intraocular en la aparición y desarrollo de esta enfermedad, así como la aparición de nuevos factores patogénicos como lo vasculares y las razones que conducen a encontrar fármacos que mejoren el FSO. También se les comunicó los posibles efectos secundarios del tratamiento con el fármaco en estudio. Se intentó emplear un lenguaje sin tecnicismos y evitar influir sobre la decisión del paciente. Se especificó que la atención médica no sufriría deterioro alguno si el paciente decidía rehusar entrar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento.

#### 4.4.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del estudio:** REGISTRO DE CAMBIOS HEMODINÁMICOS RETROBULBARES MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR TRAS TRATAMIENTO TÓPICO CON BRIMONIDINA (0,2%) – TIMOLOL (0,5%) EN PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES

#### ***INTRODUCCION***

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del ensayo clínico en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

#### ***PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA***

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que **puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento** en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

También debe saber que puede ser (será) excluido del ensayo si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos, ya que usted al firmar la hoja de consentimiento adjunta, **se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.**

En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Para que usted pueda participar en el estudio deberá cumplir todos los criterios de inclusión especificados en el protocolo del ensayo. Usted está recibiendo información por escrito pero también recibirá información adicional oral, momento en el que podrá aclarar todas sus dudas referentes a cualquier aspecto del estudio, y así, estando de acuerdo, firmar la hoja de consentimiento que le adjuntamos.

#### ***DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:***

El estudio que se va a llevar a cabo tiene fines puramente científicos y es promovido por investigadores independientes. Participarán 30 personas en este estudio.

El objetivo final del estudio es determinar la influencia de Combigan (brimonidina /timolol) como fármaco antiglaucomatoso (hipotensor ocular) en el flujo sanguíneo ocular. Esto es, si favorece, dificulta o no influye en la cantidad de sangre que le llega al ojo. Estudios realizados en pacientes sugieren un papel importante del flujo sanguíneo ocular en el desarrollo y evolución del glaucoma.

Para ello se va a medir flujo de los vasos que aportan sangre al ojo, mediante ecografía doppler. Este es un procedimiento indoloro, seguro e inocuo, para el cual se aplica un dispositivo emisor de ultrasonidos cubierto de un gel sobre el párpado superior con los ojos cerrados. El procedimiento en ambos ojos dura aproximadamente de 20 a 30 minutos. Asimismo se le efectuarán medidas de tensión arterial, tensión ocular y frecuencia cardiaca, junto con una exploración oftalmológica completa que nos ayudarán a interpretar los resultados de la medición del flujo sanguíneo ocular al final del estudio. Después se les asignará al azar un tratamiento (sin que el participante ni el investigador conozcan de que caso se trata), bien con Combigan, un colirio comercializado que se emplea en el glaucoma para bajar la tensión ocular o bien con un colirio sin efecto farmacológico alguno (denominado placebo y que es suero fisiológico envasado para aplicar como un colirio), durante un periodo de 3 meses. Se sigue este procedimiento para evitar que las opiniones previas del investigador influyan en los resultados finales del estudio. Pasado este periodo se repetirá la ecografía doppler y se analizarán los datos obtenidos comparándolos con los previos a la administración del fármaco. De esta manera se podrán detectar posibles efectos favorecedores o entorpecedores del flujo sanguíneo que llega al ojo por parte de estos fármacos.

La aparición de efectos secundarios derivados del fármaco podrá suponer la suspensión del mismo antes de terminar el estudio, aplicando los mismos criterios médicos que si no se estuviese participando en el estudio.

Una vez realizadas las medidas del flujo se suspenderá, mantendrá o cambiará el fármaco hipotensor en función de la respuesta al tratamiento, tanto en los individuos que recibieron el fármaco como en los que recibieron el placebo.

Cualquier nueva información referente a los fármacos y técnicas utilizados en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada.

### ***BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO***

Los pacientes que participen en este estudio pueden obtener beneficio si el fármaco a estudio consigue aumentar el flujo o la cantidad de sangre que llega al ojo. También es

posible la participación en este estudio no aporte beneficio alguno al paciente. El resultado del estudio puede mejorar en un futuro la forma de tratar el glaucoma.

Combigan es un fármaco comercializado que se utiliza para bajar la tensión ocular.

Al igual que todos los medicamentos Combigan puede tener efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.

-Trastornos oculares: enrojecimiento de los ojos, sensación de ardor, conjuntivitis alérgica, alteración de la visión, enrojecimiento de los párpados, sensación de cuerpo extraño, aumento del crecimiento y número de pestañas, inflamación dentro del ojo y cambio de coloración del iris.

-Trastornos generales: nerviosismo, hipertensión, dolor de cabeza, palpitaciones, erupción cutánea y cansancio.

### **TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

Existen otros colirios comercializados para bajar la tensión ocular a parte del utilizado en el estudio. Incluso puede recibir el mismo tratamiento que se utilizará en el estudio aunque decida no participar en él. El investigador informará al paciente sobre los otros colirios si éste lo desea.

### **CONFIDENCIALIDAD**

Todos los datos que usted nos facilitará, tanto para la elaboración de su *Historia clínica*, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en nuestro Servicio, en soporte papel y en formato informático. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Los datos serán incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Asimismo, la transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley y el R.D. 994/99. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Usted tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, poniéndose en contacto con el investigador principal

A los datos sólo podrán acceder los miembros del Servicio de Oftalmología que gestionan la base y que están obligados a mantener la confidencialidad de la

información en ella recogida. Podrán tener acceso a los datos del ensayo, identificados mediante un código numérico para mantener el anonimato, un representante del CEIC del Hospital Ramón y Cajal y/o de las Autoridades Sanitarias. Tampoco se revelará su identidad si se publican los resultados del estudio.

#### ***COMPENSACIÓN ECONÓMICA***

No obtendrá compensación económica por su participación en el estudio. La medicación que se va a estudiar se le proporcionará de forma gratuita.

#### ***OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES***

En caso de duda respecto a sus derechos debe dirigirse al Comité Ético de Investigación Clínica o al Servicio de Atención al Paciente del Hospital.

En el caso de ser mujer, **se debe comprometer a utilizar un método anticonceptivo o abstenerse de mantener relaciones sexuales, con el fin de no quedarse embarazada.**

El método anticonceptivo a utilizar será uno de barrera (preservativo), que además evitará la transmisión del VIH.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

#### ***PERSONAS DE CONTACTO***

Usted tendrá en todo momento a su disposición un equipo de profesionales sanitarios a los que no debe dudar en preguntar cualquier duda que le surja sobre medicación, comidas y bebidas que pueden tomar, etc. En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales del estudio, en el teléfono 91 3368818.

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador**

**Nombre y Fecha**

**Nombre y Fecha:**

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

Título del Ensayo: “REGISTRO DE CAMBIOS HEMODINÁMICOS RETROBULBARES MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR TRAS TRATAMIENTO TÓPICO CON BRIMONIDINA (0,2%) – TIMOLOL (0,5%) EN PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES”

Código de protocolo:

Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal

Yo (nombre y apellidos)

.....  
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....  
Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA :

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :

FIRMA DEL INVESTIGADOR

#### 4.4.2. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIONES REALIZADAS

En la primera visita o visita basal a cada paciente se le realizó una **historia clínica** completa que constaba de:

- Datos epidemiológicos.
- Antecedentes personales sistémicos.
- Antecedentes personales oftalmológicos.
- Antecedentes familiares de enfermedades oculares.

En esta misma visita, a todos los pacientes se les realizó una **exploración oftalmológica** completa que incluía:

- Mejor agudeza visual corregida en cada ojo.
- Perimetría estática automática estandarizada con el campímetro Humphrey (Humphrey Field Analyser 750, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA): test 24-2 con estrategia SITA estándar (Swedish Interactive Threshold Algorithm) en ambos ojos. El parámetro utilizado para el análisis de datos fue el valor de la desviación media (DM).
- Biomicroscopía del segmento anterior.
- Presión intraocular mediante tonometría de aplanación de Goldman.
- Grosor corneal central mediante paquimetría ultrasónica.
- Estudio del ángulo mediante gonioscopia con la lente de tres espejos de Goldman.
- Exploración del fondo de ojo mediante oftalmoscopia indirecta.
- Valoración de la cabeza del nervio óptico mediante biomicroscopía con lente de no contacto.
- Estudio con tomografía de coherencia óptica con StratusOCT® (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA) de la capa de fibras nerviosas (CFN) de la retina mediante el protocolo de adquisición “Fast RNFL Thickness”. Para la obtención de datos se empleó el protocolo “RNFL Thickness Average”. El parámetro utilizado para el análisis de datos fue el valor medio de la CFN para los 360°. La mínima intensidad de la señal exigida fue 6.
- Ecografía doppler color de la AO, ACR y ACPC (tres medidas de cada arteria).

Aparte de la exploración oftalmológica, a todos los pacientes se les registró en consulta la tensión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca.

#### **4.4.3. SEGUIMIENTO**

Tras su inclusión, los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos de tratamiento, de tal forma que un grupo se instilaría 1 gota de Brimonidina 0,2%-timolol 0,5% cada 12 horas y el otro grupo 1 gota de cloruro sódico al 0,9% (placebo) también cada 12 horas. En consulta, el investigador le explicó a cada paciente cómo instilarse la gota y les dio una pauta por escrito.

Después de la visita inicial, los pacientes fueron revisados a los 3 meses, en cuyo momento se les repitió la exploración de la primera visita, excepto la perimetría estática. Asimismo, se evaluaron los posibles efectos secundarios aparecidos durante el período de tratamiento.

#### **4.5. ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR**

La exploración retrobulbar con ecografía doppler color se llevó a cabo con el ecógrafo Toshiba Aplio SSA-770A (Toshiba Medical Systems, Zoetermeer, Holanda), utilizando una sonda lineal de 7,5 MHz (Figura 6). Se realizó con el paciente en posición de decúbito supino, los ojos cerrados y con la cabeza inclinada 30° aproximadamente. Se le indicó al paciente que mantuviese la mirada al frente en la medida de lo posible. A continuación, se aplicó el transductor suavemente sobre el párpado superior previa colocación de gel conductor, evitando ejercer presión sobre el globo ocular que pudiera disminuir las velocidades de flujo y así falsear las mediciones<sup>227</sup>. De forma rutinaria, el examen comenzaba con la localización de la imagen hiporreflectiva del nervio óptico en modo B, el cual supone una referencia anatómica muy útil para la localización e identificación de los vasos sanguíneos retrobulbares. Seguidamente, y mediante el modo doppler color se procedía a identificar la AO, que se encuentra aproximadamente a unos 10-15 mm detrás del globo ocular, nasal y ligeramente superior al nervio óptico. Para la medición de esta arteria se utilizó una ventana de examen de 5 mm. La ACR se localiza dentro de la porción retrolaminar del nervio óptico, a 2-3 mm del globo ocular, utilizando en este caso una ventana de examen de 1,5 mm. Las ACPC se localizaron al lado nasal y temporal del NO a 2-3 mm

del globo. Dado que se trata de vasos de poco calibre y trayecto muy corto fue difícil aplicar el ángulo de insonación (Figura 7).

Se utilizó el modo “power doppler” el cual intensifica la señal, cuando se consideró necesario para una mejor localización de las arterias. Seguidamente se obtuvieron ondas velocimétricas sucesivas para cada arteria, de tal modo que cuando se adquirieron cuatro ondas velocimétricas consecutivas con una clara definición del pico sistólico y del mínimo diastólico se procedió a congelar la imagen. La onda velocimétrica de la AO presenta una forma típica, con un pico sistólico máximo marcado, una incisura dicrota en relación con el cierre de la válvula aórtica y una declinación suave de flujo diastólico (Figura 3 y 8). Sin embargo la onda velocimétrica de la ACR muestra un menor ascenso y descenso de la velocidad por ser una arteria de menor resistencia (Figura 3 y 9).

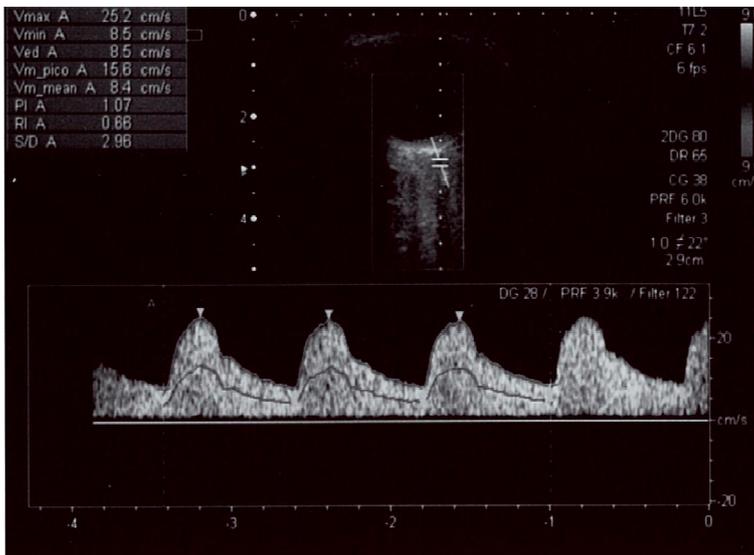
Todas las ondas velocimétricas fueron obtenidas tras la corrección del ángulo de insonación, de tal manera que éste siempre estuviera comprendido entre valores de 40° y 60°. Ángulos por encima de 60° infraestiman la velocidad del flujo, y ángulos por debajo de 40° la sobreestiman. Para realizar esta corrección fue necesario visualizar la dirección del vaso; es por esto, por lo que las ACPC pueden arrojar datos erróneos en cuanto a las velocidades del flujo sanguíneo<sup>8</sup>. Posteriormente a que el examinador posicione el cursor delimitando las ondas velocimétricas, el software del ecógrafo de forma automática procede a realizar el análisis espectral de dichas ondas, obteniendo las mediciones de la velocidad sistólica máxima (VSM), la velocidad diastólica final (VDF) y el índice de resistencia de Pourcelot’s (IR) según la fórmula:  $IR = (VSM - VDF) / VSM$ . La VSM se define como la velocidad más alta durante la fase sistólica del ciclo cardíaco y la VDF como la mínima velocidad del flujo al final de la fase diastólica, antes del próximo ciclo cardíaco.

El resultado final de cada medición para cada paciente corresponde con la media aritmética de la suma de cada medición en tres registros independientes entre sí. El intervalo de tiempo entre cada registro de un mismo vaso fue de 5 minutos. La exploración fue llevada a cabo siempre por un mismo examinador (BPH).

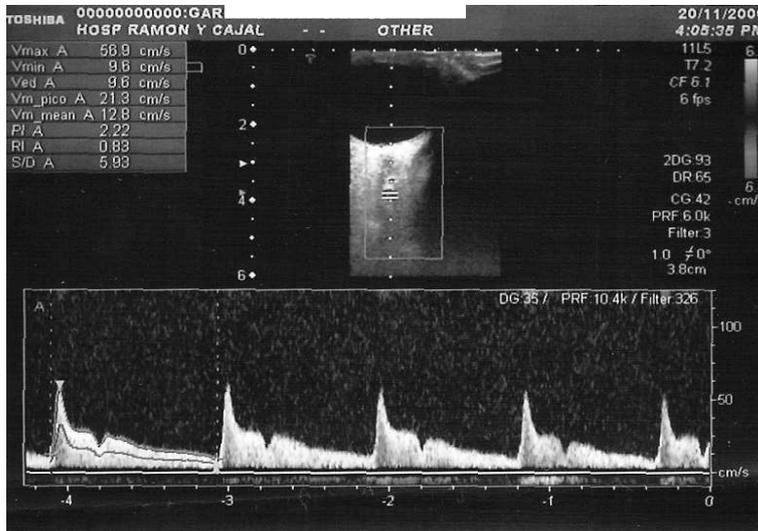
**Figura 6:** Ecógrafo Toshiba Aplio SSA-770A (Toshiba Medical Systems, Zoetermeer, Holanda).



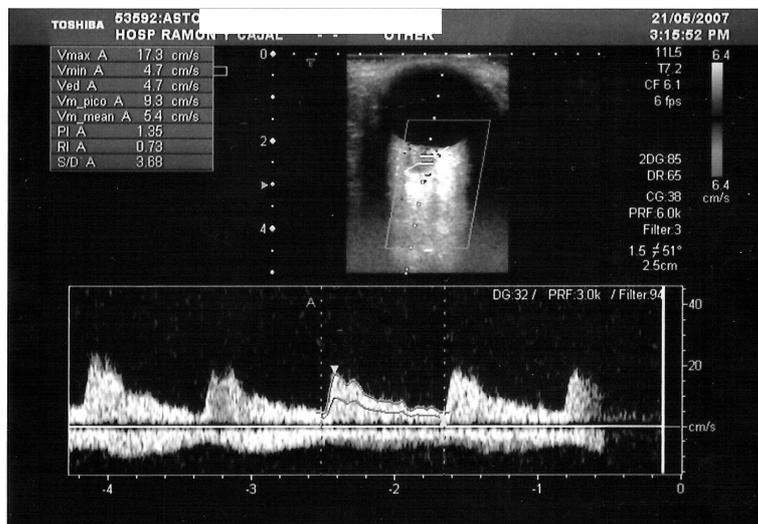
**Figura 7.** Registro de la onda velocimétrica de una arteria ciliar posterior corta.



**Figura 8.** Registro de la onda velocimétrica de la arteria oftálmica. Se observa un pico sistólico máximo marcado, una incisura dicrota y una declinación suave del flujo diastólico.



**Figura 9.** Registro de la onda velocimétrica de la arteria central de la retina.



#### 4.6. MÉTODO ESTADÍSTICO

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS versión 15.0 (LEAD Technologies, Inc) para Windows.

Las *variables cuantitativas* se resumieron en su media y desviación estándar, y en mediana y rango. Para conocer el tipo de distribución que seguían las variables basales se aplicó el **test de Kolmogorov-Smirnov**. El p-valor correspondiente para las variables cuantitativas MAVC, edad, PIO, GCC, grosor CFNR, FC, TAS, TAD y DM no fue significativo, indicando que se podía asumir que dichas variables seguían una distribución normal; Es por ello que se utilizó la **prueba *t* de Student para muestras independientes** para su comparación basal. Sin embargo, no pudimos constatar que las medidas del flujo sanguíneo ocular, obtenidas mediante EDC, siguieran una distribución normal de tal forma que para su análisis se utilizaron pruebas no paramétricas. La existencia de diferencias basales de las medidas de flujo entre los 2 grupos se analizó mediante la Prueba de **Mann-Whitney para variables independientes no paramétricas**.

Las comparaciones de *variables cualitativas* entre el Grupo Tratamiento (tratado con brimonidina 0,2%-timolol 0,5%) y el Grupo Placebo (tratado con cloruro sódico al 0,9%) se realizaron mediante la **prueba de Chi cuadrado**.

Para analizar la existencia de diferencias en los parámetros hemodinámicos retrobulbares estudiados tras 3 meses de tratamiento con brimonidina-timolol vs. Placebo, se utilizó la **prueba de los signos de Wilcoxon**, prueba no paramétrica para comparar la mediana de dos muestras relacionadas que utilizamos como alternativa a la **prueba *t* de Student para muestras relacionadas** cuando no se puede suponer la normalidad de dichas muestras.

Para estudiar la reproducibilidad de las medidas realizadas con el ecógrafo Toshiba Aplio SSA-770A en la obtención de parámetros hemodinámicos en la AO y ACR se utilizó el cálculo del **coeficiente de correlación intraclase (CCI)**<sup>228,229</sup>. El CCI es el índice más apropiado para cuantificar la concordancia entre diferentes mediciones de una variable numérica. Dicho coeficiente estima el promedio de las correlaciones entre todas las posibles ordenaciones de los pares de observaciones disponibles. Como toda proporción, los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1, de modo que la máxima

concordancia posible corresponde a un valor de  $CCI = 1$ . En este caso, toda la variabilidad observada se explicaría por las diferencias entre sujetos y no por las diferencias entre los métodos de medición o los diferentes observadores. Por otro lado, el valor  $CCI = 0$  se obtiene cuando la concordancia observada es igual a la que se esperaría que ocurriera sólo por azar (Tabla 8). Para analizar la reproducibilidad también se calculó el **coeficiente de variación (CV)**, el cual es una medida de dispersión muy útil y que corresponde al cociente entre la desviación estándar y la media. El CV es típicamente menor que 1 (100%), y si toma un valor mayor a 1,5 (150%) hay que buscar posibles fuentes de heterogeneidad en los datos.

Para el análisis de correlaciones entre 2 variables se utilizó el **coeficiente de correlación de Spearman (Rho de Spearman)** para variables no paramétricas. Una  $p < 0,05$  se considera significativa para rechazar la hipótesis nula. El descenso de la PIO se relacionó con los cambios en el IR de la ACR mediante un análisis de regresión lineal.

**Tabla 8.** Valoración de la concordancia según los valores del Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI).

Valor del CCI	Fuerza de concordancia
>0,90	Muy Buena
0,71-0,90	Buena
0,51-0,70	Moderada
0,31-0,50	Mediocre
<0,30	Mala o Nula

# ***RESULTADOS***

## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO TOTAL DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN OCULAR INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Treinta y ocho pacientes diagnosticados de hipertensión ocular fueron remitidos desde el Servicio de Glaucoma para valorar si cumplían los criterios de inclusión del ensayo clínico. Ocho de estos pacientes fueron excluidos de la participación en el estudio por diversas causas. Dos pacientes varones fueron excluidos por presentar miopía mayor de -3 dioptrías (-6 y -4 dioptrías). Dos pacientes mujeres no se incluyeron en el estudio por presentar una de ellas retinopatía proliferativa y en el segundo caso por presentar drusas del nervio óptico con leves alteraciones campimétricas asociadas. Por último 4 pacientes, 3 mujeres y 1 varón quedaron excluidos del estudio por estar bajo tratamiento sistémico con IECA y/o beta-bloqueantes.

De tal forma que, un total de 30 pacientes hipertensos oculares fueron incluidos en el ensayo clínico. Las principales características demográficas de los participantes del estudio se presentan en la Tabla 9. Fueron 15 mujeres y 15 varones con una **edad media de 62,33 (desviación estándar [DE] 10,67), rango de 42 a 82 años**. Todos ellos de raza blanca. Fueron estudiados 14 ojos derechos y 16 izquierdos.

Como se ha comentado anteriormente, por medio de un proceso de aleatorización simple se generaron dos grupos. Un primer grupo de pacientes recibió tratamiento con brimonidina 0,2%-timolol 0,5% (Grupo Tratamiento) y un segundo grupo recibió tratamiento con cloruro sódico al 0,9% (Grupo Placebo).

A continuación, en la Tabla 9, se detallan las características basales de todos los pacientes que conforman la población total de estudio.

**Tabla 9.** Descriptiva de los datos basales de la población total de estudio.

<i>Visita basal</i>	Nº	Media (DS)	DE	Rango
<b>MAVC</b>	30	0,89	0,13	0,7-1
<b>Edad (años)</b>	30	62,33	10,67	42-82
<b>PIO (mg.)</b>	30	23	1,54	21-26
<b>Paquimetría (micras)</b>	30	575,06	29,74	516-620
<b>FC (l/min)</b>	30	71,13	5,52	59-83
<b>TAS (mmHg.)</b>	30	145,80	9,47	120-155
<b>TAD (mmHg)</b>	30	79,50	5,76	62-84
<b>DM (dB)</b>	30	1,28	0,8	-1,12-1,80
<b>Grosor CFNR (micras)</b>	30	105,1	8,2	90-112

MAVC: mejor agudeza visual corregida; PIO: presión intraocular; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; DM: desviación media; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; DS: desviación estándar.

## 5.2. DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO TRATAMIENTO Y EL GRUPO PLACEBO EN EL MOMENTO BASAL

Las diferencias basales entre ambos brazos de estudio quedan reflejadas en la Tabla 10. Los resultados se expresan como media y desviación estandar.

**Tabla 10.** Diferencias basales entre ambos brazos de estudio.

<i>Visita basal</i>	<b>Grupo Tratamiento</b> (Brimonidina 0,2% - Timolol 0,5%)	<b>Grupo Placebo</b> (Cloruro sódico 0,9%)	<b>P</b>
	<i>Media (DS)</i>	<i>Media (DS)</i>	
<b>Nº Ojos</b>	15	15	<b>1*</b>
<b>MAVC</b>	0.89 (0.11)	0.90 (0.16)	<b>0,69*</b>
<b>Edad (años)</b>	63.1 (9.1)	61.5 (12.3)	<b>0,68*</b>
<b>PIO (mmHg)</b>	23.0 (1.2)	22.9 (1.8)	<b>0,48*</b>
<b>Paquimetría (µm)</b>	572.9 (30.3)	576 (29.9)	<b>0,59*</b>
<b>FC (l/min)</b>	70.8 (2.4)	71 (3.5)	<b>0,27*</b>
<b>TAS (mmHg)</b>	142.9 (14.1)	144.8 (16.3)	<b>0,32*</b>
<b>TAD (mmHg)</b>	78.3 (11.2)	79.1 (10.8)	<b>0,43*</b>
<b>DM (dB)</b>	1,32 (0,61)	1,22(0,52)	<b>0,19*</b>
<b>Grosor CFNR</b> (micras)	108,24 (6,2)	99,75(9,86)	<b>0,32*</b>
<b>Sexo (V/M)</b>	8/7	7/8	<b>0,61<sup>†</sup></b>

MAVC: mejor agudeza visual corregida; PIO: presión intraocular; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; DM: desviación media; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. V:varón; M:mujer. \* Prueba t de Student. <sup>†</sup>Prueba de chi cuadrado

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos tratamiento y placebo para ninguna de las variables medidas en el momento basal.

