

S U P E R F I C I E O C U L A R
S U P E R F I C I E O C U L A R
S U P E R F I C I E O C U L A R
S U P E R F I C I E O C U L A R
S U P E R F I C I E O C U L A R

Modulación de la cicatrización tras cirugía filtrante en el glaucoma. Nuevas perspectivas

Iñaki Rodríguez Agirretxe

Médico adjunto.

Sección de Glaucoma. Servicio de Oftalmología.

Hospital Donostia. Instituto Clínico Quirúrgico de Oftalmología (ICQO). Bilbao.

David Martínez Zabalegi

Licenciado en Medicina.

Servicio de Oftalmología. Hospital Donostia.

La principal causa de fracaso de la trabeculectomía (TBCT) radica en la fibrosis conjuntival y epiescleral a nivel de la ampolla de filtración¹. Por eso se han desarrollado diversas estrategias encaminadas a modular la cicatrización conjuntival y epiescleral, a fin de prolongar la supervivencia de la ampolla y mantener la función visual del paciente glaucomatoso.

Siccafluid® 60 Monodosis

Carbómero 974P 2,5 mg/g



- Sin conservantes
- Económico: 0.14 €/día*
- Etiqueta distintiva
- 1 envase= 2 meses de tratamiento
- 60 monodosis
- Permanencia prolongada

*Aplicando la posología mínima diaria

Financiado
por la SS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO SICCAFLUID 2,5 mg/g, gel oftálmico en monodosis. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA 1 g de gel oftálmico contiene 2,5 mg de Carbómero 974 P. Excipientes, ver 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA Gel oftálmico en envases monodosis. Gel opalescente y ligeramente amarillento. 4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas: Tratamiento sintomático del síndrome del ojo seco. 4.2. Posología y forma de administración: Vía oftálmica. Cada monodosis contiene suficiente cantidad de gel para tratar los dos ojos. Adultos (incluidos ancianos): Instilar una gota del gel en el fondo del saco conjuntival inferior, de 1 a 4 veces al día, en intervalos regulares repartidas en función de las molestias oculares. Niños: No se han realizado estudios específicos con Siccafluid 2,5 mg/g, gel oftálmico en monodosis en niños. Se recomienda que Siccafluid 2,5 mg/g, gel oftálmico en monodosis no se utilice en niños. Evitar el contacto de la punta del gotero con el ojo y los párpados. Desechar cada unidad monodosis después de su utilización. 4.3. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Si los síntomas continúan o empeoran, el paciente debe consultar a un médico. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: En caso de tratamiento concomitante con otro colirio, se debe esperar 15 minutos entre las dos instilaciones. Siccafluid 2,5 mg/g, gel oftálmico en monodosis debe ser el último medicamento instilado. 4.6. Embarazo y lactancia: No se dispone de información de Siccafluid 2,5 mg/g, gel oftálmico en monodosis durante el embarazo y lactancia. Se debe actuar con precaución cuando se prescriba durante el embarazo o lactancia. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: Después de cada instilación puede producirse visión borrosa durante algunos minutos. En caso de verse afectado, el paciente debe ser advertido de no conducir ni operar con maquinaria peligrosa hasta el restablecimiento de la visión normal. 4.8. Efectos secundarios: Como en otros colirios posibilidad de un ligero escozor y quemazón pasajeros en el momento de la instilación. Se puede producir visión borrosa transitoria después de la instilación hasta que el gel se reparte uniformemente por la superficie del ojo. 4.9. Sobredosificación: Las sobredosificaciones oculares o por ingesta accidental que pudieran ocurrir no tienen significación clínica. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas: SUSTITUTO LACRIMAL (S: órgano de los sentidos (ojo) - Gel oftálmico fluido a base de un polímero hidrófilo de alto peso molecular (Carbómero 974 P). - Gracias a sus propiedades físicas, este gel forma en la superficie del ojo una película transparente, lubricante y humectante que compensa la insuficiencia lacrimal de forma temporal. - Su pH (7,3) y su osmolaridad son similares a los de la película lacrimal normal. - Su viscosidad (700 mPas) es superior a las lágrimas artificiales, lo que permite una disminución de la frecuencia de administración. 5.2. Propiedades farmacocinéticas: Debido al tamaño relativamente grande de la molécula del carbómero, la penetración a través de la córnea es poco probable. El tiempo de permanencia del gel en la superficie del ojo es del orden de 30 minutos. 5.3. Datos de seguridad preclínicos: Los resultados de los estudios de toxicidad subaguda y tolerancia local no han mostrado ningún dato significativo. 6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes: Sorbitol, lisina monohidratada, acetato de sodio trihidratado, alcohol polivinílico, agua para inyectables. 6.2. Incompatibilidades: Ninguna. 6.3. Período de validez: Período de validez del medicamento tal como está el envasado para la venta: 3 años. Período de validez después de la primera apertura del envase: Desechar cada unidad monodosis. 6.4. Precauciones especiales de conservación: Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Conservar las monodosis en su envase original protegidas de la luz. 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente: Unidades monodosis de 0,5 g tipo Bottlepack de polietileno de baja densidad (sin aditivos). Cajas de 10, 20, 30 o 60. No todas las presentaciones pueden estar comercializadas. 6.6. Instrucciones de uso/manipulación: No hay requerimientos especiales. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE PUESTA EN EL MERCADO Laboratorios Thea S.A. Pg. Sant Joan, 91 - 08009 Barcelona. 8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE PUESTA EN EL MERCADO 66.890. 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN Junio 2006. 10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Sin receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. 11. PRESENTACIÓN Y PRECIO Caja de 30 monodosis PVP IVA: 5,48 €. Caja de 60 monodosis PVP IVA: 8,23 €.