### 5.3. REPRODUCIBILIDAD INTRAOBSERVADOR DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS OBTENIDOS MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR

Hasta la actualidad, no se han publicado trabajos que valoren la reproducibilidad de los parámetros hemodinámicos retrobulbares obtenidos mediante ecografía doppler color en pacientes hipertensos oculares. No obstante, diversos estudios han demostrado una buena reproducibilidad de la ecografía doppler color en el análisis de parámetros hemodinámicos retrobulbares<sup>7,8,22,108,110,111</sup>, siendo mayor la reproducibilidad intraobservador<sup>112</sup> y mejorable con la experiencia del examinador.

Para poder considerar cómo válido los valores hemodinámicos retrobulbares obtenidos en nuestro ensayo clínico mediante EDC, se realizó previamente un estudio de reproducibilidad que confirmase que ésta técnica permitiría analizar las posibles diferencias en el FSO entre ambos grupos. En dicho análisis se utilizaron las medidas basales de los parámetros hemodinámicos retrobulbares de la AO, ACR y de las ACPC de los 30 pacientes hipertensos oculares. Se efectuaron tres mediciones independientes de VSM, VDF e IR en AO, ACR y ACPC, con una separación entre medidas del mismo vaso de 5 minutos. La exploración fue llevada a cabo siempre por el mismo examinador (BPH). En la tabla 11 se recoge la secuencia de los 30 pacientes estudiados según ojo explorado y edad. Como se ha comentado con anterioridad, por medio de un proceso de aleatorización simple se generaron dos grupos. Los pacientes del primer grupo recibieron tratamiento con la combinación fija brimonidina-timolol, mientras que aquellos que constituían el segundo grupo recibieron tratamiento con cloruro sódico 0,9%.

La reproducibilidad en la obtención de parámetros hemodinámicos retrobulbares se evaluó mediante el cálculo del CV y el CCI en cada arteria y para cada uno de dichos parámetros (Tabla 12).

En la AO y ACR, se obtuvieron valores de CCI mayores de 0,70, de tal forma que se considera una buena reproducibilidad de la técnica (Tabla 8). Se observó una muy buena concordancia de las medidas del IR (**CCI=0,91; CV=8 %**) de la AO y una buena concordancia de las medidas de la VSM (**CCI=0,83; CV=28%**) y de la VDF (**CCI= 0,80; CV=38%**) de la AO; sin embargo la reproducibilidad de las medidas de las velocidades de la ACR fue algo menor, con una mayor variabilidad de los datos obtenidos, que se aprecia en una mayor amplitud de los intervalos de confianza. No obstante, **el CCI fue mayor de 0,70 en todos los parámetros obtenidos en la ACR,**

por lo que se puede presuponer una buena reproducibilidad de la EDC en esta arteria (Tabla 12).

La **reproducibilidad de las ACPC** resultó ser menor que la obtenida para la AO y ACR definiéndose como moderada (Tabla 8) ya que el valor del **CCI osciló de 0,63 a 0,57 en todas sus medidas** (inferior a 0,7) (Tabla 12).

Consideramos que al ser las medidas en estas arterias menos reproducibles, podrían dar lugar a dificultad en la interpretación de los resultados obtenidos y por ello se decidió no incluirlas en el análisis de datos del estudio.

**Tabla 11.** Secuencia de pacientes estudiados mediante ecografía doppler color.

Paciente	Edad (años)	Sexo	Ojo
1	52	V	Derecho
2	50	V	Izquierdo
3	60	M	Izquierdo
4	68	M	Izquierdo
5	76	M	Derecho
6	67	M	Izquierdo
7	59	V	Derecho
8	42	V	Izquierdo
9	46	M	Izquierdo
10	71	V	Derecho
11	50	V	Derecho
12	80	V	Derecho
13	82	M	Izquierdo
14	60	V	Izquierdo
15	60	M	Izquierdo
16	55	M	Derecho
17	82	M	Derecho
18	58	V	Izquierdo
19	67	V	Derecho
20	56	V	Izquierdo
21	65	M	Derecho
22	64	V	Derecho
23	55	M	Izquierdo
24	60	V	Izquierdo
25	68	M	Derecho
26	43	M	Derecho
27	72	M	Izquierdo
28	68	M	Derecho
29	65	V	Izquierdo
30	69	V	Izquierdo

V:varón; M:mujer.

**Tabla 12.** Reproducibilidad intraobservador de las medidas obtenidas en la AO, ACR y ACPC.

<i>Visita basal</i>	Rango	% CV	CCI (intervalo de confianza)
<b>Arteria Oftálmica</b>			
VSM (cm/s)	(24,1 -77,7)	28	0,83 (0,81-0,86)
VDF (cm/s)	(4,30 - 20)	38	0,80 (0,79-84)
<b>IR</b>	(0,60 – 0,85)	<b>8</b>	<b>0,91 (0,88-0,95)</b>
<b>Arteria central de la retina</b>			
VSM (cm/s)	(9,70 – 30,60)	27	0,74 (0,59-0,81)
VDF (cm/s)	(2,03 – 7,63)	36	0,73 (0,58-0,80)
<b>IR</b>	(0,52 – 0,80)	<b>8</b>	<b>0,92 (0,83-0,95)</b>
<b>ACPC Nasaes</b>			
VSM (cm/s)	(6,9-16,5)	34	<b>0,62</b> (0,44-0,72)
VDF (cm/s)	(5,5-2)	46	<b>0,59</b> (0,38-0,75)
<b>IR</b>	(0,52-0,70)	11	<b>0,57</b> (0,41-0,69)
<b>ACPC Temporales</b>			
VSM (cm/s)	(6,7-15,3)	29	<b>0,61</b> (0,52-0,71)
VDF (cm/s)	(5,1-1,9)	37	<b>0,60</b> (0,49-0,72)
<b>IR</b>	(0,51-0,68)	12	<b>0,63</b> (0,51-0,70)

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; CV: coeficiente de variación; CCI: coeficiente de correlación intraclase. ACPC: arterias ciliares posteriores cortas.

#### 5.4. MEDIAS DE LAS VELOCIDADES E ÍNDICES DE RESISTENCIA BASALES DE LAS ARTERIAS CENTRAL DE LA RETINA Y OFTÁMICA DE LA POBLACIÓN TOTAL DE ESTUDIO

En la siguiente tabla se resumen las medias de los valores hemodinámicos retrobulbares basales de la ACR y de la AO de los 30 pacientes hipertensos oculares incluidos en el estudio (Tabla 13).

**Tabla 13.** Valores basales de los parámetros hemodinámicos retrobulbares, obtenidos mediante EDC, de la población total de estudio.

<i>Visita basal</i>	Media (DS)	Mediana (Rango)
<b>Arteria Oftálmica</b>		
<b>VSM (cm/s)</b>	46,46 (12,55)	43,15 (24,12-77,77)
<b>VDF(cm/s)</b>	10,15 (4,36)	8,1 (4,30-20,00)
<b>IR</b>	0,75 (0,06)	0,74 (0,60-0,85)
<b>Arteria Central de la Retina</b>		
<b>VSM (cm/s)</b>	18,71 (5,09)	18,53 (9,70-30,60)
<b>VDF (cm/s)</b>	4,38 (1,58)	4,15 (2,03-7,63)
<b>IR</b>	0,72 (0,06)	0,74 (0,52-0,80)

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; DS (desviación estándar).

### 5.5. DIFERENCIA DE LAS VELOCIDADES E ÍNDICES DE RESISTENCIA BASALES ENTRE AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

En el momento basal no existían diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos Tratamiento y Placebo en ninguna de las variables obtenidas mediante EDC, en relación al flujo sanguíneo retrobulbar (Tabla 14).

**Tabla 14.** Diferencias basales entre ambos grupos de estudio en las medidas de flujo sanguíneo ocular.

	<b>Grupo Tratamiento (Brimonidina/Timolol)</b>	<b>Grupo Placebo (Cloruro Sódico 0,9%)</b>	<b>P</b>
	<i>Visita Basal</i>	<i>Visita Basal</i>	
	<b>Mediana (Rango)</b>	<b>Mediana (Rango)</b>	
<b>Arteria Oftálmica</b>			
<b>VSM<sub>(cm/s)</sub></b>	41,03 (24,1-63,43)	48,56 (27,3-77,7)	<b>0,06*</b>
<b>VDF<sub>(cm/s)</sub></b>	8,43 (5,3-18)	7,76 (4,3-20)	<b>0,95*</b>
<b>IR</b>	0,72 (0,60-0,85)	0,74 (0,71-0,83)	<b>0,11*</b>
<b>Arteria Central de la Retina</b>			
<b>VSM<sub>(cm/s)</sub></b>	20 (12,97-30,6)	16,26 (9,7-23,87)	<b>0,16*</b>
<b>VDF<sub>(cm/s)</sub></b>	4,43 (2,87-7,53)	3,2 (2,03-7,63)	<b>0,06*</b>
<b>IR</b>	0,73 (0,66-0,78)	0,74 (0,52-0,80)	<b>0,22*</b>

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; DS: desviación estándar. Se presenta como mediana y rango. \*Mann-Whitney.

## 5.6. EFECTO SOBRE LAS MEDIDAS DEL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR DE LA COMBINACIÓN FIJA BRIMONIDINA 0,2%- TIMOLOL 0,5% EN EL GRUPO TRATAMIENTO, Y DEL CLORURO SÓDICO EN EL GRUPO PLACEBO EN EL TERCER MES

Tras el tratamiento durante 3 meses con brimonidina 0,2%- timolol 0,5% el **IR** de la **ACR** experimentó un descenso estadísticamente significativo (**P=0,007**), con un descenso promedio en valor absoluto de **0,04**. Ejemplos de imágenes ecográficas dónde se observa dicho descenso (Figura 10).

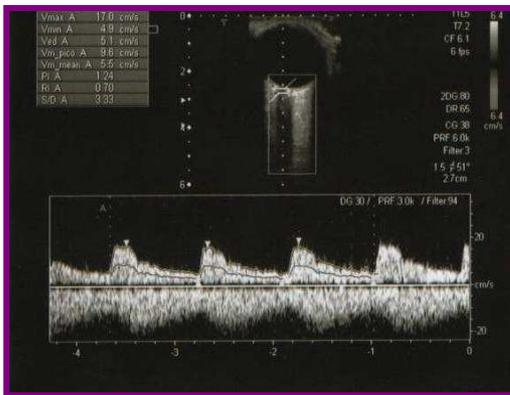
**Por otro lado, no hubo cambios significativos sobre la VSF, VDF de la ACR y AO ni sobre el IR de la AO, sin embargo podemos destacar una tendencia a la baja del IR de la AO y una tendencia al alza de la VDF de la ACR en el grupo tratado, que podría ir en relación con el descenso significativo del IR de la ACR.** En el grupo placebo no hubo cambios significativos en los parámetros retrobulbares (Tabla 15).

**Tabla 15.** Velocidad sistólica máxima, velocidad diastólica final, índice de resistencia de las arterias central de la retina y oftálmica tras 3 meses de tratamiento con brimonidina-timolol versus placebo. Los resultados se expresan como media (desviación estándar)

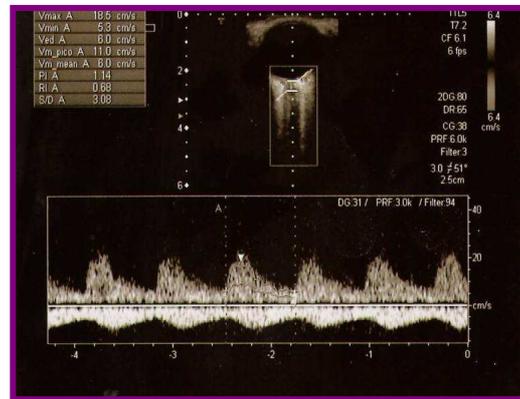
	<b>Brimonidina - Timolol Visita basal</b>	<b>Brimonidina - Timolol 3<sup>er</sup> mes</b>	<b>P</b>	<b>Placebo Visita basal</b>	<b>Placebo 3<sup>er</sup> mes</b>	<b>P</b>
<b>Arteria Oftálmica</b>						
<b>VSM (cm/ s)</b>	43,95 (16,7)	40,83(20,2)	<b>0,16</b>	47,94(17,5)	42,27(21,1)	<b>0,48</b>
<b>VDF (cm/ s)</b>	10,83 (6,9)	10,24(10,4)	<b>0,87</b>	10,47 (4,7)	9,29 (5,4)	<b>0,75</b>
<b>IR</b>	<u>0,73 (0,07)</u>	<u>0,70 (0,09)</u>	<b>0,09</b>	0,75 (0,04)	0,76 (0,05)	<b>0,18</b>
<b>Arteria Central de la Retina</b>						
<b>VSM (cm/ s)</b>	20,22 (5,2)	20 (5,3)	<b>0,10</b>	17,20 (4,7)	18,47 (6,1)	<b>0,17</b>
<b>VDF (cm/ s)</b>	<u>4,80 (1,4)</u>	<u>5,04 (1,7)</u>	<b>0,08</b>	3,98 (1,6)	4,05 (1,7)	<b>0,1</b>
<b>IR</b>	<b>0,72 (0,05)</b>	<b>0,68 (0,06)</b>	<b>0,007</b>	0,73 (0,08)	0,75 (0,04)	<b>0,62</b>

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; Se presenta como media (DE). Wilcoxon Signed Ranks Test.

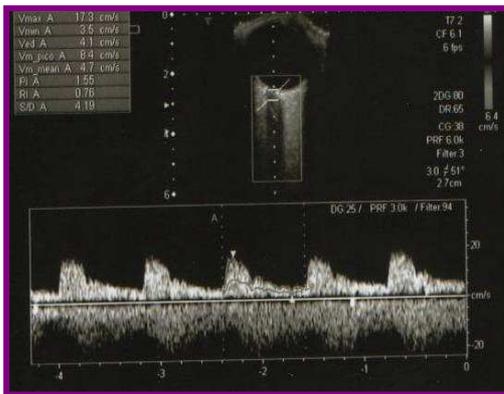
**Figura 10.** Imágenes de la ACR con ecografía doppler color antes y después del tratamiento con brimonidina-timolol.



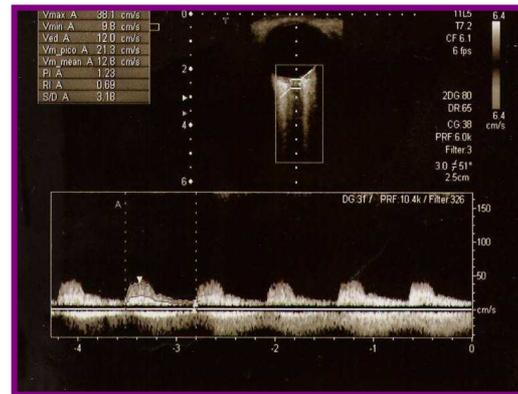
**IR ACR BASAL: 0,70**



**IR ACR FINAL: 0,68**



**IR ACR BASAL: 0,75**



**IR ACR FINAL: 0,70**

## 5.7. EFECTO DE LA COMBINACIÓN FIJA BRIMONIDINA 0,2%- TIMOLOL 0,5% EN EL GRUPO TRATAMIENTO VS EL EFECTO DEL CLORURO SÓDICO AL 0,9% EN EL GRUPO PLACEBO EN RELACIÓN CON:

### 5.7.1. LA PRESIÓN INTRAOCULAR, LA TENSIÓN ARTERIAL Y LA FRECUENCIA CARDIACA:

La combinación fija brimonidina 0,2%-timolol 0,5% redujo significativamente la PIO tras 3 meses de tratamiento ( $P=0,001$ ) con un descenso medio **6,4 (2,66) mmHg (27,4%) [Mediana: 6; Rango (2-10)]** (Tabla 16), mientras que el tratamiento placebo no generó cambios significativos en la PIO ( $P=0,33$ ).

Los cambios en la TAS y la TAD fueron mínimos y no estadísticamente significativos en ambos grupos de estudio (Tabla 16).

El pulso cardiaco experimentó un descenso medio estadísticamente significativo de **3,3 l/min** en aquellos pacientes tratados con brimonidina 0,2% - timolol 0,5% tras los 3 meses de tratamiento ( $P=0,001$ ).

**Tabla 16.** Presión intraocular, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y frecuencia cardiaca, en el momento basal y tras 3 meses de tratamiento con brimonidina 0,2% - timolol 0,5% vs. Placebo.

	Grupo Tratamiento (Brimonidina-timolol)	Grupo Placebo (Cloruro sódico 0,9%)
<b>PIO</b>		
<i>Visita Basal</i>	23,0 (1,20)	22,9 (1,8)
<i>3 meses</i>	16,6 (2,76)	22,3 (2,1)
<b>P</b>	<b>0,001</b>	<b>0,33</b>
<b>TAS</b>		
<i>Visita Basal</i>	142,9 (14,1)	144,8 (16,3)
<i>3 meses</i>	141,1 (12,1)	141,8 (14,6)
<b>P</b>	<b>0,31</b>	<b>0,72</b>
<b>TAD</b>		
<i>Visita Basal</i>	78,3 (11,2)	79,1 (10,8)
<i>3 meses</i>	77,2 (9,8)	81,3(7,2)
<b>P</b>	<b>0,24</b>	<b>0,51</b>
<b>FC</b>		
<i>Visita Basal</i>	70,8 (2,4)	71(3,5)
<i>3 meses</i>	67,5 (2,5)	70,8(3,1)
<b>P</b>	<b>0,04</b>	<b>0,4</b>

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; MAVC: mejor agudeza visual corregida; PIO: presión intraocular. Test T de Student para muestras apareadas. Se presenta como Media (desviación estándar).

### 5.7.2. LA AGUDEZA VISUAL, LA PAQUIMETRÍA Y EL GROSOR DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS

Tras 3 meses de tratamiento con la combinación fija brimonidina 0,2% -timolol 0,5%, ni la mejor agudeza visual corregida (P= 0,31), ni el grosor corneal central (P=0,25), ni la capa de fibras nerviosas de la retina (P= 0,17) se modificaron de forma estadísticamente significativa en ninguno de los grupos de estudio (Tabla 17).

**Tabla 17.** Mejor agudeza visual corregida, grosor corneal central y grosor de capa de fibras nerviosas de la retina en el momento basal y tras 3 meses de tratamiento con brimonidina 0,2% - timolol 0,5% vs. Placebo. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).

	<b>Grupo Tratamiento (Brimonidina-timolol)</b>	<b>Grupo Placebo (Cloruro sódico 0,9%)</b>
<b>MAVC</b>		
<i>Visita Basal</i>	0,89 (0,11)	0,9 (0,16)
<i>3 meses</i>	0,88 (0,1)	0,89 (0,15)
<b>P</b>	<b>0,31</b>	<b>0,9</b>
<b>Paquimetría (micras)</b>		
<i>Visita Basal</i>	572,9 (30,3)	576 (29,9)
<i>3 meses</i>	574,2 (28,1)	575 (19,8)
<b>P</b>	<b>0,13</b>	<b>0,25</b>
<b>Grosor CFNR (micras)</b>		
<i>Visita Basal</i>	108,24 (6,2)	99,75 (9,86)
<i>3 meses</i>	103,54 (5,1)	101,23 (7,2)
<b>P</b>	<b>0,28</b>	<b>0,17</b>

MAVC: mejor agudeza visual corregida; GCC: grosor corneal central; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. Test t de student para muestras apareadas. Media (desviación estándar).

### 5.8. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES Y EL FLUJO SANGUÍNEO RETROBULBAR BASAL EN LA POBLACIÓN TOTAL DE ESTUDIO

Con el objeto de identificar alguna característica o dato exploratorio basal que pudiera estar en relación con el FSO medido con EDC en pacientes con HTO, se estudió la correlación entre los datos obtenidos basalmente en todos los pacientes del presente estudio y las medidas iniciales de velocidad del flujo e índice de resistencia de la AO y ACR (Tabla 18).

**Tabla 18.** Correlación entre el valor basal de los parámetros hemodinámicos retrobulbares y las características basales de los pacientes del estudio. Los valores corresponden con el coeficiente de correlación de Spearman.

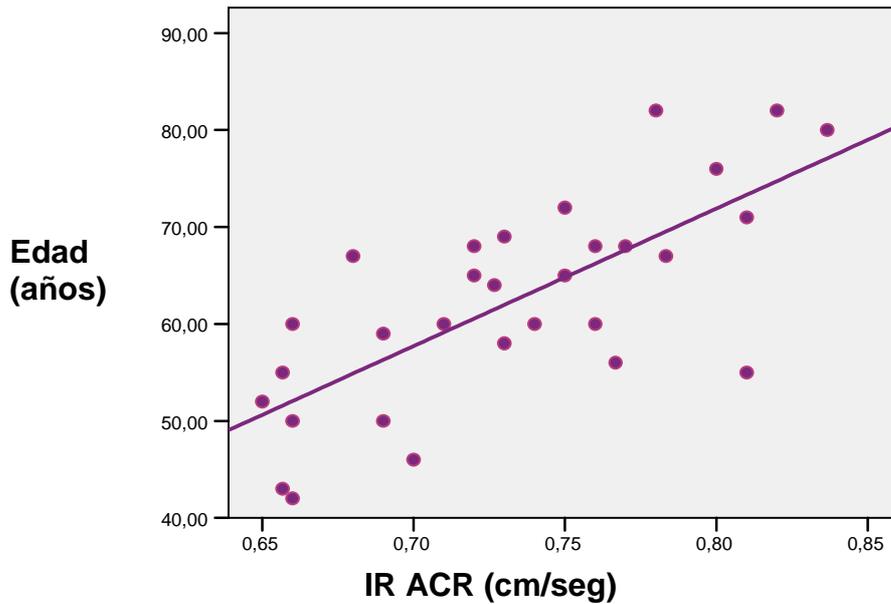
<i>Visita basal</i>	VSM	VDF	IR	VSM	VDF	IR
	AO			ACR		
<b>MAVC</b>	0,05	-0,72	0,03	-0,04	-0,07	0,12
<b>P</b>	0,54	0,61	0,52	0,34	0,22	0,13
<b>Edad</b>	0,15	-0,25	0,41	-0,20	<b>-0,51</b>	<b>0,52</b>
<b>P</b>	0,20	0,08	0,06	0,14	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>
<b>PIO</b>	-0,20	-0,09	0,21	0,22	<b>-0,69</b>	0,11
<b>P</b>	0,13	0,30	0,13	0,11	<b>0,04</b>	0,26
<b>Paquimetría</b>	-0,004	<b>0,59</b>	-0,09	-0,02	-0,04	-0,09
<b>P</b>	0,5	<b>0,03</b>	0,30	0,46	0,40	0,31
<b>FC</b>	-0,15	0,09	-0,16	-0,03	0,01	-0,22
<b>P</b>	0,20	0,31	0,19	0,42	0,48	0,12
<b>TAD</b>	0,28	0,13	0,16	0,13	0,07	0,25
<b>P</b>	0,06	0,24	0,19	0,24	0,34	0,09
<b>TAS</b>	-0,22	-0,13	-0,07	-0,14	-0,09	-0,03
<b>P</b>	0,11	0,23	0,34	0,22	0,31	0,42
<b>CFNR</b>	-0,03	0,08	-0,16	0,02	-0,12	0,07
<b>P</b>	0,23	0,12	0,32	0,18	0,09	0,21
<b>DM</b>	0,09	-0,21	0,13	0,18	0,31	-0,07
<b>P</b>	0,17	0,13	0,47	0,25	0,15	0,11

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; CV: coeficiente de variación; MAVC: mejor agudeza visual corregida; PIO: presión intraocular; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; DM: desviación media; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. Coeficiente de correlación de Spearman\*La correlación es significativa al nivel 0,05.