Mecanismos de reparación conjuntival

El daño tisular, independientemente del origen del mismo, trae consigo el desencadenamiento de una secuencia de procesos biológicos destinados a la reparación del tejido dañado.

La reparación de los tejidos implica dos tipos de procesos: sustitución y regeneración. Por sustitución se conoce el proceso abocado a la cicatrización de las heridas. En contraste, la regeneración implica la restauración de la histología original. La conjuntiva, como la mayoría de los tejidos, combina ambos procesos cuando sufre un traumatismo quirúrgico².

La secuencia de reparación conjuntival tras la realización de una trabeculectomía abarca los siguientes procesos:

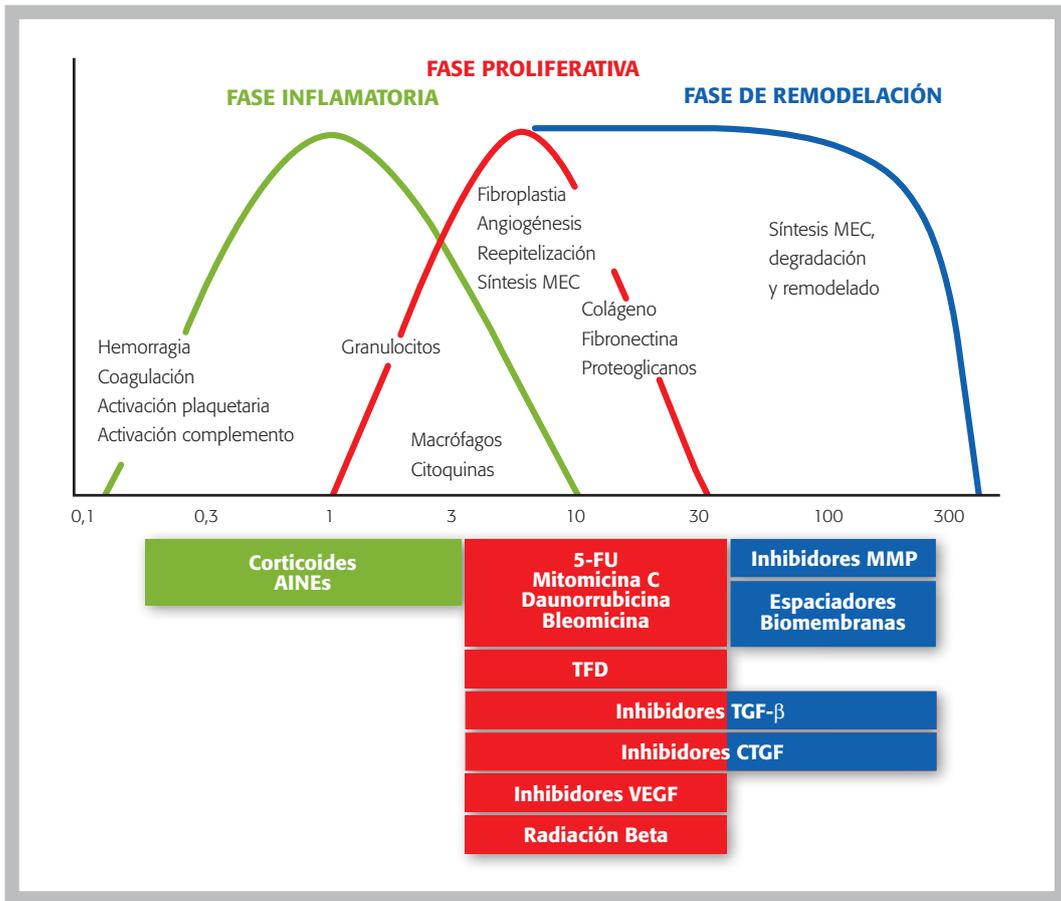
1. *Respuesta vascular*: trasudación de plasma, proteínas y células sanguíneas a la herida quirúrgica.
2. *Coagulación*: la exposición del endotelio estimula la agregación plaquetaria y la cascada de coagulación. El depósito de fibrina y fibronectina determina la formación del coágulo.
3. *Inflamación*: La liberación de citoquinas plaquetarias da lugar a la activación del sistema del complemento y a la liberación de productos del metabolismo del ácido araquidónico. Estas sustancias son quimiotácticas para los neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Los neutrófilos son las primeras células en llegar a la herida quirúrgica. Su función consiste en la eliminación de material extraño en la herida, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias. Los monocitos constituyen el segundo tipo celular que llega al lecho quirúrgico. Tras transformarse en macrófagos, estimulan la proliferación y migración de los fibroblastos.
4. *Proliferación*: Los fibroblastos sintetizan la matriz extracelular (MEC) que forma el soporte para la migración endotelial y angiogénesis. La neovascularización permite el aporte de nutrientes a los fibroblastos que al proliferar dan lugar a la formación del tejido de granulación. Los linfocitos tienen un papel regulador sobre los mecanismos de reparación, activando o inhibiendo a otros tipos celulares como los macrófagos o fibroblastos.
5. *Remodelación*: Implica procesos como la síntesis de colágeno, colagenolisis y contracción. Los miofibroblastos surgen a partir de los fibroblastos por efecto de las citoquinas. Su actividad, mediada por la vía Rho-quinasa, da lugar a la contracción y ordenación de las fibras de colágeno. Una vez finalizada la contracción de la cicatriz, los miofibroblastos se hacen quiescentes y entran en un proceso de apoptosis.