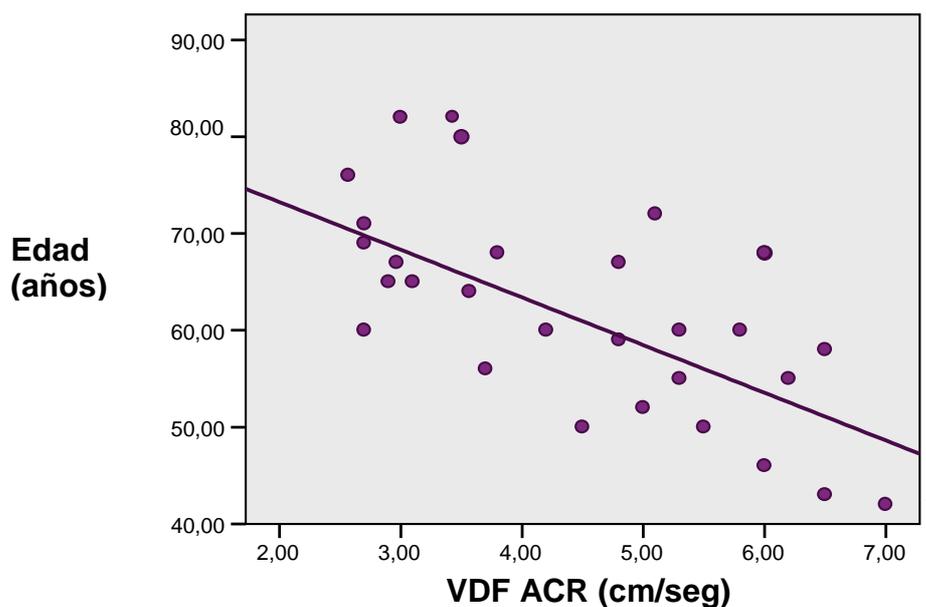
**EDAD**

En el momento basal la **edad** mostró una correlación positiva significativa con el **IR de la ACR** (Rho de Spearman= 0,52) (P = 0,03) (Figura 11) y una correlación significativa inversa con la **VDF de la ACR** (Rho de Spearman= 0,51) (P = 0,04) (Figura 12).

**Figura 11.** Representación gráfica de la correlación existente entre la edad en años y el índice de resistencia de la arteria central de la retina en el momento basal.



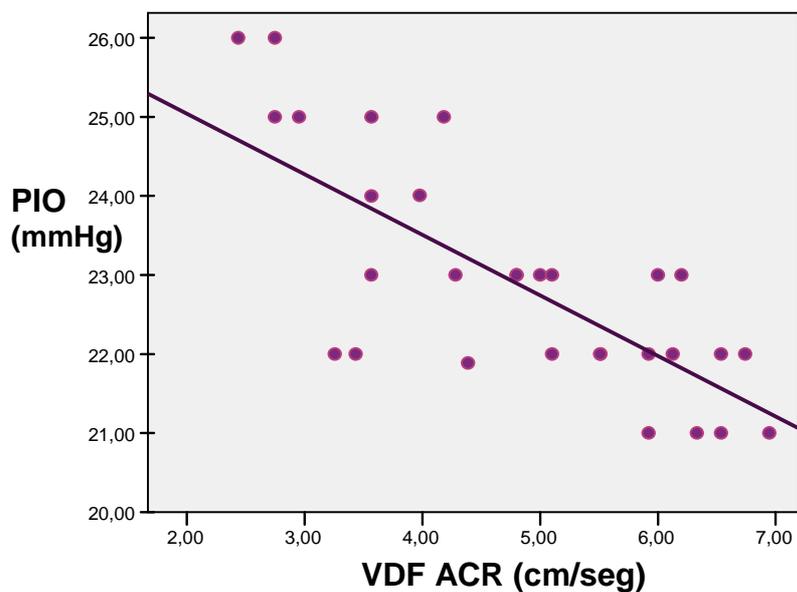
**Figura 12.** Representación gráfica de la correlación existente entre la edad en años y la velocidad diastólica final de la arteria central de la retina en el momento basal.



### ***PRESIÓN INTRAOCULAR***

En el momento basal, la **PIO** mostró una correlación negativa significativa **con la VDF de la ACR** (Rho de Spearman = - 0,69) (P = 0,04) (Figura 13).

**Figura 13.** Representación gráfica de la correlación existente entre la presión intraocular y la velocidad diastólica final de la arteria central de la retina en el momento basal.



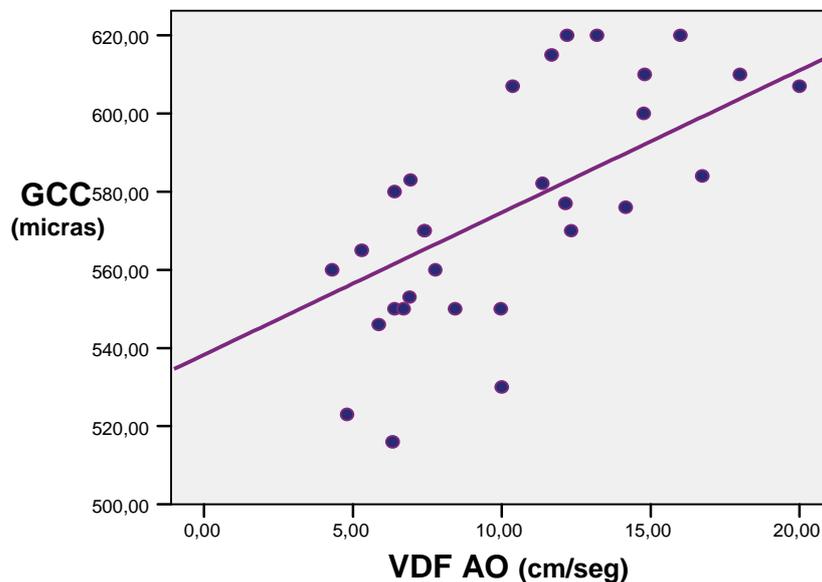
### ***PAQUIMETRÍA***

Se encontró una **correlación directa significativa entre la VDF de la AO y el GCC** (Rho = 0,59, p=0,03) (Figura 14).

Para analizar más en profundidad la relación entre el GCC y los parámetros hemodinámicos retrobulbares de la ACR y AO, se separaron los pacientes en dos grupos de acuerdo a la mediana del GCC (573  $\mu$ m). Los resultados se muestran en la Tabla 19.

Los pacientes con **córneas más delgadas** significativamente **presentaron IR mayores en la ACR** que aquellos con **córneas gruesas** (P=0,03).

**Figura 14.** Representación gráfica de la correlación existente entre la paquimetría en micras y la velocidad diastólica final de la arteria oftálmica en el momento basal.



**Tabla 19.** Parámetros hemodinámicos retrobulbares de la ACR y AO y PIO basal en los dos grupos de pacientes divididos en función de su grosor corneal central. Los valores se expresan como la media (desviación estándar)

	GCC < 573 µm	GCC > 573 µm	P
<b>Arteria oftálmica</b>			
VSM (cm/s)	45,8 (9,1)	46,1 (7,4)	0,13*
VDF (cm/s)	9,8 (3,0)	10,6 (2,8)	0,09*
IR	0,76	0,75	0,10*
<b>Arteria central de la retina</b>			
VSM (cm/s)	19,3 (3,7)	18,5 (4,3)	0,37*
VDF (cm/s)	4,1 (1,2)	4,6 (1,4)	0,09*
IR	0,73 (0,02)	0,71 (0,03)	0,03*
<b>PIO basal</b>	22,25 (1,24)	23,75 (1,21)	0,06*

GCC: grosor corneal central; VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; PIO: presión intraocular \* Prueba t de Student.

**OTRAS VARIABLES**

No se encontró correlación alguna entre las variables del FSO basal y la CFNR, la TAS, la TAD, la DM y la FC.

### 5.9. ESTUDIO DE CORELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y EL FLUJO SANGUINEO OCULAR AL TERCER MES, EN LOS 15 PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES TRATADOS CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5%.

Se analizó en el grupo tratado con el fármaco durante 3 meses, la posible relación que podía existir entre la PIO y las velocidades del flujo sanguíneo e índice de resistencia de la AO y ACR (Tabla 20). Para esta evaluación se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman (Rho de Spearman).

Se pudo evidenciar una moderada **correlación inversa significativa entre la PIO y la VDF en la ACR a los 3 meses de tratamiento** (Rho de Spearman = -0,58, p = 0,02), de tal forma que cuanto mayor era el descenso de la PIO mayor fue el aumento de la VDF en la ACR (Figura 15).

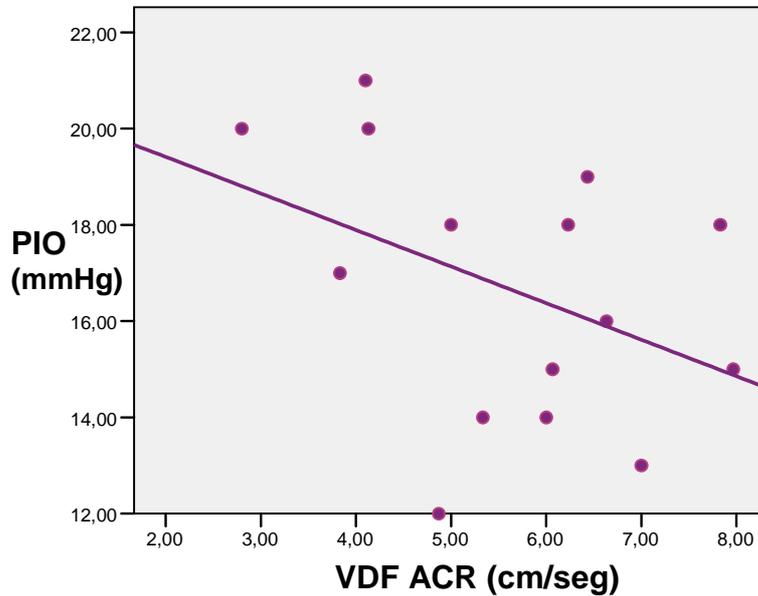
Asimismo, se observó una **correlación positiva significativa entre la PIO y el IR de la ACR** (Rho = 0,53, p = 0,03) (Figura 16). Con el resto de parámetros hemodinámicos retrobulbares no se halló ninguna correlación significativa.

**Tabla 20.** Correlación entre el flujo sanguíneo ocular y la presión intraocular en los 15 pacientes hipertensos oculares tratados con brimonidina-timolol.

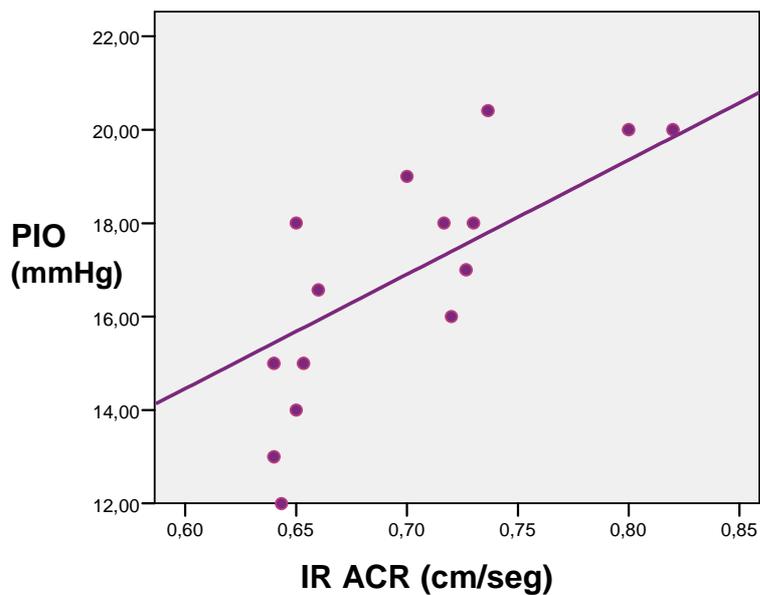
	VSM	VDF	IR	VSM	VDF	IR
	AO			ACR		
<b>PIO</b>	0,05	0,16	-0,23	0,06	-0,58	0,53
<b>P</b>	0,85	0,55	0,4	0,83	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; PIO: presión intraocular; ACR: arteria central de la retina; AO: arteria oftálmica. Coeficiente de correlación de Spearman\*La correlación es significativa al nivel 0,05.

**Figura 15.** Representación gráfica de la correlación existente entre la presión intraocular en mmHg y la velocidad diastólica final de la ACR tras tres meses de tratamiento con brimonidina-timolol.



**Figura 16.** Representación gráfica de la correlación existente entre la presión intraocular en mmHg y el índice de resistencia de la ACR tras tres meses de tratamiento con brimonidina-timolol.



### 5.10. CORRELACIÓN ENTRE LA VARIACIÓN DEL IR DE LA ACR Y EL DESCENSO DE LA PIO TRAS TRATAMIENTO CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5%

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el descenso, antes y después del tratamiento con la combinación fija brimonidina 0,2% - timolol 0,5%, del IR de la ACR y la PIO (P= 0,02) (Tabla 21).

**Tabla 21.** Correlación entre la variación del IR de la ACR y el descenso de la PIO tras tratamiento con brimonidina 0,2%-timolol 0,5%.

		Media Dif-PIO	Media Dif-IR ACR
<b>Media de la diferencia de la</b>	Coefficiente de correlación	1,000	0,421
	Sig. (bilateral)		<b>0,020</b>
<b>Media de la diferencia del IR de</b>	Coefficiente de correlación	0,421	1,000
	Sig. (bilateral)	<b>0,020</b>	.

Media Dif-IR ACR: Media de la diferencia del índice de resistencia de la arteria central de la retina. Media Dif-PIO: media de la diferencia de la presión intraocular. Rho de Spearman. \* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Mediante análisis de regresión lineal encontramos que por cada descenso en **la PIO de 2 mmHg** se producía **un descenso de 0,01 en el IR de la ACR.**

### 5.11. ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL SÍSTÓLICA, LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA, LA FRECUENCIA CARDIACA Y LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS, CON EL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR, AL TERCER MES DE TRATAMIENTO CON BRIMONIDINA-TIMOLOL EN LOS 15 PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES

En el momento basal no se halló correlación estadísticamente significativa alguna entre el pulso cardiaco y los valores de flujo sanguíneo retrobulbar.

Sin embargo, en los 15 pacientes tratados con brimonidina-timolol, se objetivó **una correlación inversa estadísticamente significativa entre la FC y los IR de la ACR** (Rho de Spearman = -0,64, p = 0,01) **y de la AO** (Rho de Spearman = -0,51 p = 0,04) (Tabla 22).

En los 15 pacientes hipertensos oculares del Grupo Tratamiento, no se objetivó correlación entre las variables del FSO y la paquimetría, ni entre el IR de la ACR y la edad, quizás debido al menor tamaño muestral.

**Tabla 22.** Estudio de correlación entre la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia cardiaca, capa de fibras nerviosas de la retina y grosor corneal central y, el flujo sanguíneo ocular, al tercer mes de tratamiento con brimonidina-timolol en los 15 pacientes con HTO.

<i>3<sup>ER</sup> mes</i>	VSM	VDF	IR	VSM	VDF	IR
	AO			ACR		
MAVC	-0,11	0,71	-0,02	0,04	-0,12	0,15
P	0,43	0,21	0,12	0,44	0,32	0,23
Edad	0,16	0,23	0,20	0,40	-0,61	0,41
P	0,2	0,09	0,16	0,06	<b>0,02</b>	0,06
Paquimetría	-0,02	0,31	0,16	-0,09	0,05	0,12
P	0,25	0,06	0,40	0,39	0,42	0,31
FC	-0,19	0,12	-0,51	-0,29	-0,03	-0,64
P	0,49	0,66	<b>0,04</b>	0,27	0,89	<b>0,01</b>
TAD	-0,00	0,00	0,04	0,07	0,10	-0,20
P	0,99	1,00	0,87	0,78	0,71	0,46
TAS	0,18	-0,05	0,42	0,03	0,05	0,27
P	0,51	0,85	0,11	0,89	0,85	0,32
CFNR	-0,12	0,04	0,11	0,13	0,07	0,02
P	0,25	0,63	0,43	0,87	0,09	0,16

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; CV: coeficiente de variación; MAVC: mejor agudeza visual corregida; PIO: presión intraocular; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; DM: defecto medio; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. Coeficiente de correlación de Spearman\*La correlación es significativa al nivel 0,05.

## 5.12. TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO TÓPICO

El tratamiento con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5% produjo en 2 pacientes hiperemia conjuntival, y sólo uno de ellos conjuntivitis alérgica leve con picor ocular pero que en ningún caso llevó a la suspensión de la medicación. Otros dos pacientes refirieron cansancio generalizado y uno de ellos intolerancia al ejercicio físico intenso (Tabla 23). No se describieron efectos adversos cardiorrespiratorios severos. El único efecto adverso descrito en el grupo placebo (Cloruro sódico al 0,9%) fue picor ocular en el momento de la instilación de la gota.

**Tabla 23.** Efectos adversos descritos por los pacientes tratados con la combinación fija brimonidina 0,2% -timolol 0,5% y placebo durante 3 meses.

	<b>Brimonidina/Timolol</b>	<b>Placebo</b>
<b>Hiperemia Conjuntival</b>	2 (13,3%)	0
<b>Picor/escozor ocular</b>	1 (6,6%)	1(6,6%)
<b>Conjuntivitis Alérgica</b>	1 (6,6%)	0
<b>Sequedad Boca</b>	2(13,3%)	0
<b>Decaimiento/ cansancio generalizado</b>	2(13,3%)	0
<b>Dificultad para ejercicio físico</b>	1(6,6%)	0

# *DISCUSIÓN*

## 6. DISCUSIÓN

Tras años de investigación sobre el desarrollo y progresión del glaucoma, hoy en día aún permanece sin aclarar la razón por la cual algunos pacientes con PIO elevada desarrollan glaucoma mientras que otros permanecen estables de forma indefinida.

A pesar de que la PIO elevada constituye por sí sola un claro factor de riesgo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto cómo la insuficiencia vascular y la deficiente autorregulación de la vascularización del NO, podrían tener un papel destacado en el desarrollo y progresión del glaucoma en ciertos pacientes<sup>3-5,230-234</sup>. Las teorías etiopatogénicas del glaucoma, tanto la mecánica (daño por aumento de PIO), como la vascular (autorregulación vascular alterada) no se excluyen, sino que se complementan. La existencia de una disregulación vascular, sistémica o retrobulbar, aumentaría la susceptibilidad del NO a la PIO elevada causando el consecuente daño celular.

El conocimiento de la existencia de una disregulación hemodinámica a nivel del NO en el GPAA y el GNT<sup>24,85-87,125</sup>, así como la correlación descrita entre esta disregulación y la progresión del daño en el campo visual<sup>24,91,119</sup>, potencian la necesidad de encontrar técnicas que aporten información sobre el flujo sanguíneo retrobulbar. Como consecuencia, en los últimos años se ha generado un interés creciente por los estudios hemodinámicos en tejidos oculares<sup>6-9</sup>. Estos trabajos se han centrado en analizar la posible existencia de una disregulación vascular, y en evaluar la capacidad de mejora del FSO de fármacos antiglaucomatosos que hasta el momento tenían como única diana la PIO.

Al igual que en pacientes con glaucoma, en hipertensos oculares se ha puesto de manifiesto una incipiente alteración del FSO<sup>12,13,21</sup>. Akarsu et al<sup>12</sup> obtuvieron velocidades del flujo sanguíneo retrobulbar menores e IR mayores en pacientes con HTO en comparación con individuos sanos. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Recientemente, Cellini et al<sup>13</sup> han observado que alteraciones precoces en la circulación retrobulbar de pacientes con HTO pueden jugar un papel importante en el desarrollo de anomalías encontradas en la tomografía de coherencia óptica o mediante tecnología de doble frecuencia.

Basándonos en todo lo descrito anteriormente, es lógico pensar que los fármacos para el tratamiento de la hipertensión ocular y/o glaucoma deberían ser evaluados no

sólo por su efecto hipotensor sino también por su acción a nivel del flujo sanguíneo retrobulbar.

En este sentido, el beneficio de la combinación fija brimonidina 0,2%-timolol 0,5%, a pesar de haber demostrado un potente efecto hipotensor, podría estar limitado si alterase la hemodinámica ocular de forma negativa. Por contra, si fuese capaz de modificar positivamente el FSO estaría interviniendo en dos de las vertientes etiopatogénicas conocidas de desarrollo y progresión del glaucoma, convirtiéndose en un valor añadido para su utilización en la práctica clínica habitual.

En el presente estudio, se analizaron mediante EDC los posibles cambios en la hemodinámica retrobulbar tras la administración tópica de la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5%, por varios motivos. Por un lado, la EDC es una técnica que ha sido ampliamente estudiada y que constituye una herramienta, no dolorosa y no invasiva, que permite registrar parámetros hemodinámicos retrobulbares y verificar la existencia de cambios en tiempo real. Por otro lado, numerosos estudios han validado la reproducibilidad de la EDC para analizar el flujo sanguíneo retrobulbar a nivel de la AO y ACR <sup>6-8,22</sup> que mejora significativamente con la experiencia del examinador <sup>112</sup>. Aunque algunos autores han evaluado la vasculatura ciliar posterior mediante EDC, la baja reproducibilidad encontrada en el presente trabajo nos ha hecho prescindir del análisis de estos vasos, limitándonos a la evaluación de las medidas más reproducibles (sobre AO y ACR). Si bien es cierto, aunque la EDC aporta información relevante sobre las velocidades sanguíneas de los vasos retrobulbares, no calcula el flujo sanguíneo en sí mismo ya que no valora el diámetro del vaso.

El objetivo principal de esta tesis fue analizar la influencia a nivel retrobulbar, de la combinación fija brimonidina 0,2%-timolol 0,5% instilada cada 12 horas durante 3 meses, en pacientes hipertensos oculares.

### **6.1. DATOS POBLACIONALES DE LOS PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

Los pacientes hipertensos oculares incluidos en este ensayo fueron reclutados de la Sección de Glaucoma del Hospital Ramón y Cajal siguiendo los criterios de inclusión y exclusión descritos en el apartado 4.1 de Pacientes y Métodos. Fue una selección continuada hasta alcanzar los 30 pacientes que constituyen el total de la muestra, sin preferencia por sexo o limitación en edad.

Se llevó a cabo un proceso de aleatorización simple para dividir a los pacientes hipertensos oculares en dos grupos. La población estudiada la constituyeron 15 mujeres y 15 varones con una media de edad de 62,33 años (DS: 10,67) (Tabla 9).

### **6.2. DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO TRATAMIENTO Y EL GRUPO PLACEBO EN EL MOMENTO BASAL**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables basales de ambos grupos (Tabla 10). Esto permitió analizar las posibles diferencias significativas que aparecieron entre las variables basales y las variables tras 3 meses de tratamiento con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5% versus placebo.

### **6.3. REPRODUCIBILIDAD INTRAOBSERVADOR DE LOS PARÁMETROS RETROBULBARES OBTENIDOS MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR**

Como se ha comentado con anterioridad, el estudio hemodinámico retrobulbar se realizó mediante la EDC entre otros motivos, por ser una técnica no invasiva y no dolorosa que ha demostrado ser altamente reproducible en diversos trabajos previos <sup>7,99,108,110,112,235</sup>. Ya en estos estudios se han objetivado velocidades sistólicas y diastólicas menores e índices de resistencia mayores en los vasos retrobulbares de pacientes con glaucoma en comparación con individuos sanos. En la misma línea, en hipertensos oculares se han evidenciado variaciones en los parámetros hemodinámicos retrobulbares que podrían ser fruto de una afectación incipiente del FSO <sup>12,13,21,23,236</sup>.

La EDC es un método diagnóstico seguro, basado en la emisión y recepción de ultrasonidos que permite obtener imágenes vasculares y estudiarlas hemodinámicamente en tiempo real. Combina imágenes en escala de grises del modo B o bidimensional con la representación en color del flujo sanguíneo medido por el modo doppler, el cual registra la frecuencia de variación en el flujo sanguíneo en el interior de los vasos. De este modo, la velocidad del flujo es calculada a partir de los cambios de frecuencia doppler. Sin embargo, no permite evaluar el volumen sanguíneo de los vasos retrobulbares, ya que para ello deberíamos conocer, aparte de la velocidad, el diámetro vascular. Actualmente, no hay disponible una técnica que permita medir el diámetro de los vasos retrobulbares de forma no invasiva. No obstante, la velocidad del flujo sanguíneo está relacionada con el volumen sanguíneo por medio del tiempo, siempre que la presión de perfusión y la viscosidad sanguínea no cambien<sup>237,238</sup>, y por lo tanto, desde este punto de vista, la EDC se puede considerar un método útil para la evaluación de la hemodinámica retrobulbar.

Se ha sugerido que la variabilidad de mediciones realizadas mediante EDC pudiera ser menor en pacientes no glaucomatosos que en aquellos con patología ocular como el glaucoma<sup>19</sup>. No obstante, ha sido difícil confirmar esta hipótesis dada la escasa información disponible sobre la reproducibilidad en pacientes glaucomatosos. En realidad, los estudios sobre reproducibilidad con EDC han sido realizados en la mayoría de los casos con pacientes no glaucomatosos o poblaciones mixtas de pacientes sanos y enfermos. Stalmans et al<sup>239</sup> encontraron una mayor variabilidad estadísticamente significativa de las medidas obtenidas mediante EDC en pacientes glaucomatosos. Estos autores, consideran que este hecho es debido a la mayor variabilidad en pacientes glaucomatosos de algunos índices tales como la PIO o la TA entre otros.

En el presente estudio los valores más reproducibles a nivel retrobulbar se obtuvieron de la AO. De todos los parámetros hemodinámicos retrobulbares que se analizaron, **el IR mostró la mejor reproducibilidad tanto a nivel de la AO como de la ACR [IR de AO (CCI: 0,91); IR de ACR (CCI: 0,92)]** (Tabla 12). Este dato coincide con lo habitualmente referido en la literatura, en la que también se señala la VDF como el parámetro menos reproducible<sup>7,8,22,108,110,111</sup>. El IR, a diferencia de las velocidades, al ser un cociente en sí mismo no precisa de la corrección del ángulo de insonación; de tal forma, que la medición no estaría influenciada por el error de corrección del ángulo, aumentando así su reproducibilidad. Distintos ángulos de corrección darían distintos valores de velocidades, pero el mismo IR<sup>240</sup>. Esto explicaría

el mayor CV obtenido en las velocidades de la AO y ACR [**CV AO (VSM 28%- VDF 38%), CV ACR (VSM 27%-VDF 36%)**] comparado con los índices de resistencia de ambas arterias [**CV 8%**].

En el presente ensayo, también se obtuvo una mejor reproducibilidad de la VSM que de la VDF de ambas arterias. Németh et al<sup>112</sup> en población sana, en concordancia con nuestros resultados, observaron una mejor reproducibilidad de las VSM (CCI 0,82 AO; 0,65 ACR) que de las VDF (CCI 0,8 AO; 0,60 ACR) de ambas arterias<sup>108,110</sup>. Además, estos autores, obtuvieron resultados similares en los valores medios del CV del IR de la ACR y la AO (3,3%-8,8%). La mayor facilidad que existe en artefactar la VDF al hacer una ligera presión sobre el globo ocular durante la medición<sup>108,110,112</sup>, asociado al amplio espectro del frente de onda que hace menos definidos los picos de onda y dificulta su medición en comparación con la VSM, podría explicar éstos resultados.

Harris et al<sup>22</sup> observaron una mayor reproducibilidad en la AO (CV IR 4%, VS 12%, VD 6%) que en la ACR (CV IR 11%, VS 25%, VD 11%). Aunque la reproducibilidad del IR en el presente ensayo (CV 8%) es similar a la descrita por Harris, los CV de las velocidades son mayores que los publicados por este autor. Estas diferencias podrían ser fruto del análisis de diferentes poblaciones. Por un lado Harris, estudia pacientes con GTN y sujetos normales, mientras que en nuestro ensayo analizamos pacientes hipertensos oculares. Además, y en concordancia con los hallazgos del presente trabajo, Harris et al<sup>22</sup> obtuvieron un CCI mayor en los IR que en las velocidades de las arterias central de la retina y oftálmica. Probablemente, y como se ha mencionado con anterioridad, este hecho sea debido a la ausencia del error de corrección del ángulo de insonación.

Tanto en el trabajo de Harris<sup>22</sup> como en el presente estudio, se ha observado que el CCI de las *velocidades* de la AO es ligeramente más elevado que el de la ACR; esto podría deberse a varios motivos.

1. En primer lugar, al tener la AO las velocidades sanguíneas más elevadas de los vasos orbitarios, un error metodológico inherente representaría una pequeña proporción de sus mediciones. En cambio, los valores de las velocidades de la ACR son mucho menores, de tal forma que este error metodológico constituiría una mayor parte del valor final.
2. En segundo lugar, el frente de onda de la ACR está peor definido y dificulta la realización de mediciones más exactas. Esto también justifica que las VDF

sean menos reproducibles ya que el amplio espectro del frente de onda hace menos definidos los picos de onda que son más precisos en las VSM.

3. En tercer lugar, el mayor calibre y largo trayecto de la AO, facilita su localización y determinación de la dirección del vaso para obtener un correcto ángulo de incidencia.
4. Por último, la posición de la ventana de medición de la ACR es de gran importancia. Esta arteria disminuye su calibre para pasar a través de la lámina cribosa escleral y el cambio de diámetro genera grandes cambios en las velocidades del flujo sanguíneo. Por ello es crucial colocar la ventana de medición a 2-4 mm detrás del globo ocular ya que pequeños cambios en el posicionamiento de la ventana podría dar cambios significativos en las velocidades.

En el presente estudio se ha objetivado una escasa reproducibilidad de las medidas obtenidas de las ACPC (**CCI < 0,63 en todos los valores medidos**) que coincide con lo publicado por otros autores <sup>7,99,108,112</sup>.

Esto podría deberse a la asociación de varias causas.

1. En primer lugar, su escasa longitud y tamaño (0,2 x 0,2 mm) dificultaría la aplicación del ángulo de corrección de insonación.
2. En segundo lugar, la baja magnitud de las velocidades de estas arterias generan registros ecográficos variables difíciles de identificar y cuantificar.
3. Por último, al existir entre 6-20 arterias en cada medición se podría seleccionar una o varias arterias, incluso distintas en cada medición.

Estos motivos justifican la menor reproducibilidad de las velocidades e índices de resistencia de las ACPC comparado con la ACR y la AO, algo que ya se ha demostrado numerosos estudios <sup>7,99,108,112,119</sup>. Se consideró, que al ser las medidas de las ACPC obtenidas mediante EDC menos reproducibles, sería difícil obtener conclusiones válidas de la comparación de resultados entre el grupo placebo y grupo tratado con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5%, y por ello no se incluyó en el análisis de resultados.

#### 6.4. ANÁLISIS DE LAS VELOCIDADES Y DE LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA Y DE LA ARTERIA OFTÁLMICA MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR EN LOS 30 PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES

La sospecha de una posible afectación del FSO en pacientes con glaucoma promovió hace años estudios con diferentes técnicas para analizar qué ocurría a ese nivel no sólo en pacientes con glaucoma sino también en sanos e hipertensos oculares. Así pues, Kerr et al <sup>23</sup> compararon el FSOP entre pacientes con hipertensión ocular y pacientes con GPAA, y observaron que los pacientes con HTO con PIO mayor de 25 mmHg y los pacientes con GPAA, presentaban un FSOP significativamente más bajo que los pacientes con HTO y PIO menores de 25 mmHg. Estos autores, encontraron una correlación inversa entre el FSOP y la PIO, sugiriendo que la PIO era un factor determinante del FSOP en el GPAA e HTO. En otro estudio, Hafez et al<sup>9</sup> encontraron un flujo sanguíneo significativamente menor en el anillo neuroretiniano de la CNO en pacientes con GPAA en comparación con individuos con HTO y normales.

Si se analizan exclusivamente los trabajos que investigan el FSO mediante EDC, se observa que son escasas las publicaciones que estudian el flujo sanguíneo retrobulbar en pacientes con hipertensión ocular <sup>12,13,21,135</sup>. La mayoría de los trabajos con EDC analizan poblaciones con glaucoma asociando o no controles sanos <sup>114,116,117,125,127,137,160,190,241</sup>.

En el presente estudio, los valores medios de las velocidades e índices de resistencia de ambas arterias en los pacientes con HTO [**IR ACR: 0,72 (0,06); IR de AO: 0,75 (0,06)**] (Tabla 13), son similares a los obtenidos por Nicolela <sup>21</sup>. En su estudio de 20 pacientes con HTO y con una edad media (61,15 DS 11 años) similar a la nuestra (62,33 DS 10,67 años), obtuvo un IR de la ACR de 0,74 (0,05) y de la AO de 0,78 (0,06).

Por otro lado, Akarsu et al <sup>12</sup> en pacientes con HTO, encuentran velocidades arteriales y valores de índice de resistencia [IR: 0,67(0,04)] para ambas arterias, menores que en el presente estudio. Estas diferencias entre estudios pueden deberse a que Akarsu analiza una población de hipertensos oculares de menor edad (48,1 +/- 5,9). Estudiando pacientes con una media de edad similar a la nuestra (68,5 años), Bergstrand<sup>135</sup> obtienen índices de resistencia de 0,77 (0,07-0,08) y de 0,80 (0,75-0,90)

en la ACR y en la AO respectivamente. Los autores de este trabajo no excluyen de su población de estudio a pacientes con patología cardiovascular, explicando quizás este hecho, el mayor IR de la AO como signo de una mayor resistencia en el árbol vascular general de estos pacientes.

Nicolela en 1996<sup>21</sup> tras observar una menor velocidad sanguínea de la ACR en GPAA en comparación con pacientes HTO, sugirió que los factores vasculares oculares podrían estar relacionados con el desarrollo del daño glaucomatoso. Las mayores velocidades encontradas en pacientes con HTO podrían indicar una mejor capacidad de autorregulación vascular en HTO que les protegería contra el daño glaucomatoso. Evans et al<sup>153</sup> en la misma línea, observan un menor flujo sanguíneo retrobulbar en pacientes con GPAA que en controles sanos, sin analizar qué ocurría en hipertensos oculares.

Por otro lado, Akarsu et al<sup>12</sup> objetivaron menores VDF y mayores IR en pacientes con glaucoma que en sujetos normales en todos los vasos retrobulbares estudiados mediante EDC, sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros retrobulbares entre sujetos sanos e hipertensos oculares. Los autores de este trabajo consideran que la circulación que llega a la cabeza del NO está influenciada por un posible vasoespasmo en pacientes con glaucoma mientras que la capacidad autorreguladora en HTO se mantiene intacta.

Sin embargo, recientemente, Cellini et al<sup>13</sup>, en un estudio realizado en hipertensos oculares, han podido observar de forma precoz alteraciones en el FSO de estos pacientes mediante EDC.

En nuestro ensayo clínico, dado que sólo valoramos pacientes con HTO y no comparamos dicha población con otra semejante de pacientes con glaucoma, no podemos aportar información acerca de la posible mayor variabilidad o empeoramiento del FSO en pacientes glaucomatosos en comparación con hipertensos oculares o sanos. Sin embargo, **sí podemos corroborar con nuestros resultados los valores de las velocidades e índices de resistencia obtenidos por Nicolela y Arkasu<sup>12,21</sup> en sus poblaciones de hipertensos oculares semejantes a la nuestra.**

En la Tabla 24 quedan reflejados los valores de los parámetros hemodinámicos retrobulbares en pacientes sanos, hipertensos oculares y con glaucoma, en comparación con los hallados en presente estudio. Para facilitar las comparaciones y evitar la confección de una tabla de mayores dimensiones, se ha procedido, en el caso de las ACPC, a hallar la media de los valores obtenidos en la zona nasal y temporal. Como se ha comentado anteriormente, las diferencias observadas entre resultados pueden ser

atribuibles a la utilización de distintos aparatos, distintas técnicas (con o sin corrección del ángulo), zona del registro, tortuosidad de los vasos, grado de afectación glaucomatosa, afectación vascular sistémica o no, edad, PIO etc.

**Tabla 24.** Hallazgos hemodinámicos retrobulbares en pacientes sanos, hipertensos oculares y con glaucoma, contrastados con los obtenidos en nuestro estudio. Los valores se proporcionan como la media (desviación estándar).

Autor	Tipo paciente	Arteria Oftálmica			Arteria Central de la Retina			Arterias Ciliares Posteriores Cortas		
		VSM	VDF	IR	VSM	VDF	IR	VSM	VDF	IR
Baxter <sup>108</sup>	Sanos	35,0 (11,2)	8,6 (3,8)	0,74 (0,08)	10,2 (2,8)	3,1 (1,1)	0,69 (0,07)	?	?	?
Harris <sup>242</sup>	Sanos	35,9 (9,1)	9,9 (5,2)	0,73 (0,08)	8,7 (2,2)	2,5 (1,1)	0,72 (0,08)	7,9 (2,3)	2,5 (0,9)	0,68 (0,09)
Williamson <sup>243</sup>	Sanos	35 (11,2)	8,6 (3,8)	0,74 (0,06)	10,2 (2,8)	3,1 (1,1)	0,69 (0,07)	12,3 (4,2)	4,9 (2)	0,60 (0,06)
Schmetterer <sup>110</sup>	Sanos	45,9 (4,4)	7,8 (0,5)	0,82 (0,02)	?	?	?	12,4 (0,9)	3,6 (0,4)	0,70 (0,02)
Tranquart <sup>132</sup>	Sanos	45,3 (10,5)	11,8 (4,3)	0,74 (0,07)	17,3 (2,6)	6,2 (2,7)	0,63 (0,09)	13,3 (3,5)	6,4 (1,5)	0,52 (0,10)
Akarsu <sup>12</sup>	Sanos	36,7 (5,3)	12,5 (2,5)	0,65 (0,04)	12,76 (2,63)	4,59 (1,31)	0,64 (0,06)	14,97 (2,42)	6,15 (1,73)	0,60 (0,07)
Matthiessen <sup>7</sup>	Sanos	32,40 (4,34)	7,31 (2,67)	0,77 (0,06)	?	?	?	8,44 (1,36)	2,62 (0,32)	0,68 (0,04)
Stalmans <sup>241</sup>	Sanos	45,8 (16,0)	10,4 (6,1)	0,78 (0,08)	14,0 (3,5)	3,7 (1,2)	0,73 (0,08)	12,8 (4,5)	4,3 (1,7)	0,66 (0,07)
Nicolela <sup>21</sup>	HTO	41,7 (10,9)	9,3 (3,91)	0,78 (0,06)	15,35 (4,44)	4 (1,7)	0,74 (0,05)	8,06 (1,39)	2,60 (0,82)	0,67 (0,09)
<b>Puerto</b>	<b>HTO</b>	<b>46,46 (12,5)</b>	<b>10,15 (4,36)</b>	<b>0,75 (0,06)</b>	<b>18,71 (5,09)</b>	<b>4,38 (1,58)</b>	<b>0,72 (0,06)</b>	<b>12,80 (3,72)</b>	<b>5,92 (1,01)</b>	<b>0,53 (0,04)</b>
Bergstrand <sup>135</sup>	HTO	36,0	7,5	0,80	10,0	2,0	0,77	?	?	?
Akarsu <sup>12</sup>	HTO	35,4 (4,6)	11,6 (2,3)	0,67 (0,02)	11,83 (2,72)	3,85 (1,31)	0,67 (0,04)	14,3 (2,63)	5,38 (1,59)	0,63 (0,07)
Cellini <sup>13</sup>	HTO	31,3 (2,5)	?	0,76 (0,01)	12,7 (1,7)	?	0,66 (0,01)	14,2 (3,2)	?	0,67 (0,02)
Harris <sup>115</sup>	Glaucoma	34,9 (9,3)	4,8 (2,3)	0,87 (0,06)	8,5 (1,8)	1,2 (1,1)	0,86 (0,12)	7,2 (2,2)	1,7 (0,7)	0,77 (0,1)
Nicolela <sup>21</sup>	Glaucoma	39,3 (10,5)	9,20 (3,65)	0,76 (0,06)	10,4 (2,78)	2,75 (0,85)	0,74 (0,05)	8,05 (1,73)	2,70 (0,8)	0,66 (0,07)
Akarsu <sup>12</sup>	Glaucoma	34,76 (4,61)	10,17 (3,13)	0,70 (0,03)	11,22 (2,85)	3,59 (1,45)	0,68 (0,04)	14,23 (3,1)	4,15 (1,28)	0,70 (0,06)
Matthiessen <sup>7</sup>	Glaucoma	27,56 (4,47)	4,36 (1,18)	0,95 (0,24)	?	?	?	7,58 (0,81)	2,06 (0,29)	0,72 (0,02)
Bergstrand <sup>135</sup>	Glaucoma	32,5	5,5	0,83	8,5	1,0	0,83	?	?	?
Zeitz <sup>117</sup>	Glaucoma	30,5 (3,1)	2,5 (0,6)	0,92 (0,01)	8,2 (0,9)	1,4 (0,2)	0,82 (0,03)	8,4 (0,7)	1,7 (0,1)	0,78 (0,02)
Stalman <sup>241</sup>	Glaucoma	33,0 (11,7)	6,2 (3,7)	0,82 (0,05)	8,1 (2,5)	2,4 (0,4)	0,69 (0,06)	10,3 (2,0)	3,2 (0,8)	0,68 (0,06)

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia; HTO: hipertensos oculares.

## 6.5. EFECTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5% DURANTE TRES MESES SOBRE EL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR

Hasta el día de hoy, no se han publicado trabajos que investiguen el posible efecto de la combinación fija brimonidina 0,2% – timolol 0,5% sobre el FSO mediante EDC. Sin embargo, en monoterapia, sí han sido estudiados los efectos sobre el flujo sanguíneo retrobulbar de los beta-bloqueantes<sup>134,135,157,160,244-246</sup> y de la brimonidina<sup>175-177,179,182</sup> tanto en controles sanos e HTO, como en pacientes con glaucoma.

Varios autores han analizado mediante **ecografía doppler color** los efectos del **timolol al 0,5%** a nivel retrobulbar:

- **En pacientes sanos y con HTO** se han obtenido resultados contradictorios. Si sólo nos detenemos en aquellos estudios que han utilizado la EDC para cuantificar estos efectos, se puede concluir diciendo que Steigerwalt et al en 1993 estudiando controles sanos<sup>245</sup>, y en 2001 trabajando con sujetos hipertensos oculares<sup>157</sup>, observaron un aumento de las velocidades de la ACR tras tratamiento con timolol 0,5%. Estos autores consideran que la mejora del FSO a nivel de la ACR en sus pacientes hipertensos oculares es consecuencia del efecto vasodilatador de este fármaco a nivel de la ACR debido a la acción del timolol sobre los canales de calcio de la pared vascular. Por otro lado, Schmetterer<sup>247</sup>, en un estudio randomizado cruzado a doble ciego, no encontró cambios a nivel de la ACR ni de la AO en 10 pacientes sanos.

Los diferentes resultados obtenidos por Steigerwalt<sup>157,245</sup> y Schmetterer<sup>247</sup> podrían explicarse por una diferencia fundamental en el planteamiento del estudio de Schmetterer, y es que este autor, analizó los efectos de una única aplicación de timolol.

En el presente estudio, se ha observado que tras el tratamiento con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5%, se produce **una mejoría del FSO a nivel de la ACR; un descenso estadísticamente significativo del IR de la ACR** [ACR IR basal: 0,72 (0,05); ACR IR final 0,68 (0,06) P= 0,007] .

- **En pacientes con daño glaucomatoso** (GPAA o GTN), según Harris<sup>134</sup> y Nicoleta<sup>191</sup> los parámetros hemodinámicos retrobulbares permanecieron sin cambios

tras tratamiento con timolol 0,5%. En un estudio cruzado a doble ciego, Harris et al <sup>134</sup> observaron que el timolol no inducía cambios estadísticamente significativos en los valores retrobulbares de 13 pacientes con GTN tras 1 mes de tratamiento. Asimismo, Nicolela et al <sup>191</sup> también llegaron a la conclusión de que tras 7 días de tratamiento con timolol 0,5%, no se observaban cambios estadísticamente significativos del flujo retrobulbar de 9 pacientes con GPAA y 6 con HTO.

Sin embargo, hay autores que sí han observado cambios en la circulación sanguínea retrobulbar de pacientes con GPAA o GNT tras haber sido tratados con beta-bloqueantes tópicos. Así pues, Evans et al <sup>153</sup> en 1999 estudiando mediante EDC a 12 pacientes con GPAA y 12 controles, observaron que inicialmente los parámetros hemodinámicos retrobulbares (ACR y ACPC) eran peores en los pacientes con GPAA pero que después de 3 y 6 meses de tratamiento con timolol estos valores mejoraban de forma estadísticamente significativa, al igual que la PIO.

En la misma línea, Bergstrand et al <sup>135,175</sup> mediante ECD, observaron un aumento significativo (41%) en la VDF, y un descenso significativo en el IR (5,8%) de la ACR, en 15 pacientes con GPAA tras 1 mes de tratamiento tópico con timolol 0,5%. Curiosamente, el mismo autor no fue capaz de detectar dicho efecto en 12 ojos con HTO, sugiriendo la existencia de una deficiente autorregulación en pacientes con GPAA.

Por otro lado, hay autores que han encontrado empeoramiento de algunos parámetros hemodinámicos retrobulbares tras la instilación tópica de timolol 0,5%. Así pues, Altan-Yaycioglu <sup>137</sup> en un estudio a corto plazo (1 mes) que incluía 40 pacientes con GPAA, entre los cuales 10 estaban en tratamiento con timolol, sugirió que el timolol podía ir asociado a un aumento estadísticamente significativo del IR de la arteria temporal de las ACPC sin detectar otros cambios a nivel retrobulbar.

Son limitados los estudios publicados que analizan mediante **ecografía doppler color**, el efecto sobre el FSO de la **brimonidina 0,2% en monoterapia**.

- A nivel de **controles sanos y con HTO** ni Lachkar <sup>175</sup> ni Jonescu- Cuypers <sup>179</sup> pudieron demostrar cambios significativos en los vasos sanguíneos retrobulbares. Lachkar et al <sup>175</sup> estudiaron el efecto hemodinámico a nivel retrobulbar de tartrato de brimonidina al 2% en 18 pacientes hipertensos oculares sin encontrar diferencias significativas a este nivel. Jonescu-Cuypers <sup>179</sup> en un estudio prospectivo a doble ciego

de 12 controles sanos, no encontró cambios en el FSO tras 1 y 2 semanas de tratamiento con brimonidina.

No se han encontrado trabajos publicados que estudien mediante EDC el posible efecto retrobulbar de la brimonidina en **pacientes con GPAA**.

En resumen, son pocos y contradictorios los resultados publicados a cerca del efecto sobre el FSO analizado mediante EDC de tartrato de **brimonidina y de timolol en monoterapia**. En cualquier caso los trabajos con EDC que observan algún cambio a nivel del FSO lo manifiestan a *nivel de la ACR* (en un caso en la ACP temporal). Por otro lado, habría que valorar el hecho de que estos estudios mantienen el tratamiento farmacológico menos tiempo que en nuestro caso (3 meses); quizás el tratamiento prolongado con estos fármacos pueda marcar una diferencia en los resultados.

Hasta el día de hoy, no se han publicado trabajos que aporten resultados sobre dicho efecto en pacientes HTO en tratamiento con la combinación fija brimonidina 2% - timolol 0,5%; de tal forma, que no podemos comparar nuestros resultados.

Los **15 pacientes con HTO** del presente estudio tratados con la combinación fija **brimonidina 0,2%- timolol 0,5% durante 3 meses**, experimentaron **un descenso estadísticamente significativo del IR de la ACR (P= 0,007)**. El resto de parámetros retrobulbares analizados no se modificaron de forma estadísticamente significativa. Nuestros pacientes no sólo experimentaron un descenso del IR de la ACR, sino también **un descenso significativo de la PIO (P=0,007)**.

La modificación experimentada en el FSO de nuestros pacientes hipertensos oculares tras 3 meses de tratamiento con brimonidina 0,2%-timolol 0,5% podría explicarse como resultado de *uno o varios* mecanismos asociados.

1. En primer lugar, como consecuencia de la vasodilatación generada por el timolol al actuar sobre el músculo liso vascular como ya han postulado algunos autores<sup>135,245,157</sup>.
2. En segundo lugar, por el descenso de la PIO que generaría una mejora de la presión de perfusión ocular (PPO) entendida como  $PPO = (2/3 TA \text{ media-PIO})$ .
3. Y por último, algo que está hoy en día por determinar y que no podemos confirmar con nuestro estudio, que es la supuesta capacidad vasodilatadora

de la brimonidina por la estimulación de los receptores alfa 2 en las células endoteliales responsables de la liberación de factores endoteliales relajantes<sup>173</sup> que pudiera haberse producido tras un tratamiento prolongado de 3 meses.

Para entender cómo el descenso de la PIO puede intervenir en la mejora del FSO se ha de analizar inicialmente de qué depende el flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo de la cabeza del NO depende de varios factores como son la resistencia al flujo, la presión sanguínea, la presión intraocular y la viscosidad de la sangre. Al igual que un incremento de la PIO reduciría la PPO de la cabeza del NO causando daño isquémico si alcanzara niveles que la autorregulación no pudiese controlar, por el mismo mecanismo un descenso de la PIO mejoraría dicha presión de perfusión. **En el presente ensayo la mejora de la PPO se ha traducido en un descenso del IR de la ACR, constatado mediante EDC en la población hipertensa ocular estudiada.**

## 6.6. INFLUENCIA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN EL FLUJO SANGUINEO RETROBULBAR

Algunos autores han investigado cómo influyen los descensos o ascensos moderados de la PIO en la hemodinámica ocular<sup>248,249,66,109</sup>.