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores, sin introducir modificaciones en los mismos, y por ello no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

Edita: **Domènec Pujades**. ISSN: 1887-8342.
© Artículo: **Iñaki Rodríguez Agirretxe, David Martínez Zabalegi**
© Revista **Laboratorios Thea**.

Todos los derechos reservados. No se permite reproducir, almacenar en sistemas de recuperación de la información ni transmitir alguna parte de esta publicación, cualquiera que sea el medio empleado (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación, etc.), sin el permiso previo del titular de los derechos de la propiedad intelectual.

Impresión: **Trajecte** - Depósito legal: B-26698/2007.



Antiinflamatorios

La modulación de la inflamación tiene un papel determinante en la cicatrización de la trabeculectomía.

Corticoides

Poseen acción antiinflamatoria, inmunomoduladora e inhibitoria de la cicatrización. Su mecanismo de acción depende de la unión del corticoide al receptor citoplasmático, formando un complejo que, tras pasar al núcleo celular, regula la expresión de diversos genes. Se clasifican en función de su potencia en relación al cortisol y de su vida media (**TABLA 1**).

La potencia también depende de la capacidad de penetración tisular del fármaco, debido a su liposolubilidad. Así, el acetato de prednisolona tiene mayor efecto intraocular que la forma

TABLA 1.

Corticoide	Dosis equivalente (mg)	Vida media
Hidrocortisona	20	Corta
Cortisona	25	Corta
Prednisona	5	Media
Prednisolona	5	Media
Metilprednisolona	4	Media
Triamcinolona	4	Media
Dexametasona	0,75	Prolongada

fosfato por su mayor penetrancia corneal. Sin embargo, este hecho no reviste de importancia a nivel conjuntival.

Son fármacos usados rutinariamente en el postoperatorio de la TBCT por vía tópica, dado que han demostrado aportar beneficios en lo que respecta a la reducción de la PIO³. Algunos autores promulgan su empleo tópico preoperatorio, a fin de disminuir la infiltración celular inflamatoria en la fase precoz de cicatrización⁴.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Grupo heterogéneo de fármacos con actividad antiinflamatoria, analgésica y antitérmica. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa, impidiendo la metabolización del ácido araquidónico y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Los más empleados en oftalmología, generalmente en forma tópica, son el diclofenaco, ketorolaco, flurbiprofeno e indometacina.

Dado que presentan un efecto antiinflamatorio inferior al de los corticoides, han sido empleados en raras ocasiones en el postoperatorio de la TBCT.

Antimitóticos

Son fármacos mediante los cuales se pretende disminuir la proliferación fibroblástica de la conjuntiva y la cápsula de Tenon en la ampolla filtrante. La introducción de la mitomicina C (MMC) y del 5-fluorouracilo (5-FU) ha mejorado considerablemente el pronóstico de la cirugía filtrante. Este hecho se hace especialmente patente en glaucomas con elevado riesgo de fracaso quirúrgico como el glaucoma afáquico y pseudofáquico, glaucoma juvenil, glaucoma inflamatorio, glaucoma en raza negra y cuando hay historia de tratamiento crónico con hipotensores tópicos.

5-Fluorouracilo

Primer antimitótico empleado en TBCT. Su efecto antimitótico deriva de la inhibición del metabolismo de las pirimidinas. Inhibe la síntesis del DNA celular (fase S) al bloquear la acción de la timidilato sintetasa, necesaria para la síntesis de timina.

Se ha constatado que el 5-FU inhibe la proliferación de los fibroblastos *in vitro*, manteniéndose este efecto de forma prolongada tras la exposición al fármaco durante 5 minutos^{5,6,7}. Asimismo, se ha evidenciado que, en el mono, la inyección postoperatoria subconjuntival de 5-FU mejora la funcionalidad de la ampolla filtrante⁸. A partir de estos hallazgos, diversos autores han empleado este fármaco en el postoperatorio de casos con alto riesgo de fracaso^{9,10}. Smith fue el primer autor en emplear intraoperatoriamente 5-FU, obteniendo resultados satisfactorios por medio de su aplicación tópica¹¹.

5-FU Postoperatorio

Numerosos estudios demuestran la eficacia del 5-FU subconjuntival postoperatorio en la TBCT. En conjunto, estos trabajos reportan un beneficio significativo en términos de supervivencia de la ampolla y de descenso de la PIO en relación a pacientes que no recibieron el fármaco (**TABLA 2**).

Los beneficios del tratamiento subconjuntival con 5-FU se hacen manifiestos en los primeros años tras la intervención. Transcurrido este periodo, la tasa de fracaso de la TBCT se iguala a la de los controles.

TABLA 2.

Autores	N	Diseño	Dosis	Resultados
Heuer, <i>et al.</i>	104	Glaucomas de alto riesgo, controles históricos	Inyecciones 3-5 mg (105 mg en 2 semanas)	69% de éxito con 5-FU vs 39% en controles históricos
FFSS group	213	Prospectivo, randomizado, glaucomas de alto riesgo	Inyecciones de 5 mg (105 mg en 2 semanas)	49% de éxito con 5-FU vs 26% en controles
Araie, <i>et al.</i>	362	Prospectivo, no randomizado, glaucomas de alto riesgo	36,8±19,7 mg en GPAA; 49,5±18 en glaucoma secundario	PIO <16 mmHg a 5 años: 55,2% con 5-FU vs 0% en controles
Goldenfeld, <i>et al.</i>	62	Prospectivo, randomizado, glaucomas de bajo riesgo	5 Inyecciones de 5 mg (2 semanas)	94% éxito con 5-FU vs 73% en controles
Ruderman, <i>et al.</i>	26	Prospectivo, randomizado, glaucomas de bajo riesgo	1 inyección de 5 mg diaria (1 semana)	85,7% éxito con 5-FU vs 25% en controles

El *Fluorouracil Filtering Surgery Study (FFSS)* es un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado en el que se analizó la funcionalidad de la trabeculectomía en pacientes con alto riesgo de fracaso^{12,13}. A los 5 años, el grupo que fue tratado con 5-FU subconjuntival postoperatorio presentó un 51 % de fracasos, frente a un 74% en el grupo control.