Así pues, Findl et al<sup>248</sup> indujeron incrementos de PIO de 10 y 20 mmHg en *controles sanos* y mediante EDC valoraron el flujo a nivel de la ACR y de la AO. Observaron un descenso significativo de la velocidad media y un aumento del IR de la ACR, sin embargo, no se vio modificado el flujo a nivel de la AO.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro ensayo clínico, en tanto en cuanto los descensos o ascensos de la PIO influyen sobre la ACR y no sobre la AO. De tal forma que, la población de hipertensos oculares estudiada experimentó un descenso significativo de la PIO tras tratamiento tópico con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5% [**PIO basal: 23 (1,2) mmHg vs. PIO final: 16,6 (2,76) mmHg P= 0,001**] y un descenso estadísticamente significativo del **IR de la ACR** [IR basal: 0,72 vs. IR final: 0,68 (P=0,007)] pero no de la AO.

En la misma línea, Triple et al en 1994<sup>249</sup> observaron que pacientes con GPAA, tras ser tratados quirúrgicamente mediante trabeculectomía y haber conseguido

reducciones en la PIO, presentaban un descenso del IR de la ACR y un aumento de la VDF.

En el presente ensayo clínico, también se constató una correlación positiva estadísticamente significativa entre la **PIO**, obtenida tras tratamiento con brimonidina 0,2% –timolol 0,5% en los 15 pacientes hipertensos oculares, **y el IR de la ACR** (Rho de Spearman = 0,53, p = 0,03) y una correlación inversa estadísticamente significativa entre **la PIO y la VDF de la ACR** (Rho de Spearman = - 0,58, p = 0,02) de tal forma que mediante análisis de regresión lineal encontramos que por cada **descenso de 2 mmHg de PIO se producía un descenso de 0,01 en el IR de la ACR**.

Al igual que Findl<sup>248</sup>, Guthoff<sup>109</sup> mediante EDC, estudió *en 10 controles sanos*, la relación existente entre la PIO y la hemodinámica retrobulbar. Para ello aumentó de forma artificial la PIO, utilizando un oculodinamómetro que realizaba una succión escleral progresiva. Observó, no sólo un descenso de la presión de perfusión ocular (calculada como 2/3 Presión Arterial Media – PIO), sino también, un descenso progresivo de las velocidades sistólica y diastólica de la ACR y de las ACPC a medida que aumentaba la PIO sin encontrar cambios a nivel de la AO.

Asimismo, Harris<sup>66</sup> en *11 pacientes sanos* realizó el mismo procedimiento inicial que Gutthof<sup>109</sup> para aumentar la PIO de forma artificial, y al igual que él, observó un descenso significativo de la VDF y VSM de la ACR y un aumento de su IR con el aumento progresivo de la PIO. Harris<sup>66</sup>, amplió el trabajo de Guthoff<sup>109</sup> estudiando el posible efecto del aumento artificial de la PIO en la AO sin encontrar una relación estadísticamente significativa.

Los resultados encontrados por Findl<sup>248</sup>, Guthoff<sup>109</sup>, Harris<sup>66</sup> tras incrementos artificiales de PIO en pacientes sanos, y los nuestros propios, apoyan el hecho de que las velocidades del flujo en la ACR serían dependientes de la PIO y por tanto de la presión de perfusión ocular, mientras que las velocidades del flujo en la AO, sería inicialmente, independientes de la PIO. **Estos resultados<sup>66,109,248</sup> sugieren la posibilidad de que tras cambios importantes de PIO la capacidad de autorregulación, tanto en personas sanas cómo en hipertensos oculares, puede ser crítica en la ACR y ACPC, permaneciendo inalterada en la AO<sup>12,13</sup>.**

El descenso de la PIO del **27,4%** obtenido en los pacientes hipertensos oculares del estudio, tratados con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5%, probablemente se acompañe de un aumento en la presión de perfusión ocular (PPO=2/3PAM-PIO) y secundariamente de un aumento del FSO, ya que la presión

arterial permaneció estable [TAS Basal: 145,2 (14,1) Final: 141,1(12,1) P=0,31], [TAD Basal: 79,3 (11,2) Final: 77,2 (9,8) P=0,24]; si bien es cierto, este probable aumento de FSO no puede ser medido mediante EDC.

## **6.7. EFECTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5% DURANTE TRES MESES, SOBRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR, TENSIÓN ARTERIAL, FRECUENCIA CARDIACA, CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS, AGUDEZA VISUAL Y GROSOR CORNEAL CENTRAL**

### 6.7.1 PRESIÓN INTRAOCULAR

La capacidad hipotensora de brimonidina 0,2%- timolol 0,5% ya ha sido descrita en numerosas publicaciones<sup>14-18,244,250-253</sup>.

Coincidiendo con éstos trabajos, los pacientes del presente estudio tratados con la combinación fija, consiguieron reducir su **PIO** de forma estadísticamente significativa (P = 0,001) tras 3 meses de tratamiento, con **un descenso medio 6,4 (2,66) mmHg (27,4%)**, a diferencia del grupo placebo.

Arici et al<sup>244</sup> observaron un descenso medio de la PIO, en pacientes con GPAA tratados con brimonidina 0,2%-timolol 0,5%, de 5,1-5,9 mmHg (21,2-24,5%). Sherwood et al<sup>14</sup>, tras un año de seguimiento, obtuvieron un descenso medio de la PIO de 4,4 a 7,6 mmHg en pacientes HTO y con GPAA tratados con dicha combinación fija. Asimismo, Craven<sup>15</sup> observó un descenso medio de 4,9 a 7,6 mmHg en pacientes con HTO y con glaucoma. Por otro lado, Goñi<sup>16</sup> también estudio la capacidad hipotensora de la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5% pero amplió el tipo de pacientes a glaucomas crónicos de ángulo estrecho, pigmentario y PSX. Este autor, obtuvo un descenso medio de la PIO de 4.9 a 5,3 mmHg (Tabla 25).

Konstas et al<sup>17</sup> evaluaron el efecto hipotensor de la combinación fija durante 24 horas con respecto a la instilación individual de sus 2 componentes por separado en pacientes HTO y con GPAA. La PIO media de 24 horas fue igual para ambos grupos de tratamiento (basal 24,6 mmHg y tras tratamiento de 19,2 mmHg en ambos grupos) (Tabla 25).

**Tabla 25.** Reducción porcentual de PIO tras tratamiento con la combinación fija brimonidina 0,2%-timolol 0,5% durante 3 meses.

<b>Autores</b>	<b>Reducción porcentual</b>
<b>Craven<sup>15</sup></b>	22,3-26,8%
<b>Konstas<sup>17</sup></b>	27,8%
<b>Arici<sup>244</sup></b>	21,2-24,5%
<b>Sherwood<sup>14</sup></b>	24,1-29,2%
<b>Goñi<sup>16</sup></b>	21,6-22,3%
<b>Puerto</b>	27,4%

### 6.7.2 CAPADE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

En la actualidad no existen trabajos publicados que valoren el posible efecto de la instilación tópica de brimonidina 0,2%-timolol 0,5% en el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas mediante tomografía de coherencia óptica. En nuestro ensayo clínico, objetivamos una estabilidad de la CFNR tras tratamiento con brimonidina 0,2%-timolol 0,5% durante 3 meses (Tabla 17), sobre una población de hipertensos oculares. Algunos trabajos en HTO como el de Schwartz et al <sup>254</sup>, hallaron un aumento en el grosor de la capa de fibras nerviosas mediante análisis estereofotogramétrico tras 24 meses de tratamiento con timolol. Este aumento no se relacionó con los niveles de PIO ni con los descensos de PIO conseguidos. Las comparaciones entre ambos estudios son muy limitadas dado que el análisis de CFNR se hizo con otro método de exploración y se trataba de timolol en monoterapia a diferencia de nuestro ensayo y con un tiempo de seguimiento superior.

También en pacientes con HTO, Tsai et al <sup>255</sup> observaron mediante polarimetría con láser de barrido, una disminución de la capa de fibras nerviosas tras 12 meses de tratamiento con timolol en comparación con la brimonidina. Los autores concluyen que parece haber menos progresión en el daño de CFNR en pacientes tratados con brimonidina 0,2% que con timolol 0,5%, no correlacionándose estos hallazgos con los niveles de reducción de PIO, lo cual apoyaría un posible efecto neuroprotector de la brimonidina.

No obstante, el período de seguimiento en nuestro estudio es muy reducido como para poder objetivar cambios en el grosor de la CFNR en pacientes HTO

sometidos a tratamiento con brimonidina 0,2%-timolol 0,5%. Por otro lado, sólo un porcentaje de pacientes con HTO presentan daños estructurales en la cabeza del nervio óptico y en la CFNR tras varios años sin tratamiento, y el hecho de recibir una terapia hipotensora potente como la brimonidina 0,2%-timolol 0,5% hace todavía más improbable la progresión.

El estado de la CFNR tras reducciones significativas de PIO ha sido objeto de estudio con anterioridad. En esta línea, Rebolleda et al <sup>256</sup> analizaron los posibles cambios del grosor de la CFNR mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes con glaucoma, 6 meses después de haber sido intervenidos de una esclerectomía profunda no perforante. Los autores, a pesar de objetivar una reducción media de la PIO del 48,4 % a los 6 meses de la intervención, no detectaron cambios significativos en el grosor de CFNR. En este sentido, hasta el día de hoy no se ha podido demostrar que la disminución en la excavación de la cabeza del nervio óptico referida en ocasiones tras una reducción de PIO se deba a un aumento el grosor de la CFNR por una restauración o un incremento en el número de axones de células ganglionares. Parecería más probable que este hecho tuviera relación con la relajación del estiramiento de tejidos al que se ven sometidas las estructuras del nervio óptico.

### 6.7.3 TENSIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA

Los efectos colaterales sistémicos descritos con la combinación fija brimonidina 0,2% - timolol 0,5% han sido pocos y consecuentes con los componentes individuales. Sherwood et al <sup>14</sup> encontraron un leve descenso, pero estadísticamente significativo, de la FC y de la TA media en los grupos tratados con la combinación fija y con timolol en monoterapia. Stewart y Garrison en 1998 <sup>257</sup> describieron menor tolerancia al ejercicio físico, hipotensión nocturna, confusión y cefalea. Estos mismos efectos adversos de la combinación fija brimonidina 0,2%-timolol 0,5%, coinciden con los descritos por otros autores <sup>15-17,250-252,258,257,259-261</sup>. En relación con la TA y el pulso cardiaco, en el presente ensayo clínico no se objetiva un descenso significativo de la TAS (P=0,31) ni de la TAD (P= 0,24) en los pacientes HTO tratados con brimonidina 0,2% - timolol 0,5%. Sin embargo, sí se observa un descenso significativo del **pulso cardiaco en reposo, siendo en el momento basal 70,8 p/m (4,4) y a los 3 meses de tratamiento 67,5p/m (4,5) con una P=0,04.**

Por otro lado, encontramos una correlación inversa estadísticamente significativa entre la FC y los índices de resistencia de las arterias oftálmica y central de la retina [Rho de Spearman IR AO -0,51 (0,04); IR ACR -0,64 (0,01)] **tras el tratamiento con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5%**. Cabría esperar por tanto, que dado que la FC ha disminuido en nuestros pacientes tratados con brimonidina 0,2% – timolol 0,5%, el IR de la ACR postratamiento fuese mayor. Sin embargo, no se ha encontrado dicho resultado sino un menor IR de la ACR sin cambios en la AO. Este hecho podría justificarse por varios motivos.

1. En primer lugar, que el descenso de la FC haya sido insuficiente para manifestar cambios en los índices de resistencia de las arterias retrobulbares.
2. Que el descenso de la FC tenga una menor influencia sobre la hemodinámica retrobulbar a nivel de la ACR que el obtenido por el descenso de la PIO.
3. Por otro lado, parece probable que la capacidad autorreguladora en nuestros pacientes sin afectación vascular sistémica podría haber compensado el efecto sobre el FSO del descenso de la FC.

Como ya se ha descrito con anterioridad, *la actividad B-bloqueante sistémica* se pone de manifiesto clínicamente con una reducción de la FC máxima en ejercicio, demostrado con pruebas de esfuerzo en controles sanos <sup>261</sup> (Acevedo et al 1999). Estudios previos corroboran que el tratamiento con timolol tópico reduce la FC en pruebas de ejercicio de máximo nivel, en sujetos sanos <sup>262</sup>. Stewart et al <sup>262</sup> observaron una reducción de la FC máxima en ejercicio tanto con tratamiento beta-bloqueante sistémico como con timolol tópico en controles sanos. Dickstein y Aarsland <sup>263</sup> estudiando timolol gel versus solución en controles sanos, no sólo encontraron una reducción estadísticamente significativa de la FC máxima en ejercicio sino también en reposo.

Por otro lado, la acción *alfa2-agonista central* se manifiesta clínicamente con síntomas de fatiga y con una reducción de la TA en reposo <sup>261</sup>. La fatiga se ha descrito que ocurre hasta en el 10% de los pacientes con GPAA o HTO tratados con brimonidina tópica <sup>264,265</sup>. Katz et al <sup>265</sup> trataron a pacientes con glaucoma o HTO con timolol o brimonidina, encontrando una reducción significativa de la FC en el grupo tratado con timolol. Por otro lado Derick et al <sup>259</sup>, estudiaron 3 concentraciones distintas de

brimonidina tópica en pacientes con HTO o glaucoma, y observaron un descenso significativo de la TA media en todos los grupos de distintas concentraciones pero no cambios en la FC.

#### 6.7.4. GROSOR CORNEAL CENTRAL Y AGUDEZA VISUAL

En el presente ensayo clínico, no se objetivó ningún cambio significativo en el **GCC** tras el tratamiento tópico con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5% (Tabla 17). Varios estudios han analizado el posible efecto de los fármacos hipotensores oculares sobre el GCC. Algunos trabajos han concluido que la aplicación tópica de los análogos de la PGF2 $\alpha$  disminuye el GCC en el rango de 4-15  $\mu\text{m}$ <sup>266-268</sup> durante un período de instilación que varía desde 8 semanas a 24 meses. Los autores atribuyen estos cambios a una falta de regulación de las metaloproteasas inducida por los análogos de la PGF2 $\alpha$ , que consecuentemente afecta a la matriz extracelular del estroma corneal. También hay indicios de que el uso tópico de timolol lleva a un incremento del GCC<sup>269</sup>. Esto puede ser debido a una influencia mediada por los receptores de los  $\beta$ -bloqueantes en el transporte de iones y fluidos de la córnea. En nuestro trabajo, no se objetivaron cambios significativos en el GCC de los pacientes hipertensos oculares estudiados tratados con brimonidina-timolol. No se han encontrado publicaciones que analicen el efecto sobre el GCC de la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5% en pacientes con HTO o glaucoma. Algunos estudios analizan la toxicidad a nivel de las células epiteliales corneales de la brimonidina +/- timolol pero sin valorar su influencia sobre el GCC<sup>270</sup>.

La **AV** tampoco se vio modificada tras el tratamiento tópico con brimonidina 0,2%- timolol 0,5% (Tabla 17), tal y como se ha descrito en trabajos previos sobre seguridad de esta combinación fija<sup>16,18,253,265</sup>.

## 6.8. TOLERABILIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LA INSTILACIÓN TÓPICA DE BRIMONIDINA 0,2%-TIMOLOL 0,5% TRAS TRES MESES DE TRATAMIENTO

La tolerabilidad y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento también han sido estudiados en numerosos trabajos <sup>18,244,14-17,250,251</sup>.

En el presente ensayo clínico, dos (13,3%) de los pacientes tratados con brimonidina 0,2%- timolol 0,5% presentaron hiperemia conjuntival y sólo uno de ellos conjuntivitis alérgica leve con picor ocular, pero que en ningún caso llevó a la suspensión del tratamiento. Dos (13,3%) pacientes refirieron cansancio generalizado y uno de ellos intolerancia al ejercicio físico intenso (Figura 17). No fue descrito ningún efecto adverso cardiorrespiratorio severo.

El efecto secundario sistémico más frecuentemente descrito con la brimonidina ha sido la fatiga y sequedad bucal (Derick<sup>259</sup>).

Sherwood <sup>14</sup> encontró en los pacientes tratados con brimonidina 0,2% - timolol 0,5%, un 14% de hiperemia conjuntival, un 5,5 % de picor ocular, un 5,2% de conjuntivitis alérgica, un 4,9% de conjuntivitis folicular y un 2,1 % de sequedad de bucal. En todos los casos halló un porcentaje menor de estos síntomas en los pacientes tratados con la combinación fija que con la brimonidina de forma aislada, y un mayor porcentaje de los mismos que con timolol de forma aislada. Los niveles de alergia menores con tartrato de brimonidina 0,2%- timolol 0,5% podrían deberse a una menor dosis de brimonidina, ya que en monoterapia se pauta 3 veces al día. Sin embargo, Alvarado <sup>252</sup> postula que ésta diferencia se puede explicar a nivel celular. Los agonistas adrenérgicos reducen el volumen celular, aumentan el flujo intercelular y potencialmente facilitan un mayor acceso de mediadores proinflamatorios al espacio subconjuntival. La adición de un beta-bloqueante contrarresta los efectos sobre el volumen celular de los alfa agonistas. En la misma línea, Osborne et al <sup>258</sup> encontraron un retraso en la alergia inducida por la brimonidina en pacientes previamente tratados con timolol.

## 6.9. CORRELACION ENTRE VARIABLES DEL FLUJO SANGUÍNEO OCULAR, Y LA PRESIÓN INTRAOCULAR, LA EDAD, LA TENSIÓN ARTERIAL, LA PAQUIMETRÍA, LA AGUDEZA VISUAL, LA DESVIACIÓN MEDIA Y LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS

### 6.9.1 CORRELACIÓN ENTRE FLUJO Y PRESIÓN INTRAOCULAR

La correlación entre la PIO y la hemodinámica retrobulbar ya ha sido analizada por diversos autores<sup>248,249,66,109</sup>.

En el presente ensayo clínico, tras el análisis de las posibles correlaciones entre los parámetros hemodinámicos retrobulbares **basales** y la PIO, se ha encontrado una **correlación negativa significativa entre la VDF de la ACR y la PIO** (Rho de Spearman= -0,69) (P= 0,04), de tal forma que pacientes que partían de valores menores de PIO presentaban mayores valores de VDF de la ACR, es decir un mejor aporte sanguíneo a ese nivel. Por otro lado, **tras 3 meses de tratamiento con la combinación fija brimonidina 0,2%- timolol 0,5%**, no sólo encontramos una correlación estadísticamente significativa negativa entre la **PIO y la VDF de la ACR** (Rho Spearman -0,58) (P=0,02) sino que también objetivamos una correlación positiva entre la **PIO y el IR de la ACR** (Rho de Spearman 0,53 (P=0,03). En este caso, posiblemente, el hecho de partir de presiones intraoculares más bajas, haya permitido que se manifieste también la correlación a nivel del IR de la ACR.

A medida que la PIO desciende, se disminuye la resistencia vascular a nivel de la ACR [**IR basal: 0,72 vs. IR final: 0,68 (P=0,007)**] (Tabla 13), y a su vez se produce un aumento de las velocidades diastólicas de la ACR. Un descenso de la resistencia en un lecho vascular, normalmente aumenta más marcadamente el flujo sanguíneo diastólico que el componente sistólico, lo que se expresa como un descenso en el índice de resistencia vascular<sup>271</sup> [IR= (VSM-VDF)/VSM]. Esto es más frecuente que ocurra en la ACR y ACPC, que como ya se ha explicado son las que más se influyen ante cambios de la PIO<sup>109,135,153,169,245,248,249,272</sup>.

Esta correlación ente PIO y parámetros hemodinámicos a nivel de la ACR ya ha sido descrita por diversos autores<sup>109,135,153,169,245,248,249,272</sup>. Así pues, Guthoff<sup>109</sup>, Harris<sup>66</sup> y Findl<sup>248</sup> observaron un descenso significativo de la VDF y VSM de la ACR y un aumento de su IR con el aumento progresivo de la PIO. Los resultados encontrados por Findl<sup>248</sup>, Guthoff<sup>109</sup>, Harris<sup>66</sup> tras incrementos artificiales de PIO ***en pacientes sanos***, y

los nuestros propios en *pacientes con HTO*, apoyan el hecho de que las velocidades del flujo en la ACR serían dependientes de la PIO y por tanto de la presión de perfusión ocular, mientras que las velocidades del flujo en la AO, sería inicialmente, independientes de la PIO. Como se ha comentado con anterioridad, cambios importantes de la PIO pueden alterar la capacidad de autorregulación de la ACR en personas sanas y/o hipertensas oculares, sin afectar a la AO.

Harris et al <sup>66</sup> sugieren que la capacidad de autorregulación en la ACR en los humanos es limitada y pudiera ser insuficiente para contrarrestar un cambio de PIO importante como el experimentado por los pacientes hipertensos del actual trabajo, de tal forma, que aquellos sujetos sanos con la autorregulación intacta serían capaces de mantener el flujo constante a pesar de cambios en la presión de perfusión siempre dentro de unos límites<sup>142,150</sup>.

Por otro lado, esta correlación entre algunos parámetros del FSO y la PIO que objetivamos en nuestros *pacientes hipertensos oculares*, no fue objetivada por Guthoff<sup>109</sup> al ampliar su trabajo en *72 controles sanos*. Este hecho podría indicar que *el FSO en hipertensos oculares depende en mayor medida de la PIO* que en sujetos sanos, sin que esto nos permita asegurar que sea fruto de una incipiente alteración en la autorregulación del FSO de pacientes con HTO no existente en pacientes sanos, ya que se ha demostrado que cambios en la PIO también modifican los parámetros hemodinámicos retrobulbares en sujetos sanos<sup>66,109,248</sup>.

Asimismo, y apoyando la idea de que el FSO de los pacientes hipertensos oculares podría depender en mayor medida de la PIO que en sujetos sanos, Kerr et al<sup>23</sup> observaron que los pacientes con HTO con PIO mayor de 25 mmHg y los pacientes con GPAA, presentaban un FSOP significativamente más bajo que los pacientes con HTO y PIO menores de 25 mmHg. Al encontrar una correlación inversa entre el FSOP y la PIO, sugirieron que la PIO era un factor determinante del FSOP en el GPAA y en la HTO.

En resumen, podemos afirmar que hay estudios que han demostrado que la PIO está relacionada con la hemodinámica del árbol vascular de la ACR. Los resultados del presente estudio, aportan datos que corroboran dichos hallazgos. Estos resultados sugieren que la PIO es un factor determinante mayor de la PPO en el árbol vascular de la ACR, que en el de la AO. El aumento del IR en la ACR con elevaciones de PIO denota que la resistencia vascular está aumentando desde el punto de medida hacia abajo en el lecho vascular. El aumento en la impedancia que acompaña al aumento de la

PIO genera la consecuente reducción de las velocidades sanguíneas. Ahora bien, que éste aumento de resistencia surja de una compresión arteriolar, capilar o venosa, no podemos determinarlo de forma directa.

### 6.9.2 CORRELACIÓN ENTRE FLUJO Y TENSIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA

En el presente ensayo clínico **no se ha encontrado correlación** entre la **TAD ni la TAS, y el FSO de la AO ni de la ACR a nivel basal**. Por otro lado, tampoco se ha objetivado dicha correlación **tras 3 meses de tratamiento en con la combinación fija brimonidina-timolol en el grupo tratamiento**, tal y como describen otros trabajos <sup>243,272,273</sup>.

Sin embargo, hay autores que sí han objetivado una correlación entre la tensión arterial y la hemodinámica retrobulbar. Así pues, Tribble et al <sup>196</sup> determinaron que en pacientes *glaucomatosos*, la TA era el valor que mejor se correlacionaba con las mediciones de Doppler color tanto en la ACR como en la AO. En todos sus casos, la TA se correlacionaba con una mayor velocidad y menor IR. Williamson et al <sup>195</sup> al evaluar mediante EDC, la ACR y la AO de 95 pacientes *oftalmológicamente sanos* encontró que la TAS se correlacionaba positivamente con la VSM de la AO y de la ACR, sin encontrar dichas correlaciones con la VDF o el IR. Stalmans<sup>241</sup> estudió 3 grupos de pacientes: sanos, con GTN y con GPAA. Encontró una relación estadísticamente significativa entre la VDF de la ACR y la TAD del grupo total de pacientes. Greenfield et al <sup>197</sup> estudiaron 53 ojos sanos de 32 pacientes sistémicamente *sanos* y observó una correlación entre la TAD y la VDF de la AO (Tabla 26).