El 5-FU subconjuntival también se ha empleado en el tratamiento de dos cuadros típicos en el postoperatorio de la TBCT: el quiste de Tenon¹³ y la fibrosis tardía de la ampolla¹⁴. En ambos casos se emplea una dosis de 5 mg (0,1 ml de solución de 5-FU a concentración de 50 mg/ml).

5-FU intraoperatorio

El empleo intraoperatorio de 5-FU tópico reduce el riesgo de toxicidad epitelial respecto al de las inyecciones subconjuntivales, así como las molestias derivadas de la inyección. Su eficacia en la TBCT ha sido constatada en pacientes de bajo riesgo de fracaso quirúrgico (**TABLA 3**). En pacientes de alto riesgo es necesario combinar la aplicación tópica intraoperatoria con la administración subconjuntival postoperatoria.

TABLA 3.

Autores	N	Diseño	Dosis	Resultados
Dietze, <i>et al.</i>	20	Consecutivo	50 mg/ml, 5 min	84% de éxito a 3 meses
Anand, <i>et al.</i>	75	Prospectivo, no randomizado, glaucomas de riesgo variable	25 mg/ml, 5 min	81% de éxito a 12 meses
Bell, <i>et al.</i>	45	Retrospectivo, glaucomas de alto riesgo	25 mg/ml, 5 min	49% de éxito a 2 años
Sidoti, <i>et al.</i>	41	Retrospectivo, glaucomas de bajo riesgo	50 mg/ml, 5 min Inyecciones postoperatorias	85% de éxito a 12 meses

La pauta más habitual consiste en la administración tópica durante 5 minutos mediante una esponja quirúrgica de una solución de 50 mg/ml del fármaco.

Efectos secundarios

La toxicidad epitelial corneal es el efecto secundario más frecuente y característico y se asocia principalmente a la administración subconjuntival. Presenta distintas formas clínicas: queratitis punteada superficial, queratopatía filamentosa y defecto epitelial persistente. Existen otras complicaciones potenciales más inespecíficas como la hipotonía ocular y la endoftalmitis tardía.

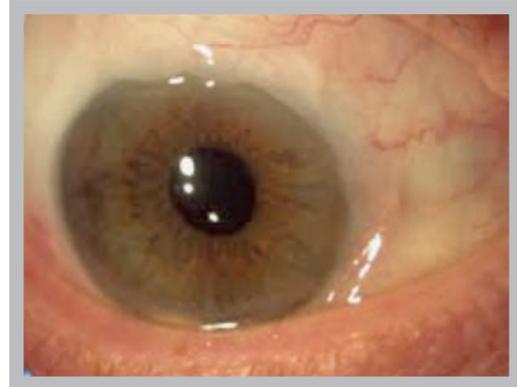


Imagen de una ampolla disestésica.

Mitomicina C (MMC)

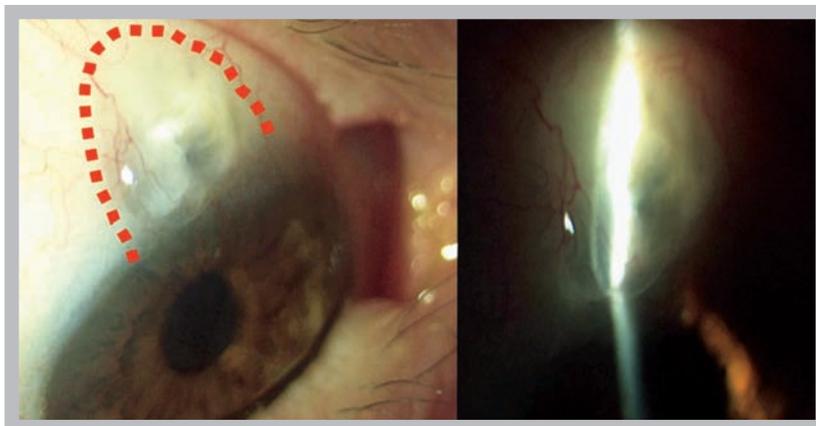
Antibiótico con propiedades antiproliferativas derivado del hongo *streptomyces caespitosus*.

Pertenece al grupo de los agentes alquilantes no específicos del ciclo celular. De hecho, no sólo inhibe la replicación del DNA, sino también la mitosis y síntesis de proteínas.

La MMC ha demostrado su eficacia en la prolongación de la supervivencia de la ampolla filtrante²². Este hecho se debe a su acción inhibitoria sobre la proliferación de fibroblastos y de células endoteliales durante la cicatrización. Su potencia es del orden de 100 veces superior a la del 5-FU, dando lugar a ampollas filtrantes más delgadas y avasculares. Este hecho se correlaciona con la rápida recuperación de los fibroblastos *in vitro* tras exposición a 5-FU a diferencia de la MMC²³, y con el menor grado de inhibición de la proliferación endotelial que ejerce el 5-FU en comparación con la MMC²⁴.