Estos hallazgos obtenidos por los diferentes autores en relación con el FSO y la TA, no pueden compararse con los resultados del presente estudio, ni afirmar que sean contradictorios. Los resultados de las publicaciones previas<sup>243,272,273</sup> parten de poblaciones distintas. El estudio actual, incluye pacientes hipertensos oculares con una edad media de 62,3 años (Grupo Tratamiento 63,1; Grupo Placebo 61,5), mientras que la población estudiada por Greenfield <sup>197</sup> y Williamson <sup>195</sup> la forman controles sanos con una edad media de 42,2 y 47,1 respectivamente. No se han encontrado publicaciones que estudien esta posible correlación entre FSO y TA en hipertensos oculares (Tabla 26).

Según los resultados de nuestro estudio en relación, **no existe correlación entre FC y los parámetros de FSO en el momento basal**. No obstante, sí se objetivó una correlación inversa estadísticamente significativa entre la FC y los índices de resistencia de las arterias oftálmica y central de la retina [Rho de Spearman IR AO -0,51 (0,04); IR ACR -0,64 (0,01)] **en el grupo tratamiento a los 3 meses**.

De tal forma que los pacientes tratados con brimonidina–timolol, que experimentaron un descenso significativo de la PIO y de la FC tras tratamiento, manifestaron una correlación inversa entre la FC y los índices de resistencia de las arterias central de la retina y oftálmica. A pesar de establecerse esta correlación inversa, los pacientes tratados con la combinación fija experimentaron un descenso significativo del IR de la ACR postratamiento. Este hecho podría explicarse considerando que descensos importantes de la PIO puedan tener una mayor influencia sobre la hemodinámica retrobulbar que los descensos leves en la FC controlados mediante la autorregulación vascular sistémica.

**Tabla 26.** Correlaciones descritas en las publicaciones existentes, entre los parámetros de flujo sanguíneo ocular y la tensión arterial y frecuencia cardiaca.

Autores	Pacientes estudiados	Correlación establecida
<b>Tribble</b> <sup>196</sup>	Glaucoma	Correlación directa entre PAM y velocidades AO y ACR Correlación inversa entre PAM e IR de AO y ACR
<b>Williamson</b> <sup>195</sup>	Sanos	Correlación directa entre TAS y VSM de AO y ACR
<b>Stalmans</b> <sup>241</sup>	Sanos, GTN y GPAA.	Correlación entre VDF de ACR y TAD
<b>Greenfield</b> <sup>197</sup>	Sanos	Correlación entre TAD y la VDF de la AO.
<b>Puerto</b>	HTO	Correlación inversa ente FC e IR de ACR y AO

PAM: presión arterial media; AO: arteria oftálmica; ACR: arteria central de la retina; VDF: velocidad diastólica final; IR: índice de resistencia.

### 6.9.3 CORRELACIÓN ENTRE FLUJO Y EDAD

Cambios bien definidos en la fisiopatología vascular, independientes de la progresión de la enfermedad, ocurren a medida que el vaso envejece. Esto incluye cambios estructurales y funcionales del árbol vascular, así como cambios en el control reflejo y hemodinámico de los vasos que predisponen al ojo y a otros tejidos a condiciones patológicas<sup>274</sup>. La edad avanzada, no aumenta de forma independiente el riesgo de enfermedad, pero sí aumenta la susceptibilidad del árbol vascular a daños futuros. La manifestación de la edad en la circulación retrobulbar analizada mediante EDC ofrece resultados variables<sup>109, 195, 275-278</sup>.

Existen estudios que objetivan correlaciones de la edad con parámetros hemodinámicos de la AO y otros con la ACR. Harris et al<sup>276</sup> observaron un descenso de la VDF en la AO y un aumento del IR de la misma sin encontrar cambios a nivel de la ACR. Guthoff et al<sup>109</sup> reclutaron a 72 controles sanos y analizaron el flujo sanguíneo retrobulbar basal mediante ECD. Estos autores, constataron un descenso significativo de las velocidades diastólicas y sistólicas de la AO con el aumento de edad. Gillies et al<sup>277</sup> encuentran una correlación negativa entre la edad y la VSM de la ACR. Groh<sup>278</sup> detecta un descenso de la velocidades de la ACR (9,9% por cada década) y un aumento del IR (4,9 % por cada década) (Tabla 27).

Williamson<sup>195</sup>, en 95 pacientes sanos con una edad media de 47,1 años (DS: 17,6), encontró una correlación positiva entre la edad y el IR de la ACR sin observar cambios en las velocidades (Tabla 27). Williamson<sup>195</sup> entiende que el IR es una medida de estimación de la resistencia periférica al flujo en las arterias, por tanto, el aumento del mismo sugeriría un aumento de resistencia al flujo en la circulación retiniana desde ese nivel hacia abajo; de tal forma que la ausencia de cambios demostrables en las velocidades de la ACR podrían reflejar una vasodilatación compensadora al aumento de resistencia vascular retiniana.

En el presente estudio, en el **momento basal**, la **edad** de los 30 pacientes HTO se **correlacionó negativamente con la VDF de la ACR (Rho Spearman -0,51 (P=0,04) y positivamente con el IR de la ACR (Rho Spearman 0,52 P=0,03)**. Así pues, los pacientes de mayor edad partían de una menor VDF y un mayor IR de la ACR. Sin embargo, en los **15 pacientes tratados con brimonidina-timolol** aunque sí

encontramos una correlación inversa entre la **VDF de la ACR y la edad (Rho Spearman -0,61 P=0,02)**, no objetivamos la correlación positiva entre el IR de la ACR y la edad. Este hecho podría deberse a uno o varios motivos. Por un lado, el menor tamaño muestral pudiera haber impedido poner de manifiesto la correlación directa entre la edad y el IR de la ACR; pero por otro lado, pudiera ser una manifestación de cómo al partir los pacientes de presiones intraoculares más bajas tras el tratamiento con brimonidina-timolol, la capacidad autorreguladora en el lecho vascular mantiene la PPO sin aumentar el IR de la ACR. En ningún caso encontramos correlación significativa entre la edad y el flujo a nivel de la AO a diferencia de Guthoff<sup>109</sup>.

Las diferencias encontradas entre los resultados del presente estudio y los trabajos descritos previamente pueden deberse a varias causas:

- *En primer lugar*, el presente estudio parte de una población de hipertensos oculares mientras que, por un lado Harris<sup>66</sup> y Guthoff<sup>109</sup> estudiaron sujetos sanos, y Williamson<sup>195</sup> pacientes con problemas cardiovasculares e hipertensión arterial que fueron excluidos de nuestro ensayo.
- *En segundo lugar*, Harris<sup>66</sup> estudia pacientes con una media de edad de 23 años y Guthoff<sup>109</sup> estudia un rango amplio de edades (18-95 años), mientras en nuestro estudio el rango era de (42-82). Quizás el incluir pacientes con edades tan avanzadas le permitió objetivar sus resultados a nivel de la AO dado que presentarían estos pacientes podrían presentar una mayor susceptibilidad vascular sistémica que sujetos más jóvenes. Jeppesen et al<sup>279</sup> afirma que los sujetos con mayor edad presentan una capacidad disminuida de autorregulación en su lecho vascular retiniano, y de esta manera compensan peor las subidas bruscas en la presión de perfusión. Estos autores midieron el diámetro de arteriolas retinianas antes y después de una subida en la presión arterial. Encontraron que en sujetos jóvenes tras el aumento de la presión arterial se producía una disminución en el diámetro de las arteriolas retinianas como respuesta a una perfecta autorregulación, hecho que no se producía en los pacientes de mayor edad.
- *Y en tercer y último lugar*, Harris<sup>276</sup> y Williamson<sup>195</sup> realizaron las medidas de los parámetros retrobulbares con una sonda de 7,5MHz al igual que en nuestro estudio, mientras que Groh<sup>278</sup> utilizó una de 4 MHz.

En resumen, la investigación utilizando EDC para examinar el FSO en función de la edad, aunque con limitaciones, **apoyan una alteración progresiva en la perfusión ocular a medida que el organismo envejece.**

**Tabla 27.** Correlaciones entre parámetros del FSO y la edad descritas en las publicaciones existentes.

<b>Autores</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Edad</b>	<b>Correlación</b>
<b>Harris</b> <sup>276</sup>	Sanos	23 años	A mayor edad: ↓VDF e ↑IR AO Sin cambios en ACR
<b>Guthoff</b> <sup>109</sup>	Sanos	18-95 años	A mayor edad: ↓VDF y VSM de AO
<b>Gillies</b> <sup>277</sup>	Sanos	25.2+/-2.4 años 69.5+/-7.9 años	Correlación inversa entre edad y VSM de la ACR
<b>Groh</b> <sup>278</sup>	Sanos	44.4 +/- 15.4 años	↓ velocidades ACR (9,9% por cada década) y ↑IR (4,9 % por cada década)
<b>Williamson</b> <sup>195</sup>	Sanos	47,1 años (17,6)	Correlación positiva entre edad e IR ACR
<b>Puerto</b>	HTO	42-82 años	<b>Momento basal:</b> ↑edad ↓VDF ACR y ↑IR de la ACR <b>15 pacientes tratados con brimonidina-timolol:</b> ↑edad, ↓VDF ACR

#### 6.9.4 CORRELACIÓN FLUJO Y PAQUIMETRÍA

En los años 50, en la primera descripción que se hizo del tonómetro de Goldman<sup>220</sup> ya se mencionó la influencia del grosor corneal en la precisión de las medidas de la PIO. La aparición de paquímetros puso de manifiesto que los errores en las medidas de la PIO como consecuencia de los distintos grosores corneales eran más comunes de lo que inicialmente se pensó<sup>221</sup>.

Se ha demostrado que pacientes con HTO tienen corneas más gruesas que aquellos con GPAA<sup>1,222</sup>. Asimismo, se ha descrito que los pacientes con GTN tienen una paquimetría media menor que la población general 550 micras (aproximadamente 30 micras menor)<sup>223,224</sup>.

En el presente ensayo clínico **la paquimetría media** de los pacientes hipertensos oculares reclutados fue **de 575,06 micras (DS: 29,7)**. En el OHTS<sup>280</sup> la media del espesor central de la córnea de los pacientes con HTO que no desarrollaron glaucoma fue de 574 micras. Estudios posteriores han encontrado espesores corneales medios similares. Medeiros<sup>281</sup>, en un estudio realizado sobre 65 pacientes hipertensos oculares y 52 controles, encontró que el espesor corneal medio en su grupo de HTO era de 575 micras.

Se ha postulado que la presencia de corneas finas podrían ser una señal indirecta de la existencia de otras estructuras oculares débiles, y presuntamente de una mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso PIO dependiente (Ej. una lámina cribosa débil y un NO más susceptible a PIO).

En esta línea de investigación, Lesk et al<sup>282</sup> refirieron que pacientes con GPAA e HTO y paquimetrías bajas, presentaban un mayor desplazamiento anterior de la lámina cribosa tras descensos de PIO, es decir, una menor profundización de la excavación. Asimismo, observaron que estos pacientes obtenían menores mejoras del flujo sanguíneo del ANR tras descensos de PIO. Ya los resultados obtenidos del OHTS hacían referencia a que pacientes hipertensos oculares con corneas delgadas tenían un mayor riesgo de desarrollar glaucoma<sup>283</sup>. Tras este estudio, otros trabajos confirmaron que una paquimetría baja es un factor de riesgo para la aparición de glaucoma<sup>284,285,286</sup>.

Existen varios argumentos que defienden la posible correlación entre grosor corneal y riesgo glaucomatoso. En primer lugar, como corneas más delgadas suelen asociarse a niveles de PIO más bajos, estos ojos podrían estar sujetos a terapias hipotensoras menos agresivas. Por otro lado, hay autores que postulan que corneas más finas pueden ir asociadas a escleras más finas<sup>287</sup> y éstas, a láminas cribosas adelgazadas. Asumiendo que tienen la misma composición, una lámina cribosa fina presenta una mayor flexibilidad que una lámina gruesa, de tal forma que experimentará mayores desplazamientos en respuesta a fluctuaciones de PIO diurnas o tras medicación. Desplazamientos mayores de la lámina cribosa pudieran desembocar en un mayor daño a los axones adyacentes por distintos mecanismos<sup>288</sup>. Congdon et al<sup>289</sup>

sugieren que tejidos oculares más elásticos o distensibles pueden estar asociados con la progresión glaucomatosa.

Factores corneales como el espesor corneal y la histéresis corneal, pudieran constituir un factor de riesgo PIO independiente para el glaucoma, quizás relacionado con la composición de la pared ocular en sí misma. Hay evidencias que sugieren que la lámina cribosa de ojos largos es histológicamente más delgada que la de los ojos cortos. Este hecho concuerda con la asociación entre miopía y riesgo glaucomatoso<sup>290</sup>.

Hay autores que han descrito una posible correlación entre paquimetrías delgadas y alteración del FSO. Así pues, Lesk<sup>282</sup>, como se ha comentado con anterioridad, tras reducciones de PIO, observó mayores aumentos del flujo sanguíneo del ANR en pacientes con corneas gruesas. Se considera que los vasos sanguíneos de pacientes con paquimetrías finas pudieran estar más lesionados por los movimientos repetidos de una lámina cribosa más flexible. En la misma línea de investigación, Doyle et al<sup>225</sup> realizaron un análisis retrospectivo del grosor corneal central y los factores de riesgo vasculares de 54 pacientes con GPAA y 54 pacientes con GNT. Estos autores concluyeron que la paquimetría corneal central en GTN era significativamente menor que en GPAA y que las corneas eran más delgadas en pacientes GTN con factores de riesgo vasculares que sin ellos. Mediante EDC, Stalmans<sup>241</sup> estudió 3 grupos de pacientes (GPAA, GNT y controles sanos) y evidenció una relación estadísticamente significativa entre la paquimetría corneal y la VSM y VDF de la ACR.

Nuestros resultados apoyan ésta relación encontrada por Stalmans entre paquimetría corneal y FSO; **estudiando los 30 pacientes hipertensos oculares en el momento basal**, encontramos una correlación positiva entre la **VDF de la AO y el grosor corneal central** (Rho Spearman 0,59 P=0,03), de tal forma que los pacientes con paquimetrías más gruesas presentarían una mayor VDF de la AO y por lo tanto, si nos basamos en la ecuación  $IR = (VS - VD) / VS$ , un menor IR. Asimismo, y en la misma línea que Lesk<sup>282</sup>, observamos que **pacientes con GCC < de 573µm presentaron un IR mayor en la ACR (IR=0,73) que aquellos con un GCC > de 573 µm (IR=0,71) (P=0,03)**.

En el **grupo tratamiento tras la instilación de brimonidina timolol durante 3 meses**, no pudimos observar correlación entre el GCC y ninguno de los parámetros

retrobulbares estudiados. El hecho de que partamos de un tamaño muestral menor puede limitar hallar dicha correlación.<sup>291</sup>

Por otro lado, y a diferencia de los resultados obtenidos por los autores mencionados anteriormente, Katamay et al<sup>226</sup> analizaron en 63 pacientes con GPAA, la posible relación existente entre paquimetría corneal central y flujo sanguíneo retrobulbar, sin obtener una relación estadísticamente significativa entre ambos.

De todo lo anterior se deduce que hoy por hoy, no podemos confirmar que exista una relación directa entre el GCC y el FSO, ya que la PIO constituye un factor por sí mismo capaz de influir sobre el FSO. Es posible aplicar factores de corrección para el cálculo de la PIO en función de la paquimetría, sin embargo hoy en día se cuestiona su rigor científico como método de aplicación de forma rutinaria en la práctica clínica diaria<sup>292</sup>.

Aunque hay trabajos que apoyan la hipótesis que relaciona el FSO con la paquimetría corneal, son poco numerosos, no controlan posibles variables que pudieran influenciar esta relación, y abarcan poblaciones distintas y métodos de medida del flujo ocular dispares. Son necesarios trabajos dirigidos a estudiar esta relación controlando otras variables que influyen sobre el FSO como la PIO, problemas vasculares sistémicos etc.

#### 6.9.5 FLUJO Y CAPADE FIBRAS NERVIOSAS

En el presente ensayo clínico, no se ha objetivado correlación significativa entre la CFNR y ninguna de las variables evaluadas del FSO **basal en los 30 pacientes hipertensos oculares** y **a los tres meses en el grupo tratamiento**. En la actualidad, no existe ningún estudio que analice la relación entre el FSO y la CFNR medida mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes con HTO. Sólo Feki et al<sup>293</sup> encontraron en pacientes HTO, una correlación negativa entre el flujo sanguíneo de la región temporal de la cabeza del NO y el grosor de la CFNR obtenido por análisis estereofotogramétrico. Según este autor, este hecho explica la existencia de una heterogeneidad espacial en el flujo sanguíneo de la papila.

Nuestros resultados no son comparables con los de este estudio, ya que se analizan lechos vasculares distintos y las técnicas de análisis (láser doppler y análisis estéereofotogramétrico) utilizadas son muy diferentes.

En 2008 Berisha et al <sup>294</sup> describieron una correlación inversa entre el flujo sanguíneo retiniano medido mediante láser Doppler y el grosor de CFNR registrado mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes con glaucoma. Según estos autores, en fases tempranas del glaucoma aumenta de forma progresiva la síntesis de óxido nítrico en respuesta a la isquemia inicial, lo que haría que aumentara el flujo sanguíneo local por vasodilatación. No obstante, refieren que este fenómeno ocurriría hasta un nivel crítico de grosor de la CFNR, a partir del cual se produciría un claro descenso en el flujo sanguíneo. Dado que el grosor de CFNR en los pacientes de nuestro estudio se encuentra dentro de rangos normales ( $100,1 \mu\text{m} \pm 8,2$ ) comparado con el de los pacientes del estudio de Berisha et al <sup>295</sup> ( $77,5 \mu\text{m} \pm 12,9$ ), en los ojos de nuestros pacientes esta hipótesis no es aplicable.

Estos hallazgos no contradicen los estudios en los que se aprecia alteración del flujo sanguíneo en fases tempranas de la enfermedad, incluso en pacientes con HTO<sup>13,24,296</sup>, ya que Berisha <sup>297</sup> también describen una reducción del flujo y de las velocidades del flujo en los pacientes con glaucoma incipiente respecto a individuos control sanos.

#### 6.9.6 FLUJO Y AGUDEZA VISUAL-DESVIACIÓN MEDIA.

No se ha encontrado correlación entre los valores de flujo sanguíneo en las arterias retrobulbares y la **agudeza visual** a **nivel basal en los 30 pacientes** hipertensos oculares (Tabla 18) Hasta la fecha, no existen trabajos que analicen una posible correlación entre estas dos variables en pacientes hipertensos oculares o con glaucoma. La leve reducción del FSO que está descrita que puede ocurrir en pacientes con HTO<sup>12,13</sup>, es muy improbable que pueda afectar a la AV de estos pacientes, ya que es necesario un gran daño estructural de la CNO para que esto ocurra.

De igual forma no pudimos observar una correlación significativa entre la desviación media del campo visual y los parámetros hemodinámicos retrobulbares anivel **basal en los 30 pacientes con HTO** (Tabla 18). Cellini <sup>13</sup> en HTO, aunque no analiza la relación entre la DM y el flujo sanguíneo retrobulbar, sí encuentra que valores

alterados en tecnología de doble frecuencia se correlacionan con un aumento en la resistencia de las ACPC. Estos datos, que apoyan un daño precoz tanto en la función visual como en la perfusión vascular de pacientes con HTO, no son comparables con los de nuestro estudio. Por un lado, porque analizan las ACPC con sus limitaciones inherentes ya comentadas, y por otro, porque la tecnología de doble frecuencia puede detectar alteraciones precoces que la perimétrica estática estándar no es capaz, haciendo más probable el encontrar alguna correlación con el flujo sanguíneo a nivel retrobulbar.

En pacientes con glaucoma, en los que hay diferentes grados de afectación campimétrica, sí se han podido observar correlaciones significativas entre el daño campimétrico y la alteración del flujo sanguíneo retrobulbar<sup>21,89-91,118-120</sup>.

## 6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No podemos dejar de mencionar las posibles limitaciones del presente ensayo clínico. Por un lado, es probable que un tamaño muestral mayor, la inclusión de un grupo control de pacientes sanos y quizás un tiempo de seguimiento más prolongado, nos hubiera permitido aportar una mayor información sobre el estado del FSO en pacientes con HTO, y el papel que ejerce la combinación fija de brimonidina 0,2%-timolol 0,5% sobre el FSO en pacientes con HTO. Asimismo, la inclusión en el estudio de las monoterapias por separado junto con la combinación fija, nos hubieran permitido marcar diferencias entre ambos fármacos a nivel retrobulbar. Por otro lado, la posibilidad de asociar un grupo de pacientes con glaucoma nos hubiese permitido objetivar las posibles diferencias del efecto de la combinación fija sobre esta población en relación con la población hipertensa ocular.

En relación con la técnica empleada para analizar los cambios a nivel retrobulbar no debemos olvidar que aunque la EDC es una técnica no invasiva, segura, y reproducible que aporta información relevante sobre el flujo sanguíneo retrobulbar, no está exenta de limitaciones:

- a. Necesita ser practicada por personal experimentado para conseguir valores reproducibles.
- b. Informa sobre velocidades de los vasos sanguíneos retrobulbares y no sobre flujo sanguíneo real. El FSO está influenciado por la presión de

perfusión (incluyendo la PIO), la resistencia vascular, y la autorregulación. Cuando evaluamos la hemodinámica retrobulbar mediante EDC realmente medimos las velocidades del FSO y calculamos el IR pero al no medir el diámetro del vaso no medimos el flujo sanguíneo real.

- c. La EDC realiza mediciones en los vasos sanguíneos que suplen al NO y a la retina pero no recoge el flujo en los tejidos retinianos o a nivel de las CGRs.

En definitiva, son necesarios nuevos trabajos que amplíen y completen los resultados obtenidos en nuestro ensayo.

# ***CONCLUSIONES***

## 7. CONCLUSIONES

1. La ecografía doppler ha demostrado ser una técnica reproducible para evaluar la hemodinámica retrobulbar a nivel de las arterias oftálmica y central de la retina en pacientes con hipertensión ocular.
2. La instilación tópica de la combinación fija brimonidina-timolol cada 12 horas durante 3 meses en pacientes hipertensos oculares, produce una reducción media de la presión intraocular del 27,4%.
3. La instilación tópica en hipertensos oculares de la combinación fija brimonidina-timolol, modifica su hemodinámica retrobulbar al conseguir un descenso medio significativo del índice de resistencia de la arteria central de la retina de 0,04.
4. El tratamiento tópico con la asociación fija brimonidina-timolol durante 3 meses en pacientes con hipertensión ocular, no modifica la agudeza visual, el grosor de la capa de fibras nerviosas, el grosor corneal central ni la tensión arterial sistólica ó diastólica. Sin embargo, sí ha provocado un descenso medio significativo de la frecuencia cardiaca de 3,3 l/m.
5. La presión intraocular basal de los pacientes del estudio, se correlaciona de forma negativa con la velocidad diastólica final de la arteria central de la retina.
6. La presión intraocular de los pacientes hipertensos oculares tratados con brimonidina-timolol durante 3 meses, se correlacionó de forma inversa con la velocidad diastólica final en la arteria central de la retina, y de forma directa con el índice de resistencia de la arteria central de la retina. De tal forma que, los pacientes con presiones intraoculares menores, presentaban una velocidad diastólica final mayor y un índice de resistencia de la arteria central de la retina menor, es decir, un mejor aporte sanguíneo a nivel de la arteria central de la retina.
7. Tras el tratamiento con brimonidina-timolol se evidenció una correlación positiva entre la variación del índice de resistencia de la arteria central de la retina y el descenso de la presión intraocular. Así pues, por cada 2 mmHg de reducción de la presión intraocular se producía un descenso de 0,01 en el índice de resistencia de la arteria central de la retina.

8. Los pacientes tratados con la combinación fija brimonidina-timolol, presentaron una correlación inversa entre la frecuencia cardíaca y los índices de resistencia de la arteria central de la retina y de la arteria oftálmica.
9. La edad de los pacientes del ensayo se correlaciona de forma positiva con el índice de resistencia de la arteria central de la retina, y de forma inversa con la velocidad diastólica final de la arteria central de la retina. Se deduce por tanto, que pacientes con mayor edad parten de un menor flujo sanguíneo a nivel de la arteria central de la retina sin haber encontrado dicha correlación a nivel de la arteria oftálmica.
10. Existe una correlación positiva significativa entre el grosor corneal central y la velocidad diastólica final de la arteria oftálmica de los pacientes hipertensos oculares estudiados. Aquellos con paquimetría más gruesa han demostrado partir de velocidades diastólicas finales más altas en la arteria oftálmica.
11. Pacientes con paquimetrías menores de 573  $\mu\text{m}$  presentan un índice de resistencia significativamente mayor en la arteria central de la retina que aquellos con córneas más gruesas.

## 8. RESUMEN EN INGLÉS

### TITLE

Report of retrobulbar hemodynamic changes by color Doppler imaging after topical treatment with Brimonidine 0,2%- Timolol 0,5% in ocular hypertensive patients.

### BACKGROUND

The pathogenesis of optic nerve damage in glaucoma is still not fully understood. Glaucomatous optic neuropathy represents a group of neurodegenerative diseases characterised by structural damage to the optic nerve and progressive death of retinal ganglion cells. There is substantial evidence indicating that glaucomatous optic neuropathy is multifactorial in nature, with elevated intraocular pressure (IOP) being the most common risk factor. The existence of normal tension glaucoma on one hand, and patients with ocular hypertension (increased IOP without recognisable damage) on the other, indicate that other factors might also be involved in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy, either damaging the eye directly or rendering it more sensitive to IOP. Of special interest are vascular factors<sup>5</sup>. Systemic and local vascular disease may result in vasosclerosis, capillary dropout, vasospasm and autoregulatory dysfunction contributing to impaired ocular blood flow<sup>230,232-234,298</sup>.

Therefore, in order to optimize glaucoma treatment, antiglaucoma drugs should provide neuroprotection either directly or indirectly by reducing pressure and improving ocular blood flow.

Timolol and brimonidine are commonly used agents in glaucoma therapy. The nonselective  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist timolol lowers IOP by decreasing aqueous humor production. Brimonidine, a highly selective  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, functions by decreasing aqueous humor production and increasing uveoscleral outflow<sup>265,299</sup>. Both have been shown to effectively lower IOP in glaucomatous, ocular hypertensive and normotensive eyes<sup>14,16,259,264,265</sup>. A large number of clinical studies have been performed to report retrobulbar hemodynamic changes with brimonidine and timolol using different techniques for the assessment of ocular blood flow. These studies of IOP-reducing medications and their effects on ocular blood flow have yielded a large amount of data that have, however, not always been in agreement<sup>157,175,176,176-178</sup>.

To investigate the effect of fixed combination brimonidine tartrate 0,2% - timolol 0,5% therapy on ocular hemodynamics, we performed a placebo-controlled study in patients with OHT. For this purpose we measured the retrobulbar blood flow before and 3 months after treatment using colour Doppler imaging (CDI). CDI is a non-invasive, highly reproducible ultrasound procedure, which has increasingly been used to assess blood flow velocities in retrobulbar vessels<sup>108</sup>. This imaging technique permits simultaneous B mode ultrasound image with Doppler frequency shifts<sup>109,125,132,133</sup>.

## PURPOSE

The main purpose of this doctoral thesis is to prospectively evaluate with CDI the effect of the topical administration of the fixed combination brimonidine 0.2% -timolol 0.5% on retrobulbar blood flow in patients with OHT.

Thus, the objectives are:

1. To determine whether CDI performed with the apparatus Toshiba Aplio SSA-770A is a reproducible procedure for the evaluation of hemodynamic parameters of the ophthalmic artery (OA), the central retinal artery (CRA) and the short posterior ciliary arteries (SPCA) in patients with OHT.
3. To analyse blood flow velocities and resistive indices of the OA and CRA using colour Doppler ultrasonography in ocular hypertension patients.
3. To evaluate the effect of the topical administration during 3 months, of the fixed combination brimonidine/timolol on the hemodynamic parameters of the OA and CRA in patients with OHT.
4. To evaluate the effect of the topical administration during 3months, of the fixed combination brimonidine/timolol on intraocular pressure, best-corrected visual acuity, central corneal thickness, retinal nerve fiber layer thickness, systolic arterial pressure, diastolic arterial tension and heart rate, in patients with OHT.
5. To evaluate the possible correlation between the characteristics of OHT patients and the hemodynamic parameters of the OA and CRA before treatment.
6. To analyse the possible correlation between the characteristics of OHT patients and the hemodynamic changes of the OA and CRA after 12 weeks of treatment with brimonidine/timolol.

## METHODS

In this prospective, randomised, double-blind placebo controlled study we investigated the hemodynamic effect of topical brimonidine tartrate 0,2% - timolol 0,5% fixed combination versus placebo treatment in eyes with newly detected and previously untreated ocular hypertension. Blood flow measurements were taken at baseline and at the end of 3 months treatment period using CDI (SSA-770A Toshiba medical systems corporation, Tochigi-Ken324-8550, Japan).

Thirty patients with OHT were randomized to receive either brimonidine tartrate 0,2% - timolol 0,5% fixed combination or placebo treatment twice daily for 3 months. The diagnosis of OHT patients was based on the criteria of the Ocular Hypertension Treatment Study<sup>11</sup>.

The study was carried out according to the Helsinki Declaration and good clinical practice regulations, and approved by the ethics review committee of the University Hospital, Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

Any of the following criteria excluded a patient from participation in the trial: Previous laser treatment, history of serious eye injury and intraocular surgery, history of central retina vessel occlusion or anterior optic ischaemic neuropathy, preproliferative or proliferative diabetic retinopathy, IOP >30mmHg, pregnancy, lactation, high spherical ametropia, the presence of conditions that might result in visual field defects, and patients taking oral vasoactive medications including systemic B-Blockers or calcium channel blockers.

At the baseline, before treatment, patients underwent an ophthalmic examination including visual acuity measurement, slit-lamp evaluation of the anterior segment, gonioscopy, fundus examination, IOP measurement using the Goldmann applanation tonometer, pachimetry, blood pressure, heart rate and retrobulbar blood flow measurement. To enable double blind conditions, all patients received the topical treatment in a bottle identical in appearance for morning and night instillation. Central cornea pachymetry was determined by an ultrasound pachymeter (Optikon 2000, 00138 Roma, Italy).

Blood flow velocities of the OA and the CRA were performed using colour Doppler ultrasonography with a 7.5-MHz linear phased-array transducer. The same ophthalmologist assessed by an experienced sonographer, both masked to the study design, performed all CDI measurements. Reproducibility of this procedure was tested

by performing three consecutive velocity measurements, separated by five minutes, in each patient. Peak systolic velocity (PSV; the highest velocity achieved during a systole), end diastolic velocity (EDV; the lowest velocity achieved during a diastole) and resistivity index of the measured vessels were computed for every patient. PSV and EDV were obtained from the Doppler-shifted spectral waves of each artery. The resistive index (Pourcelot's ratio) was calculated automatically by the machine ( $RI = (PSV - EDV) / PSV$ ) to characterise peripheral vascular resistance of the vessels studied. The OA was traced about 10–15 mm behind the globe, just nasal to the optic nerve after their crossing. The CRA was depicted in the anterior part of the optic nerve shadow, about 2–3 mm behind the surface of the optic disc. The transducer was applied to the closed upper eyelid using a thick layer of acoustic gel, with the examiner's hand resting on the orbital margin to minimize the pressure on the globe. Any pressure on the globe might result in a decrease in blood flow velocity, especially of diastolic velocity, and thus an increase in the resistance index (RI), with no diagnostic significance. All flow-velocity waveforms were obtained after angle correction. CDI examinations were performed with the patient in the supine position<sup>124</sup>. Intraocular pressure, systemic blood pressure and pulse rate were recorded just before each CDI evaluation.

Results are presented as mean [standard deviation (SD)], and median and range. Statistical comparisons between the baseline and post-treatment values were carried out using a Wilcoxon signed rank test. A p-value of less than 0.05, was considered significant. Spearman's Rank Correlation Test was used for correlation between a sequence of pairs of values. Reproducibility of the CDI measurements was statistically tested by determination of the Intraclass correlation coefficient (ICC) and the coefficient of variation (CV).

## CONCLUSIONS

The study design required a 3-month period of treatment. Thirty subjects participated in the study to completion, fifteen treated with Brimonidina-timolol and fifteen with placebo.

1. CDI has demonstrated to be a high reproducibility technic to evaluate retrobulbar ocular blood flow in OA and CRA.
2. We found comparable ocular blood flow parameters to those described by other authors in OHT patients.

3. In our study, we have found a significant decrease in IR for the CRA (0.04) after the instillation of brimonidina-timolol in patients with OHT. We also found a not significant increase in EDV for the CRA and a decrease in IR for the AO.
4. We found a statistically significant positive correlation between age and RI in the CRA, and a statistically significant negative correlation between age and EDV in the CRA.
5. A negative correlation was found between PIO before treatment and EDV in the CRA.
6. Corneal thickness was positively correlated with EDV in the OA.
7. Patients with lower pachymetries (**GCC < de 573µm**) showed higher central retina artery IR than those with thicker corneas (**GCC > 573 µm**) (P=0.03).
8. Three months after treatment with Brimonidine-Timolol, we found a moderate negative correlation between PIO and central artery EDV.
9. We observed a positive correlation between PIO and central retina artery RI after treatment.
10. We achieved a positive correlation between the variation of central retina artery RI and the reduction of PIO after treatment with brimonidine-timolol. Using linear regression analysis, we found that every 2 mmHg IOP reduction, central retina artery RI decreased 0.01. Patients treated with this fixed combination showed an inverse correlation between heart rate, and central retina artery and ophthalmic artery RI.
11. Brimonidine 0.2%- timolol 0,5% fixed combination significantly reduced IOP up to 27.4%, after 3 months of treatment (P=0.001), while the placebo group showed no changes.
12. The overall safety profile of brimonidine-timolol therapy in our study was consistent with the results of previous studies of brimonidine and timolol as fixed combination and monotherapies: 13.3% conjunctival hyperemia, dry mouth and tiredness, and a 6.6% ocular itching and allergic conjunctivitis.
13. Brimonidina-timolol topical treatment did not modify visual acuity, pachymetry, RNFL thickness, and systolic and diastolic blood pressure.

## 9. ABREVIATURAS

- ACP:** arterias ciliares posteriores
- ACPC:** arterias ciliares posteriores cortas
- ACR:** arteria central de la retina
- AFG:** arteriofluoresceingrafía
- AO:** arteria oftálmica
- CCI:** coeficiente de correlación intraclase
- CFNR:** capa de fibras nerviosas de la retina
- CNO:** cabeza del nervio óptico
- CV:** coeficiente de variación
- DE:** desviación estándar
- DM:** defecto medio
- EDC:** ecografía doppler color
- FC:** frecuencia cardíaca
- FSO:** flujo sanguíneo ocular
- FSOP:** flujo sanguíneo ocular pulsátil
- GCC:** grosor corneal central
- GNT:** glaucoma normotensivo
- GPAA:** glaucoma primario de ángulo abierto
- HTO:** hipertensión ocular
- IAC:** inhibidores de la anhidrasa carbónica
- IECA:** inhibidores de la enzima conversora de angiotensina
- IR:** índice de resistencia
- MAVC:** mejor agudeza visual corregida
- NO:** nervio óptico
- NOG:** neuropatía óptica glaucomatosa
- PAM:** presión arterial media
- PG:** prostaglandina
- PIO:** presión intraocular
- PPO:** presión de perfusión ocular
- TAD:** tensión arterial diastólica
- TAS:** tensión arterial sistólica
- TCD:** tonómetro de contorno dinámico

**VDF:** velocidad diastólica final

**VSM:** velocidad sistólica máxima

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-720.
2. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
3. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:S3-6.
4. Flammer J, Gasser P, Prunte Ch. The probable involvement of factors other than intraocular pressure in the pathogenesis of glaucoma. *Pharmacology of glaucoma* 1992;273-283.
5. Emre M, Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br J Ophthalmol* 2004;88:662-666.
6. Polska E, Polak K, Luksch A, Fuchsjager-Mayrl G, Petternel V, Findl O, Schmetterer L. Twelve hour reproducibility of choroidal blood flow parameters in healthy subjects. *Br J Ophthalmol* 2004;88:533-537.
7. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye* 2004;18:400-405.
8. Quaranta L, Harris A, Donato F, Cassamali M, Semeraro F, Nascimbeni G, Gandolfo E, Quaranta CA. Color Doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement. *Ophthalmology* 1997;104:653-658.
9. Hafez AS, Bizzarro RL, Rivard M, Trabut I, Lovasik JV, Kergoat H, Lesk MR. Reproducibility of retinal and optic nerve head perfusion measurements using scanning laser Doppler flowmetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:422-432.
10. Rochtchina E, Mitchell P. Projected number of Australians with glaucoma in 2000 and 2030. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:146-148.
11. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Gordon MO. 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;120:701-713.
12. Akarsu C, Bilgili MY. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:125-129.

13. Cellini M, Bernabini B, Carbonelli M, Zamparini E, Campos EC. Optical coherence tomography, frequency-doubling technology, and colour Doppler imaging in ocular hypertension. *Eye* 2007;21:1071-1077.
14. Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM, Whitcup SM. 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;124:1230-1238.
15. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, Schiffman R. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21:337-348.
16. Goni FJ. 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:581-590.
17. Konstas AG, Katsimpris IE, Kaltsos K, Georgiadou I, Kordelou A, Nelson LA, Stewart WC. Twenty-four-hour efficacy of the brimonidine/timolol fixed combination versus therapy with the unfixed components. *Eye* 2008;22:1391-1397.
18. Lee DA, Gornbein JA. Effectiveness and safety of brimonidine as adjunctive therapy for patients with elevated intraocular pressure in a large, open-label community trial. *J Glaucoma* 2001;10:220-226.
19. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-497.
20. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-1279.
21. Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma* 1996;5:308-310.
22. Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL. Test/Retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma* 1995;4:281-286.
23. Kerr J, Nelson P, O'Brien C. Pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1106-1113.

24. Fuchsjager-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, Rainer G, Kircher K, Buehl W, Moako-Mensah T, Eichler HG, Vass C, Schmetterer L. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:834-839.
25. Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006;51:179-212.
26. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-624.
27. Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology* 1995;102:61-69.
28. Bron A, Chaine G, Villain M, Colin J, Nordmann JP, Renard JP, Rouland JF. Risk factors for primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:435-444.
29. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol* 2008;53 Suppl1:S3-10.
30. Rivera JL, Bell NP, Feldman RM. Risk factors for primary open angle glaucoma progression: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:102-106.
31. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma* 2007;16:406-418.
32. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:102-106.
33. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-440.
34. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267.
35. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-393.
36. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol* 2003;48:295-313.
37. U. S. Census Bureau. Census 2000 summary file I. 26-11-2003.
38. Kass MA, Gordon MO, Gao F, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JK, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR. Delaying treatment of

- ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:276-287.
39. Weinreb RN. Ocular hypertension: defining risks and clinical options. *Am J Ophthalmol* 2004;138:S1-S2.
  40. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994;112:644-649.
  41. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA, Liebmann JM, Singh K, Wilson MR, Wilson R, Kannel WB. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2004;138:458-467.
  42. Higginbotham EJ. Treating ocular hypertension to reduce glaucoma risk: when to treat? *Drugs* 2006;66:1033-1039.
  43. Kymes SM, Plotzke MR, Kass MA, Boland MV, Gordon MO. Effect of patient's life expectancy on the cost-effectiveness of treatment for ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2010;128:613-618.
  44. H.Rouviere. Anatomía humana, descriptiva y topográfica. 1967. Bailly-Bailliere.
  45. Piñero Bustamante. Aparato ocular. Anatomía, fisiología, patología. 6-65. 1992.
  46. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefansson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-393.
  47. Morgan JE, Uchida H, Caprioli J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84:303-310.
  48. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:39-57.
  49. Naskar R, Dreyer EB. New horizons in neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 3:S250-5.
  50. Nickells RW. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S151-61.
  51. Vorwerk CK, Gorla MS, Dreyer EB. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S142-50.
  52. Tezel G, Yang J, Wax MB. Heat shock proteins, immunity and glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62:473-480.
  53. Casson RJ. Possible role of excitotoxicity in the pathogenesis of glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:54-63.

54. Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, Bae JH, Melena J, Nash MS. Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol* 1999;83:980-986.
55. Osborne NN, Ugarte M, Chao M, Chidlow G, Bae JH, Wood JP, Nash MS. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S102-28.
56. Farkas RH, Grosskreutz CL. Apoptosis, neuroprotection, and retinal ganglion cell death: an overview. *Int Ophthalmol Clin* 2001;41:111-130.
57. Kuehn MH, Fingert JH, Kwon YH. Retinal ganglion cell death in glaucoma: mechanisms and neuroprotective strategies. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:383-95.
58. Morrison JC, Johnson EC, Ceperna W, Jia L. Understanding mechanisms of pressure-induced optic nerve damage. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:217-240.
59. Bathija R. Optic nerve blood flow in glaucoma. *Clin Exp Optom* 2000;83:180-184.
60. Whitmore AV, Libby RT, John SW. Glaucoma: thinking in new ways—a role for autonomous axonal self-destruction and other compartmentalised processes? *Prog Retin Eye Res* 2005;24:639-662.
61. Quigley HA, Dorman-Pease ME, Brown AE. Quantitative study of collagen and elastin of the optic nerve head and sclera in human and experimental monkey glaucoma. *Curr Eye Res* 1991;10:877-888.
62. Quigley HA, Brown A, Dorman-Pease ME. Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991;75:552-557.
63. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol* 2000;84:318-323.
64. Albon J, Karwatowski WS, Avery N, Easty DL, Duance VC. Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 1995;79:368-375.
65. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99:635-649.
66. Harris A, Joos K, Kay M, Evans D, Shetty R, Sponsel WE, Martin B. Acute IOP elevation with scleral suction: effects on retrobulbar haemodynamics. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1055-1059.
67. Joos KM, Kay MD, Pillunat LE, Harris A, Gendron EK, Feuer WJ, Steinwand BE. Effect of acute intraocular pressure changes on short posterior ciliary artery haemodynamics. *Br J Ophthalmol* 1999;83:33-38.

68. Tanuj D, Shalini M, and Ramannjit S. Mastering the techniques of Glaucoma Diagnosis and Management. 128-133. 2006.
69. Gherghel D, Orgul S, Dubler B, Lubeck P, Gugleta K, Flammer J. Is vascular regulation in the central retinal artery altered in persons with vasospasm? *Arch Ophthalmol* 1999;117:1359-1362.
70. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000;130:597-605.
71. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998;82:862-870.
72. Nagel E, Vilser W, Lanzl IM. Retinal vessel reaction to short-term IOP elevation in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:338-344.
73. Sugiyama T, Schwartz B, Takamoto T, Azuma I. Evaluation of the circulation in the retina, peripapillary choroid and optic disk in normal-tension glaucoma. *Ophthalmic Res* 2000;32:79-86.
74. Sines D, Harris A, Siesky B, Januleviciene I, Haine CL, Yung CW, Catoira Y, Garzosi HJ. The response of retrobulbar vasculature to hypercapnia in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmic Res* 2007;39:76-80.
75. Harris A, Ciulla TA, Kagemann L, Zarfati D, Martin B. Vasoprotection as neuroprotection for the optic nerve. *Eye* 2000;14:473-475.
76. Costa VP, Harris A, Stefansson E, Flammer J, Krieglstein GK, Orzalesi N, Heijl A, Renard JP, Serra LM. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:769-805.
77. Shengeliia DG, Nikuradze NA, Mitagvariia NP, Bekaia GL. Assessment of the lower threshold in autoregulation of the blood supply of the optic nerve disk. *Georgian Med News* 2006;113-115.
78. Rankin SJ, Drance SM. Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996;5:22-28.
79. Sugiyama T, Moriya S, Oku H, Azuma I. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies. *Surv Ophthalmol* 1995;39 Suppl 1:S49-56.
80. Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, Casson R, DeSantis L, Schmidt KG. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62:525-528.

81. Zhang J, Wu SM, Gross RL. Effects of beta-adrenergic blockers on glutamate-induced calcium signals in adult mouse retinal ganglion cells. *Brain Res* 2003;959:111-119.
82. Novack RL, Stefansson E, Hatchell DL. Intraocular pressure effects on optic nerve-head oxidative metabolism measured in vivo. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:128-133.
83. Orgul S, Zawinka C, Gugleta K, Flammer J. Therapeutic strategies for normal-tension glaucoma. *Ophthalmologica* 2005;219:317-323.
84. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498-505.
85. Kaiser HJ, Flammer, J., and Schoetzau A. Blood flow in retrobulbar vessels in glaucoma patients and normals. *Vascular risk factors and neuroprotection in glaucoma*. 1996.
86. O'Brien C, Saxton V, Crick RP, Meire H. Doppler carotid artery studies in asymmetric glaucoma. *Eye* 1992;6:273-276.
87. Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I. Pressure compliance of the optic nerve head in low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1987;71:181-187.
88. Zeiter JH, Shin DH, Baek NH. Visual field defects in diabetic patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:581-584.
89. Michelson G, Langhans MJ, Harazny J, Dichtl A. Visual field defect and perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:80-85.
90. Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997;124:287-295.
91. Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003;135:664-669.
92. Nicoleta MT, Drance SM, Rankin SJ, Buckley AR, Walman BE. Color Doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss. *Am J Ophthalmol* 1996;121:502-510.
93. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;191:25-9.
94. Zion IB, Harris A, Siesky B, Shulman S, McCranor L, Garzozzi HJ. Pulsatile ocular blood flow: relationship with flow velocities in vessels supplying the retina and choroid. *Br J Ophthalmol* 2007;91:882-884.

95. Aydin A, Wollstein G, Price LL, Schuman JS. Evaluating pulsatile ocular blood flow analysis in normal and treated glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2003;136:448-453.
96. Polak K, Dorner G, Kiss B, Polska E, Findl O, Rainer G, Eichler HG, Schmetterer L. Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1285-1290.
97. Seifertl BU, Vilser W. Retinal Vessel Analyzer (RVA)--design and function. *Biomed Tech (Berl)* 2002;47 Suppl 1 Pt 2:678-81.
98. Bohdanecka Z, Orgul S, Prunte C, Flammer J. Influence of acquisition parameters on hemodynamic measurements with the Heidelberg Retina Flowmeter at the optic disc. *J Glaucoma* 1998;7:151-157.
99. Hafez AS, Bizzarro RL, Lesk MR. Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1022-1031.
100. Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Graselli U, Eichler HG, Wolzt M. A comparison between laser interferometric measurement of fundus pulsation and pneumotonometric measurement of pulsatile ocular blood flow. 2. Effects of changes in pCO<sub>2</sub> and pO<sub>2</sub> and of isoproterenol. *Eye* 2000;14:46-52.
101. Briers JD, Fercher AF. Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:255-259.
102. Tamaki Y, Araie M, Hasegawa T, Nagahara M. Optic nerve head circulation after intraocular pressure reduction achieved by trabeculectomy. *Ophthalmology* 2001;108:627-632.
103. Yaoeda K, Shirakashi M, Fukushima A, Funaki S, Funaki H, Abe H, Tanabe N. Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:253-259.
104. Rohrschneider K, Springer C, Bultmann S, Volcker HE. Microperimetry--comparison between the micro perimeter 1 and scanning laser ophthalmoscope--fundus perimetry. *Am J Ophthalmol* 2005;139:125-134.
105. Tomic L, Maepea O, Sperber GO, Alm A. Comparison of retinal transit times and retinal blood flow: a study in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:752-755.
106. Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, Rospigliosi C, Moore D, Siesky B. Measuring and interpreting ocular blood flow and metabolism in glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008;43:328-336.
107. Harris A, Dinn RB, Kagemann L, Rechtman E. A review of methods for human retinal oximetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:152-164.

108. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med* 1995;14:91-96.
109. Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991;109:532-536.
110. Schmetterer L, Dallinger S, Findl O, Strenn K, Graselli U, Eichler HG, Wolzt M. Noninvasive investigations of the normal ocular circulation in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1210-1220.
111. Senn BC, Kaiser HJ, Schotzau A, Flammer J. Reproducibility of color Doppler imaging in orbital vessels. *Ger J Ophthalmol* 1996;5:386-391.
112. Nemeth J, Kovacs R, Harkanyi Z, Knezy K, Senyi K, Marsovszky I. Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. *J Clin Ultrasound* 2002;30:332-335.
113. Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119:685-693.
114. Galassi F, Nuzzaci G, Sodi A, Casi P, Vielmo A. Color Doppler imaging in evaluation of optic nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. *Int Ophthalmol* 1992;16:273-276.
115. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994;118:642-649.
116. Butt Z, McKillop G, O'Brien C, Allan P, Aspinall P. Measurement of ocular blood flow velocity using colour Doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye* 1995;9:29-33.
117. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, Matthiessen ET, Richard G, Klemm M. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1245-1248.
118. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1711-1715.
119. Martinez A, Sanchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:716-722.
120. Schumann J, Orgul S, Gugleta K, Dubler B, Flammer J. Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. *Am J Ophthalmol* 2000;129:728-733.