MMC Intraoperatoria

Si bien no existe un método estandarizado para la aplicación de MMC, la mayoría de los autores se inclinan por su empleo intraoperatorio. La aplicación del fármaco se realiza en el espacio subconjuntival, mediante una esponja quirúrgica embebida en MMC (0,2-0,5 mg/ml), durante 2-5 minutos. El área de aplicación se relaciona con el resultado quirúrgico, de forma que áreas pequeñas dan lugar a ampollas quísticas de paredes delgadas y áreas más extensas a ampollas difusas, mejor toleradas por el paciente²⁵. A pesar de las notables diferencias existentes en cuanto a la técnica quirúrgica, modo de aplicación del antimitótico y tipo de glaucoma, la MMC aumenta de forma significativa la tasa de éxito de la TBCT en glaucomas de alto riesgo frente a controles (**TABLA 4**).



Ampolla focal tras TBCT con aplicación de MMC.

TABLA 4.

Autores	N	Diseño	Dosis	Resultados
Costa, <i>et al.</i>	28	Prospectivo, randomizado	0,2 mg/ml, 3 min	75% éxito vs 28% en controles, a 24 meses
Martini, <i>et al.</i>	66	Prospectivo, randomizado	0,1mg/ml	96% éxito vs 73% en controles, a 1 año
Andreanos, <i>et al.</i>	46	Prospectivo, randomizado Reintervención glaucoma	0,4 mg/ml, 2-3 min	83% éxito vs 63% en controles, a 18 meses

MMC postoperatoria

La MMC se ha empleado en el postoperatorio de la TBCT como tratamiento de la fibrosis precoz²⁶ y tardía²⁷. En estos casos se realizan inyecciones subconjuntivales de 0,01 mg (0,25 ml de solución de MMC a una concentración de 0,4 mg/ml).

Efectos secundarios

Debido a la mayor potencia antimetabólica de la MMC, sus efectos secundarios son más frecuentes y severos que los del 5-FU. La MMC da lugar a ampollas avasculares de paredes delgadas, las cuales pueden presentar escapes focales de acuoso bien sea en el postoperatorio precoz o tardío. Estos escapes pueden dar lugar a hipotonía ocular y endoftalmitis. La hipotonía ocular se ha hecho más frecuente por el empleo de antimetabólicos en la cirugía filtrante. Sus consecuencias visuales pueden ser variadas, incluyendo el desprendimiento de coroides, maculopatía hipotónica, aplanamiento de cámara anterior, descompensación corneal y formación de cataratas.



Endoftalmitis tras sobreinfección de ampolla de filtración.

Otros antimetabólicos

Daunorrubicina

Antibiótico de la familia de las antraciclinas producido por el hongo *Streptomyces peucetius var. Caesius*. Actúa bloqueando la síntesis de DNA y RNA y presenta un efecto inhibitorio sobre la proliferación y migración de los fibroblastos³¹. Su empleo ha sido testimonial en la cirugía filtrante en humanos³².

Bleomicina

Antibiótico derivado del hongo *streptomyces verticillus*. Inhibe la síntesis de DNA. Ha demostrado superioridad en cuanto a la reducción de PIO frente a la MMC en el conejo cuando se combina con la técnica de electroporación³³.

Otros tratamientos

Radiación beta

La radiación beta ha demostrado inhibir la proliferación de los fibroblastos de la cápsula de Tenon tanto *in vitro*³⁴ como en modelos animales³⁵. De los trabajos publicados se desprende que la radiación beta mejora el pronóstico de la cirugía filtrante en glaucomas de bajo y moderado riesgo de fracaso. El grado de mejora en la tasa de éxito postquirúrgico parece similar al de MMC y 5-FU. El principal inconveniente de este tratamiento es la cataratogénesis, muy poco frecuente con las dosis empleadas (< 3000 rad).

Inhibidores de factores de crecimiento

El desarrollo de fármacos selectivos que actúan directamente sobre las moléculas implicadas en la cicatrización persigue evitar complicaciones postoperatorias derivadas de la apoptosis celular desencadenada por el efecto citotóxico de los antimitóticos. Los factores más implicados en este proceso son el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento básico fibroblástico (bFGF), factor de crecimiento transformante (TGF- β), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).

Inhibidores del TGF- β

El TGF- β comprende una familia de polipéptidos sintetizados por múltiples tipos celulares, con diversas acciones sobre la proliferación, diferenciación celular y cicatrización. Existen tres isoformas de esta molécula: TGF- β 1, TGF- β 2 (predominante a nivel ocular) y TGF- β 3. Las tres isoformas del TGF- β han demostrado *in vitro* favorecer la proliferación y migración de los fibroblastos de la cápsula de Tenon, así como estimular la contracción del colágeno³⁷.

El TGF- β también está implicado en la patogénesis del glaucoma, ya que favorece el depósito de matriz extracelular en el trabéculo y media en el remodelado de la matriz extracelular de la lámina cribosa. En los pacientes glaucomatosos existe un incremento de la concentración de TGF- β 2 en el acuoso³⁶.

Anticuerpos monoclonales

Lederlimumab (CAT-152): anticuerpo monoclonal anti-TGF- β 2 que ha demostrado mejorar los resultados de la cirugía filtrante en conejos. Sin embargo, en humano, un ensayo clínico en fase III demostró la no superioridad del CAT-152 subconjuntival frente al placebo tras trabeculectomía³⁸.

Oligonucleótidos antisentido

Son secuencias de DNA o RNA complementarias a la secuencia genética del TGF- β que, al unirse al mRNA, previenen su transcripción y, por consiguiente, su síntesis. Su administración única subconjuntival intraoperatoria ha demostrado ser eficaz y bien tolerada en conejo y ratón³⁹.

Silenciadores de RNA (SiRNA)

Son secuencias de RNA de doble cadena específicas capaces de inactivar una secuencia de mRNA. Los SiRNA frente al receptor II del TGF- β han demostrado ser eficaces *in vivo* e *in vitro* inhibiendo la migración de los fibroblastos mediada por el TGF- β ⁴⁰.

Inhibición de la señal intracelular

La acción intracelular del TGF- β se inicia con su unión a los receptores tipo I y II y la fosforilación secundaria de unas proteínas denominadas Smad. Se ha postulado que podría existir un beneficio terapéutico en el glaucoma mediante la modulación de las Smad⁴¹.

La expresión genética inducida por el TGF- β está mediada por distintas moléculas de la familia MAPK (proteín quinasa activada por mitógeno). La MAPK p38 regula la transdiferenciación de fibroblastos en miofibroblastos inducida por el TGF- β . La inhibición farmacológica de la p38 ha demostrado *in vitro* detener esta transdiferenciación, lo cual representaría un beneficio en la fase tardía de la cicatrización tras cirugía filtrante⁴².

Otros inhibidores del TGF- β

- *Tranilast*: antialérgico que inhibe el TGF- β ¹⁴³. Su administración tópica tras TBCT en el humano permite lograr ampollas filtrantes con mayor funcionalidad⁵⁰.
- *Suramina*: antiparasitario con efecto antineoplásico. Inhibe diversos factores de crecimiento como el TGF- β . Ha demostrado superioridad a la MMC tras cirugía filtrante en el conejo⁴⁴.
- *Interferón α (IFN α)*: citoquina con efecto inhibitorio sobre la acción de los fibroblastos. No ha superado los resultados de otros antimetabólicos en la prevención de la fibrosis conjuntival tras TBCT⁴⁵.
- *Decorina*: inhibidor natural del TGF- β . Ha demostrado su eficacia en la reducción de la PIO tras cirugía filtrante en el conejo⁴⁶.
- *Estatinas*: hipocolesterolemiantes. Poseen acción anticicatrizante al inhibir TGF- β y CTGF.

Inhibidores del CTGF

El CTGF es un factor de crecimiento cuya síntesis es desencadenada por el TGF- β , y que favorece el depósito de matriz extracelular, la transdiferenciación de fibroblastos en miofibroblastos y la fibrosis. La inhibición del CTGF mediante anticuerpos policlonales anti-CTGF y mediante oligonucleótidos antisentido ha demostrado prolongar la supervivencia de la ampolla en un modelo de cirugía filtrante en el conejo⁴⁷.

Inhibidores del VEGF

El VEGF es el principal factor de crecimiento implicado en la angiogénesis ocular. El bloqueo de la angiogénesis tras cirugía filtrante trae consigo una reducción en la proliferación y migración de fibroblastos a la herida quirúrgica y, por consiguiente, un enlentecimiento en la cicatrización.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal frente al VEGF que ha demostrado *in vitro* un efecto inhibitorio sobre la proliferación de los fibroblastos de la cápsula de Tenon⁴⁸. En modelos de cirugía experimental antiglaucomatosa en conejo, su administración subconjuntival postoperatoria ha demostrado prolongar la supervivencia de la ampolla filtrante⁵⁹. En el humano, en un estudio prospectivo no randomizado y no controlado, la administración subconjuntival postoperatoria del fármaco ha mostrado resultados satisfactorios en cuanto a la incidencia de fracaso de la TBCT a los 6 meses⁴⁹.

Terapia fotodinámica (TFD)

La TFD consiste en la administración de un fotosensibilizador que, al ser fotoactivado, da lugar a citotoxicidad local directa e indirecta (por el daño vascular). La TFD ha demostrado su eficacia *in vitro* en la destrucción de los fibroblastos de la cápsula de Tenon⁵⁰. En un modelo de cirugía filtrante en el conejo, la administración intravenosa de verteporfino ha permitido obtener ampollas más funcionantes y menores cifras de PIO que en los animales control⁵¹. En el humano, los resultados son prometedores, si bien no existen ensayos prospectivos randomizados por el momento⁵¹.

Inhibidores de metaloproteasas

Las metaloproteasas de la matriz extracelular (MMP) son una familia de proteasas encargadas de modelar los componentes de la matriz extracelular (MEC).

El empleo de inhibidores sintéticos de las MMP, como el ilomastato, ha demostrado interferir ciertas funciones de los fibroblastos como la síntesis y contracción del colágeno. Además, el ilomastato disminuye la celularidad y por consiguiente la cicatrización, al bloquear la acción de las MMP que facilitan la migración celular a través de la MEC⁵². En modelos experimentales, este fármaco ha demostrado prolongar la supervivencia de la ampolla al tiempo que reduce la PIO de forma significativa⁵³. A pesar de no superar la tasa de éxito quirúrgico de la MMC, da lugar a ampollas filtrantes más fisiológicas que ésta desde un punto de vista histológico. En un estudio comparativo frente a distintos tratamientos tras TBCT experimental, presentó resultados superiores a los de los inhibidores de CTGF y TGF- β , pero inferiores a los de la MMC⁵⁴.

Espaciadores y biomembranas

El mantenimiento de un espacio subconjuntival amplio y libre de adherencias se relaciona con un mejor funcionamiento de la cirugía filtrante. Los espaciadores son materiales biodegradables que, mediante su interposición, buscan mantener un espacio subconjuntival libre de adherencias en las fases tempranas de la cicatrización impidiendo a su vez la filtración precoz. Las biomembranas combinan las propiedades mecánicas de los espaciadores junto con propiedades anticicatrizantes.