121. Taylor K, Burns P, and Wells P. clinical Applications of doppler ultrasound. 1995. Raven Press.
122. Williamson TH, Harris A. Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 1996;40:255-267.
123. Ustymowicz A. Color Doppler ultrasound examinations of the eye and orbit--personal experience and literature review. *Klin Oczna* 2008;110:108-111.
124. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol* 1991;109:527-531.
125. Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119:685-693.
126. Sergott RC, Aburn NS, Tribble JR, Costa VP, Lieb WE, Jr., Flaharty PM. Color Doppler imaging: methodology and preliminary results in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:S65-70.
127. Rankin SJ. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S176-82.
128. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler flow imaging in central retinal vein occlusion: a new diagnostic technique? *Radiology* 1993;187:847-850.
129. Williamson TH, Baxter GM, Dutton GN. Color Doppler velocimetry of the optic nerve head in arterial occlusion. *Ophthalmology* 1993;100:312-317.
130. Wolff-Kormann PG, Kormann BA, Riedel KG, Hasenfratz GC, Stefani FH, Spengel FA, Lund OE. Quantitative color Doppler imaging in untreated and irradiated choroidal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1928-1933.
131. Flaharty PM, Lieb WE, Sergott RC, Bosley TM, Savino PJ. Color Doppler imaging. A new noninvasive technique to diagnose and monitor carotid cavernous sinus fistulas. *Arch Ophthalmol* 1991;109:522-526.
132. Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, Pourcelot L. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound* 2003;31:258-273.
133. Harris A, Kagemann L, Cioffi GA. Assessment of human ocular hemodynamics. *Surv Ophthalmol* 1998;42:509-533.
134. Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, Katz LJ, Cantor LB, Martin BJ. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:168-175.

135. Bergstrand IC, Heijl A, Wollmer P, Hansen F, Harris A. Timolol increased retrobulbar flow velocities in untreated glaucoma eyes but not in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:455-461.
136. Erkin EF, Tarhan S, Kayikcioglu OR, Deveci H, Guler C, Goktan C. Effects of betaxolol and latanoprost on ocular blood flow and visual fields in patients with primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:211-219.
137. tan-Yaycioglu R, Turker G, Akdol S, Acunas G, Izgi B. The effects of beta-blockers on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma: a color Doppler imaging study. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:37-46.
138. Harris A, Martin B. Beta-blockers and ocular blood flow: a perspective. *J Glaucoma* 1997;6:143-145.
139. Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Tomidokoro A. Effect of topical timolol on tissue circulation in optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol* 1997;41:297-304.
140. Baxter GM, Williamson TH, McKillop G, Dutton GN. Color Doppler ultrasound of orbital and optic nerve blood flow: effects of posture and timolol 0.5%. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:604-610.
141. Grunwald JE. Effect of two weeks of timolol maleate treatment on the normal retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:39-45.
142. Pillunat LE, Harris A, and Greve LE. Current concepts on ocular blood flow in glaucoma. 1999.
143. Morsman CD, Bosem ME, Lusky M, Weinreb RN. The effect of topical beta-adrenoceptor blocking agents on pulsatile ocular blood flow. *Eye* 1995;9:344-347.
144. Effect of levobunol on retinal blood flow as determined through use of the blue field technique. *Oculistic Bouletin* 1994.
145. Collignon-Brach J. Longterm effect of topical beta-blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:S149-55.
146. Hoste AM, Sys SU. The relaxant action of betaxolol on isolated bovine retinal microarteries. *Curr Eye Res* 1994;13:483-487.
147. Hester RK, Chen Z, Becker EJ, McLaughlin M, DeSantis L. The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:S125-34.
148. Grunwald JE. Effect of topical timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1713-1719.

149. Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG, Murray DL, McMeel JW. Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmic Res* 1991;23:162-170.
150. Grunwald JE, Delehanty J. Effect of topical carteolol on the normal human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1853-1856.
151. Trew DR, Smith SE. Postural studies in pulsatile ocular blood flow: II. Chronic open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991;75:71-75.
152. Yamazaki S, Baba H, Tokoro T. [Effects of timolol and carteolol on ocular pulsatile blood flow]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1992;96:973-977.
153. Evans DW, Harris A, Chung HS, Cantor LB, Garzosi HJ. Effects of long-term hypotensive therapy with nonselective beta-blockers on ocular hemodynamics in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1999;8:12-17.
154. Evans DW, Harris A, Cantor LB. Primary open-angle glaucoma patients characterized by ocular vasospasm demonstrate a different ocular vascular response to timolol versus betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:479-487.
155. Harris A, Arend O, Chung HS, Kagemann L, Cantor L, Martin B. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology* 2000;107:430-434.
156. Harris A, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, Nowacki EA, Garzosi H, Cole C, Martin B. Effect of dorzolamide timolol combination versus timolol 0.5% on ocular bloodflow in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:490-495.
157. Steigerwalt RD, Jr., Laurora G, Belcaro GV, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Minicucci R. Ocular and retrobulbar blood flow in ocular hypertensives treated with topical timolol, betaxolol and carteolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:537-544.
158. Galassi F, Sodi A, Renieri G, Ucci F, Pieri B, Harris A, Siesky B. Effects of timolol and dorzolamide on retrobulbar hemodynamics in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2002;216:123-128.
159. Zhao J, Mao J, Sui R. The effect of three kinds of anti-glaucoma eyedrops on ocular blood flow. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2000;36:425-430.
160. Montanari P, Marangoni P, Oldani A, Ratiglia R, Raiteri M, Berardinelli L. Color Doppler imaging study in patients with primary open-angle glaucoma treated with timolol 0.5% and carteolol 2%. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:240-244.

161. Lubeck P, Orgul S, Gugleta K, Gherghel D, Gekkieva M, Flammer J. Effect of timolol on anterior optic nerve blood flow in patients with primary open-angle glaucoma as assessed by the Heidelberg retina flowmeter. *J Glaucoma* 2001;10:13-17.
162. Oruc S, Sener EC. A comparative study on the effects of apraclonidine and timolol on the ophthalmic blood flow velocity waveforms. *Int Ophthalmol* 1999;23:69-73.
163. Carenini AB, Sibour G, Boles CB. Differences in the longterm effect of timolol and betaxolol on the pulsatile ocular blood flow. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:S118-24.
164. Gupta A, Chen HC, Rassam SM, Kohner EM. Effect of betaxolol on the retinal circulation in eyes with ocular hypertension: a pilot study. *Eye* 1994;8:668-671.
165. Schmitz K, Banditt P, Motschmann M, Meyer FP, Behrens-Baumann W. Population pharmacokinetics of 2% topical dorzolamide in the aqueous humor of humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1621-1624.
166. Harris A, Arend O, Kagemann L, Garrett M, Chung HS, Martin B. Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:189-197.
167. Lutjen-Drecoll E, Lonnerholm G, Eichhorn M. Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;220:285-291.
168. Fuchsjager-Mayrl G, Wally B, Rainer G, Buehl W, Aggermann T, Kolodjaschna J, Weigert G, Polska E, Eichler HG, Vass C, Schmetterer L. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1293-1297.
169. Bergstrand IC, Heijl A, Harris A. Dorzolamide and ocular blood flow in previously untreated glaucoma patients: a controlled double-masked study. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:176-182.
170. Kaup M, Plange N, Niegel M, Remky A, Arend O. Effects of brinzolamide on ocular haemodynamics in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 2004;88:257-262.
171. Harris A, Arend O, Arend S, Martin B. Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar hemodynamics. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:569-572.
172. Martinez A, Gonzalez F, Capeans C, Perez R, Sanchez-Salorio M. Dorzolamide effect on ocular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1270-1275.

173. Bockman CS, Jeffries WB, Abel PW. Binding and functional characterization of alpha-2 adrenergic receptor subtypes on pig vascular endothelium. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;267:1126-1133.
174. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2849-2855.
175. Lachkar Y, Migdal C, Dhanjil S. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamic measurements. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1591-1594.
176. Carlsson AM, Chauhan BC, Lee AA, LeBlanc RP. The effect of brimonidine tartrate on retinal blood flow in patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2000;129:297-301.
177. Inan UU, Ermis SS, Yucel A, Ozturk F. The effects of latanoprost and brimonidine on blood flow velocity of the retrobulbar vessels: a 3-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:155-160.
178. Schmidt KG, Klingmuller V, Gouveia SM, Osborne NN, Pillunat LE. Short posterior ciliary artery, central retinal artery, and choroidal hemodynamics in brimonidine-treated primary open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1038-1048.
179. Jonescu-Cuypers CP, Harris A, Ishii Y, Kagemann L, Gazdzi HJ, Rotenstreich Y, Chung HS, Martin B. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamics in healthy volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:199-205.
180. Vetrugno M, Maino A, Cantatore F, Ruggeri G, Cardia L. Acute and chronic effects of brimonidine 0.2% on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma: an open-label, uncontrolled, prospective study. *Clin Ther* 2001;23:1519-1528.
181. Sponsel WE, Paris G, Trigo Y, Pena M, Weber A, Sanford K, McKinnon S. Latanoprost and brimonidine: therapeutic and physiologic assessment before and after oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Ophthalmol* 2002;133:11-18.
182. Simsek T, Yanik B, Conkbayir I, Zilelioglu O. Comparative analysis of the effects of brimonidine and dorzolamide on ocular blood flow velocity in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:79-85.
183. Yu M, Li Y, Liu X, Ling Y, Zheng X. Effect of 0.2% brimonidine on retinal blood flow. *Yan Ke Xue Bao* 2001;17:42-45.
184. Costagliola C, Parmeggiani F, Ciancaglini M, D'Oronzo E, Mastropasqua L, Sebastiani A. Ocular perfusion pressure and visual field indice modifications induced by alpha-agonist compound (clonidine 0.125%, apraclonidine 1.0% and brimonidine 0.2%) topical administration. *An*

- acute study on primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmologica* 2003;217:39-44.
185. Liu CJ, Ko YC, Cheng CY, Chou JC, Hsu WM, Liu JH. Effect of latanoprost 0.005% and brimonidine tartrate 0.2% on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1236-1239.
  186. Celiker UO, Celebi S, Celiker H, Celebi H. Effect of topical apraclonidine on flow properties of central retinal and ophthalmic arteries. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:151-154.
  187. Kim TW, Kim DM. Effects of 0.5% apraclonidine on optic nerve head and peripapillary retinal blood flow. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1070-1072.
  188. Avunduk AM, Sari A, Akyol N, Ozturk O, Kapicioglu Z, Erdol H, Imamoglu HI. The one-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2001;215:361-365.
  189. Martinez A, Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005% latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22:67-73.
  190. Zeitz O, Matthiessen ET, Reuss J, Wiermann A, Wagenfeld L, Galambos P, Richard G, Klemm M. Effects of glaucoma drugs on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma: a randomized trial comparing bimatoprost and latanoprost with dorzolamide. *BMC Ophthalmol* 2005;5:6.
  191. Nicoleta MT, Buckley AR, Walman BE, Drance SM. A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol* 1996;122:784-789.
  192. Harris A, Garzosi HJ, McCranor L, Rechtman E, Yung CW, Siesky B. The effect of latanoprost on ocular blood flow. *Int Ophthalmol* 2009;29:19-26.
  193. Nicoleta MT, Buckley AR, Walman BE, Drance SM. A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol* 1996;122:784-789.
  194. Erkin EF, Tarhan S, Kayikcioglu OR, Deveci H, Guler C, Goktan C. Effects of betaxolol and latanoprost on ocular blood flow and visual fields in patients with primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:211-219.
  195. Harris A, Migliardi R, Rechtman E, Cole CN, Yee AB, Garzosi HJ. Comparative analysis of the effects of dorzolamide and latanoprost on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:24-31.

196. Inan UU, Ermis SS, Yucel A, Ozturk F. The effects of latanoprost and brimonidine on blood flow velocity of the retrobulbar vessels: a 3-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:155-160.
197. Akarsu C, Bilgili YK, Taner P, Unal B, Ergin A. Short-term effect of latanoprost on ocular circulation in ocular hypertension. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:373-377.
198. Koz OG, Ozsoy A, Yarangumeli A, Kose SK, Kural G. Comparison of the effects of travoprost, latanoprost and bimatoprost on ocular circulation: a 6-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:838-843.
199. Inan UU, Ermis SS, Orman A, Onrat E, Yucel A, Ozturk F, Asagidag A, Celik A. The comparative cardiovascular, pulmonary, ocular blood flow, and ocular hypotensive effects of topical travoprost, bimatoprost, brimonidine, and betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:293-310.
200. Koz OG, Ozsoy A, Yarangumeli A, Kose SK, Kural G. Comparison of the effects of travoprost, latanoprost and bimatoprost on ocular circulation: a 6-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:838-843.
201. Alagoz G, Gurel K, Bayer A, Serin D, Celebi S, Kukner S. A comparative study of bimatoprost and travoprost: effect on intraocular pressure and ocular circulation in newly diagnosed glaucoma patients. *Ophthalmologica* 2008;222:88-95.
202. Inan UU, Ermis SS, Orman A, Onrat E, Yucel A, Ozturk F, Asagidag A, Celik A. The comparative cardiovascular, pulmonary, ocular blood flow, and ocular hypotensive effects of topical travoprost, bimatoprost, brimonidine, and betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:293-310.
203. Koz OG, Ozsoy A, Yarangumeli A, Kose SK, Kural G. Comparison of the effects of travoprost, latanoprost and bimatoprost on ocular circulation: a 6-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:838-843.
204. Akarsu C, Yilmaz S, Taner P, Ergin A. Effect of bimatoprost on ocular circulation in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:814-818.
205. Chen MJ, Cheng CY, Chen YC, Chou CK, Hsu WM. Effects of bimatoprost 0.03% on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:188-193.
206. Uva MG, Longo A, Reibaldi M, Reibaldi A. The effect of timolol-dorzolamide and timolol-pilocarpine combinations on ocular blood flow in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1158-1160.
207. Siesky B, Harris A, Sines D, Rechtman E, Malinovsky VE, McCranor L, Yung CW, Zalish M. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:353-361.

208. Januleviciene I, Ehrlich R, Siesky B, Nedzelskiene I, Harris A. Visual function, optic nerve structure, and ocular blood flow parameters after 1 year of glaucoma treatment with fixed combinations. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:790-797.
209. Martinez A, Sanchez M. Retrobulbar haemodynamic effects of the latanoprost/timolol and the dorzolamide/timolol fixed combinations in newly diagnosed glaucoma patients. *Int J Clin Pract* 2007;61:815-825.
210. Schmidt KG, von RA, Becker R, Pillunat LE. Ocular pulse amplitude, intraocular pressure and beta blocker/carbonic anhydrase inhibition in combined therapy of primary open-angle glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 1999;215:361-366.
211. Diestelhorst M, Almegard B. Comparison of two fixed combinations of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:577-581.
212. Larsson LI. Effect on intraocular pressure during 24 hours after repeated administration of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10:109-114.
213. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:915-922.
214. Pfeiffer N. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:893-899.
215. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2004;111:276-282.
216. Hughes BA, Bacharach J, Craven ER, Kaback MB, Mallick S, Landry TA, Bergamini MV. A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2005;14:392-399.
217. Schuman JS, Katz GJ, Lewis RA, Henry JC, Mallick S, Wells DT, Sullivan EK, Landry TA, Bergamini MV, Robertson SM. Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2005;140:242-250.
218. Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination

- versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2009;18:293-300.
219. Sherwood M, Brandt J. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 4:S361-8.:S361-S368.
  220. Goldmann H, Schmidt T. Applanation tonometry. *Ophthalmologica* 1957;134:221-242.
  221. Hansen FK, Ehlers N. Elevated tonometer readings caused by a thick cornea. *Acta Ophthalmol* 1971;49:775-778.
  222. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1995;102:1810-1812.
  223. Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:14-16.
  224. Morad Y, Sharon E, Hefetz L, Nemet P. Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:164-168.
  225. Doyle A, Bensaïd A, Lachkar Y. Central corneal thickness and vascular risk factors in normal tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:191-195.
  226. Katamay R, Grieshaber MC, Weich C, Flammer J, Orgul S. Central corneal thickness and retrobulbar blood flow in glaucoma patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225:346-348.
  227. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye* 2004;18:400-405.
  228. Winer BJ. *Statistical principles in experimental desing*. McGraw-Hill, 1971:244-249.
  229. Bartko JJ, Carpenter WT, Jr. On the methods and theory of reliability. *J Nerv Ment Dis* 1976;163:307-317.
  230. Flammer J, Orgul S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:267-289.
  231. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995;61:259-272.
  232. Arend O, Plange N, Sponsel WE, Remky A. Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: fluorescein angiographic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62:517-524.

233. Plange N, Kaup M, Huber K, Remky A, Arend O. Fluorescein filling defects of the optic nerve head in normal tension glaucoma, primary open-angle glaucoma, ocular hypertension and healthy controls. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006;26:26-32.
234. Plange N, Kaup M, Weber A, Remky A, Arend O. Fluorescein filling defects and quantitative morphologic analysis of the optic nerve head in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:195-201.
235. Niwa Y, Yamamoto T, Kawakami H, Kitazawa Y. Reproducibility of color Doppler imaging for orbital arteries in Japanese patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:389-392.
236. Kerr J, Nelson P, O'Brien C. A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1998;126:42-51.
237. Akarsu C, Bilgili YK, Taner P, Unal B, Ergin A. Short-term effect of latanoprost on ocular circulation in ocular hypertension. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:373-377.
238. Rankin SJ. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S176-82.
239. Stalmans I, Siesky B, Zeyen T, Fieuws S, Harris A. Reproducibility of color Doppler imaging. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1531-1538.
240. Rojanapongpun P, Drance SM. Velocity of ophthalmic arterial flow recorded by Doppler ultrasound in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 1993;115:174-180.
241. Stalmans I, Harris A, Fieuws S, Zeyen T, Vanbellinghen V, McCranor L, Siesky B. Color Doppler imaging and ocular pulse amplitude in glaucomatous and healthy eyes. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:580-587.
242. Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL. Test/Retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma* 1995;4:281-286.
243. Williamson TH, Lowe GD, Baxter GM. Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities. *Br J Ophthalmol* 1995;79:17-22.
244. Arici MK, Sayici M, Toker M, Erdogan H, Topalkara A. A short term study of the additive effect of timolol and brimonidine on intraocular pressure. *Eye* 2002;16:39-43.
245. Steigerwalt RD, Jr., Belcaro G, Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Milazzo M. Doppler ultrasonography of the central retinal artery in normals treated with topical timolol. *Eye* 1993;7:403-406.

246. Evans DW, Harris A, Chung HS, Cantor LB, Garzosi HJ. Effects of long-term hypotensive therapy with nonselective beta-blockers on ocular hemodynamics in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1999;8:12-17.
247. Schmetterer L, Strenn K, Findl O, Breiteneder H, Graselli U, Agneter E, Eichler HG, Wolzt M. Effects of antiglaucoma drugs on ocular hemodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:583-595.
248. Findl O, Strenn K, Wolzt M, Menapace R, Vass C, Eichler HG, Schmetterer L. Effects of changes in intraocular pressure on human ocular haemodynamics. *Curr Eye Res* 1997;16:1024-1029.
249. Tribble JR, Sergott RC, Spaeth GL, Wilson RP, Katz LJ, Moster MR, Schmidt CM. Trabeculectomy is associated with retrobulbar hemodynamic changes. A color Doppler analysis. *Ophthalmology* 1994;101:340-351.
250. Stewart WC, Stewart JA, Jackson AL. Cardiovascular effects of timolol maleate, brimonidine or brimonidine/timolol maleate in concomitant therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:277-281.
251. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe ED. Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:242-246.
252. Alvarado JA. Reduced ocular allergy with fixed-combination 0.2% brimonidine-0.5% timolol. *Arch Ophthalmol* 2007;125:717-718.
253. Thelen U, Buchholz P, Kimmich F. Treatment of patients with primary open-angle glaucoma with a fixed combination of brimonidine 0.2%/timolol 0.5%: multicenter, open-label, observational study in Germany. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1003-1009.
254. Schwartz B, Takamoto T, Lavin P, Smits G. Increase of retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensives with timolol therapy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1995;22-32.
255. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21:475-482.
256. Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ, Noval S. Evaluation of changes in peripapillary nerve fiber layer thickness after deep sclerectomy with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:488-493.
257. Stewart WC, Garrison PM. Beta-blocker-induced complications and the patient with glaucoma. Newer treatments to help reduce systemic adverse events. *Arch Intern Med* 1998;158:221-226.

258. Osborne SA, Montgomery DM, Morris D, McKay IC. Alphagan allergy may increase the propensity for multiple eye-drop allergy. *Eye* 2005;19:129-137.
259. Derick RJ, Robin AL, Walters TR, Barnebey HS, Choplin N, Schuman J, Kelley EP, Chen K, Stoecker JF. Brimonidine tartrate: a one-month dose response study. *Ophthalmology* 1997;104:131-136.
260. Waldock A, Snape J, Graham CM. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2000;84:710-713.
261. Azevedo ER, Newton GE, Parker JD. Cardiac and systemic sympathetic activity in response to clonidine in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:186-191.
262. Stewart WC, Cate EA, Stewart JA. Systemic beta-blockade with once daily Betimol or Timoptic-XE. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:225-231.
263. Dickstein K, Aarsland T. Comparison of the effects of aqueous and gellan ophthalmic timolol on peak exercise performance in middle-aged men. *Am J Ophthalmol* 1996;121:367-371.
264. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, David R, Albracht D, Chen K. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:847-852.
265. Katz LJ. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. *Am J Ophthalmol* 1999;127:20-26.
266. Schlote T, Tzamalidis A, Kynigopoulos M. Central corneal thickness during treatment with travoprost 0.004% in glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:459-462.
267. Stefan C, Dumitrica DM, Tebeanu E, Nae I, Sapundgieva A, Dragomir L. [Prostaglandin analogues and central corneal thickness]. *Oftalmologia* 2007;51:95-99.
268. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Ennis M, Brady M, Gordon KD. Relationship between travoprost and central corneal thickness in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Cornea* 2007;26:34-41.
269. Grub M, Leitritz M, Mielke J, Reinthal E, Bartz-Schmidt KU, Rohrbach JM. [Effect of timolol on central corneal thickness and endothelial cell density]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006;223:894-898.
270. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23:490-496.

271. Liu CJ, Chou YH, Chou JC, Chiou HJ, Chiang SC, Liu JH. Retrobulbar haemodynamic changes studied by colour Doppler imaging in glaucoma. *Eye* 1997;11:818-826.
272. Tribble JR, Anderson DR. Factors associated with retrobulbar hemodynamic measurements at variable intraocular pressure. *J Glaucoma* 1998;7:33-38.
273. Greenfield DS, Heggerick PA, Hedges TR, III. Color Doppler imaging of normal orbital vasculature. *Ophthalmology* 1995;102:1598-1605.
274. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003;95:2591-2597.
275. Ehrlich R, Kheradiya NS, Winston DM, Moore DB, Wirostko B, Harris A. Age-related ocular vascular changes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:583-591.
276. Harris A, Harris M, Biller J, Garzozi H, Zarfty D, Ciulla TA, Martin B. Aging affects the retrobulbar circulation differently in women and men. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1076-1080.
277. Gillies WE, Brooks AM, Scott M, Ryan L. Comparison of colour Doppler imaging of orbital vessels in elderly compared with young adult patients. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:173-175.
278. Groh MJ, Michelson G, Langhans MJ, Harazny J. Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation. *Ophthalmology* 1996;103:529-534.
279. Jeppesen P, Gregersen PA, Bek T. The age-dependent decrease in the myogenic response of retinal arterioles as studied with the Retinal Vessel Analyzer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:914-919.
280. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108:1779-1788.
281. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and frequency doubling technology perimetry abnormalities in ocular hypertensive eyes. *Ophthalmology* 2003;110:1903-1908.
282. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1568-1572.
283. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Gordon MO. 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;120:701-713.

284. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004;122:17-21.
285. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:805-813.
286. Kim JW, Chen PP. Central corneal pachymetry and visual field progression in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:2126-2132.
287. Mohamed-Noor J, Bochmann F, Siddiqui MA, Atta HR, Leslie T, Maharajan P, Wong YM, zuara-Blanco A. Correlation between corneal and scleral thickness in glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18:32-36.
288. Burgoyne CF, Morrison JC. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma* 2001;10:S16-S18.
289. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141:868-875.
290. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:2010-2015.
291. Hatanaka M, Vessani RM, Elias IR, Morita C, Susanna R, Jr. The effect of prostaglandin analogs and prostamide on central corneal thickness. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:51-53.
292. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44:367-408.
293. Fekete GT, Schwartz B, Takamoto T, Fujio N, Konno S, Goger DG, Nangia V. Optic nerve head circulation in untreated ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1088-1092.
294. Berisha F, Fekete GT, Hirose T, McMeel JW, Pasquale LR. Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;146:466-472.
295. Berisha F, Fekete GT, Hirose T, McMeel JW, Pasquale LR. Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;146:466-472.
296. Liu CJ, Chiou HJ, Chiang SC, Chou JC, Chou YH, Liu JH. Variations in ocular hemodynamics in patients with early and late glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:658-662.

297. Berisha F, Fekete GT, Hirose T, McMeel JW, Pasquale LR. Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;146:466-472.
298. Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995;61:259-272.
299. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 1999;128:8-14.