Hialuronato sódico

Es el componente más empleado como agente viscoelástico en la cirugía intraocular. Su utilidad para la cirugía filtrante reside en sus propiedades mecánicas para el mantenimiento del espacio subconjuntival y en sus propiedades anticicatrizantes, dado que disminuye la motilidad, proliferación y actividad metabólica de los fibroblastos *in vitro*. En humanos, en un estudio prospectivo y randomizado, la administración subconjuntival de hialuronato sódico al 2,3% durante la TBCT no permitió mejorar las tasas de éxito quirúrgico, aunque contribuyó a la formación de ampollas filtrantes más difusas⁵⁵.

Metilcelulosa

Agente viscoelástico que ha permitido reducir de forma significativa la PIO postoperatoria en un modelo experimental en conejos al ser inyectado en el espacio subconjuntival y en la cámara anterior. Los autores concluyen que este efecto se debería más a un efecto anticicatrizante que a su acción como espaciador⁵⁶.

Ácido hialurónico-Carboximetilcelulosa

Biomembrana formada por la asociación de dos polisacáridos, empleada para prevenir adherencias en cirugía abdominal. Es una membrana biodegradable que desaparece al cabo de una semana tras su colocación en el espacio subconjuntival. Ensayos *in vivo* realizados en modelos experimentales de TBCT en el conejo, demuestran que esta biomembrana proporciona menores cifras de PIO y que origina ampollas más laxas, con menor adherencia esclero-conjuntival y con menor expresión de marcadores propios de los miofibroblastos^{57,58}.

Celulosa oxidada regenerada

Biomembrana hemostática con efecto barrera empleada en cirugía ginecológica y abdominal. Estudios en TBCT experimental en el conejo demuestran la ausencia de diferencias macroscópicas entre las ampollas obtenidas con esta biomembrana y las de los controles. Sin embargo, sí existen diferencias en cuanto a la celularidad y al menor número de neovasos⁵⁹.

Polímeros de colágeno-glicosaminoglicanos

Permiten una reducción de la hiperfiltración precoz tras TBCT, a la vez que favorecen la reorganización de fibroblastos, miofibroblastos y colágeno de una forma más laxa, disminuyendo la cicatrización. Su empleo en un modelo de TBCT en el conejo ha permitido un mayor control de la PIO, mejorando las características histológicas de la ampolla⁶⁰.

Membrana amniótica

Las propiedades antifibróticas, antiangiogénicas y antiinflamatorias de la membrana amniótica han permitido mejorar los resultados de la TBCT en modelos experimentales en conejo⁶¹ y en sujetos con glaucoma de alto riesgo de fracaso quirúrgico⁶².

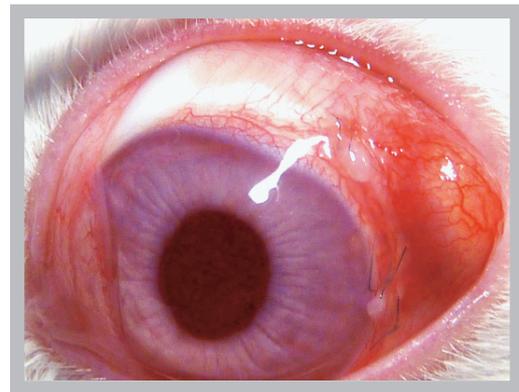
Dispositivos de liberación controlada de fármacos

El mantenimiento de la concentración adecuada de un principio activo en su lugar de acción es de suma importancia a la hora de lograr un efecto terapéutico óptimo. La corta vida media de los fármacos, su absorción sistémica, su dilución en la película lagrimal y el drenaje de la lágrima son obstáculos que dificultan a menudo este objetivo a nivel ocular. El desarrollo de los dispositivos de liberación controlada de fármacos ha permitido mejorar estas limitaciones, así como optimizar las propiedades terapéuticas de los fármacos, haciéndolos más seguros, efectivos y fiables⁶³.

Tipos de dispositivos

Históricamente, los dispositivos de liberación de fármacos se dividen en implantes, sistemas de bomba implantable y sistemas atípicos (**TABLA 5**).

Los más empleados en oftalmología son los implantes biodegradables. Los sistemas de matriz polimérica cuentan con una distribución homogénea del fármaco. En los sistemas tipo reservorio existe una cavidad central que aglutina el principio activo, rodeada de una membrana polimérica permeable.



Ojo de conejo con implante para liberación de MMC.

TABLA 5.

Implantes	No biodegradables	Sistemas de matriz polimérica
		Sistemas tipo reservorio
		Sistemas de polimetacrilato
		Sistemas magnéticos
	Biodegradables	Sistemas de matriz polimérica
		Sistemas tipo reservorio
Sistemas de bomba implantable		Bombas de infusión
		Bombas peristálticas
		Bombas osmóticas
Sistemas atípicos		Compuestos cerámicos
		Hidrogeles

Microencapsulación

El desarrollo de la microencapsulación ha permitido elaborar partículas cargadas de fármacos que han posibilitado incrementar la dosis del fármaco sin reducir su tolerancia, así como realizar una liberación controlada con una duración de acción programada⁶⁴.

Estas partículas tienen la ventaja de presentar menor tamaño que los implantes, lo cual las capacita para ser inyectadas o para formar parte de implantes mediante su compresión.

TABLA 6.

<i>Micropartículas</i> • <1 mm • No traspasan la BHE • Target extracelular	Microcápsulas (reservorio)
	Microesferas (matriz)
<i>Nanopartículas</i> • 1 μm • Traspasan BHE • Target intra/extracelular	Nanocápsulas (reservorio)
	Nanoesferas (matriz)

Dispositivos de liberación en la cirugía filtrante

Se han investigado distintos materiales para ser empleados a modo de dispositivos de liberación de fármacos. En algunos casos el polímero lleva impregnado el fármaco y en otros vehiculiza micropartículas.

TABLA 7.

Polianhidridos	Polímeros biodegradables	Dispositivos liberadores de 5-FU y mitomicina en conejo ^{65,66}
Acetato de etilenvinilo, Acetato de polivinilo	No biodegradable	Dispositivos liberadores de 5-FU en monos ⁶⁷
Poliortoesteres	Polímeros biodegradables	Dispositivos liberadores de 5-FU en conejo ^{68,69}
Poliláctico (PLA) y poliláctico glicólico (PGLA)	Poliésteres biodegradables	Micro y nanopartículas empleadas en la construcción de implantes ^{70,71} Dispositivos de liberación subconjuntival en conejos ⁷²
Colágeno	Proteína biodegradable	Dispositivos liberadores de 5-FU en monos y 5-FU y bleomicina en pacientes de alto riesgo ⁷³

Bibliografía

- Hitchings RA, Grierson I. Clinicopathological correlation in eyes with failed fistulizing surgery. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1983; 103: 84-8.
- Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314-46.
- Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM, Starita RJ. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology* 1995; 102: 1753-9.
- Broadway DC, Grierson I, Stürmer J, Hitchings RA. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 262-7.
- Khaw PT, Sherwood MB, MacKay SL, Rossi MJ, Schultz G. Five-minute treatments with fluorouracil, flouxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. *Archives of Ophthalmology* 1992; 110: 1150-4.
- Khaw PT, Sherwood MB, Doyle JW, Smith MF, Grierson I, McGorray S, Schultz GS. Intraoperative and post operative treatment with 5-fluorouracil and mitomycin-c: long term effects in vivo on subconjunctival and scleral fibroblasts. *International Ophthalmology* 1992; 16: 381-5.
- Khaw PT, Ward S, Porter A, Grierson I, Hitchings RA, Rice NS. The long-term effects of 5-fluorouracil and sodium butyrate on human Tenon's fibroblasts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1992; 33: 2043-52.
- Gressel MG, Parrish RK 2nd, Folberg R. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery: I. An animal model. *Ophthalmology* 1984; 91: 378-83.
- Heuer DK, Parrish RK 2nd, Gressel MG, Hodapp E, Palmberg PF, Anderson DR. 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II. A pilot study. *Ophthalmology* 1984; 91: 384-94.
- Heuer DK, Parrish RK 2nd, Gressel MG, Hodapp E, Desjardins DC, Skuta GL, Palmberg PF, Nevárez JA, Rockwood EJ. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. III. Intermediate follow-up of a pilot study. *Ophthalmology* 1986; 93: 1537-46.
- Smith MF, Sherwood MB, Doyle JW, Khaw PT. Results of intraoperative 5-fluorouracil supplementation on trabeculectomy for open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 1992; 114: 737-41.
- Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 349-66.
- Ophir A, Ticho U. Encapsulated filtering bleb and subconjunctival 5-fluorouracil. *Ophthalmic Surg* 1992; 23: 339-41.
- Shin DH, Juzych MS, Khatana AK, Swendris RP, Parrow KA. Needling revision of failed filtering blebs with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmic Surg* 1993; 24: 242-8.
- Araie M, Shoji N, Shirato S, Nakano Y. Postoperative subconjunctival 5-fluorouracil injections and success probability of trabeculectomy in Japanese: results of 5-year follow-up. *Jpn J Ophthalmol* 1992; 36: 158-68.
- Goldenfeld M, Krupin T, Ruderman JM, Wong PC, Rosenberg LF, Ritch R, Liebmann JM, Gieser DK. 5-Fluorouracil in initial trabeculectomy. A prospective, randomized, multicenter study. *Ophthalmology* 1994; 101: 1024-9.
- Ruderman JM, Welch DB, Smith MF, Shoch DE. A randomized study of 5-fluorouracil and filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 218-24.
- Dietze PJ, Feldman RM, Gross RL. Intraoperative application of 5-fluorouracil during trabeculectomy. *Ophthalmic Surg* 1992; 23: 662-5.
- Anand N, Sahni K, Menage MJ. Modification of trabeculectomy with single-dose intraoperative 5-Fluorouracil application. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 83-9.
- Bell RW, Habib NE, O'Brien C. Long-term results and complications after trabeculectomy with a single perioperative application of 5-fluorouracil. *Eye (Lond)* 1997; 11: 663-71.
- Sidoti PA, Choi JC, Morinelli EN, Lee PP, Baerveldt G, Minckler DS, Heuer DK. Trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998 Jul; 29: 552-61.
- Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990; 6: 175-82.
- Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Grierson I, Schultz G, McGorray S. Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 263-7.
- Smith S, D'Amore PA, Dreyer EB. Comparative toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in vitro. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 332-7.
- Cordeiro MF, Constable PH, Alexander RA, Bhattacharya SS, Khaw PT. Effect of varying the mitomycin-C treatment area in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1639-46.
- Apostolov VI, Siarov NP. Subconjunctival injection of low-dose Mitomycin-C for treatment of failing human trabeculectomies. *Int Ophthalmol* 1996-1997; 20: 101-5.
- Mardelli PG, Lederer CM Jr, Murray PL, Pastor SA, Hassanein KM. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using mitomycin C. *Ophthalmology* 1996; 103: 1946-55.
- Costa VP, Comegno PE, Vasconcelos JP, Malta RF, José NK. Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5: 193-9.
- Martini E, Laffi GL, Sprovieri C, Scorilli L. Low-dosage mitomycin C as an adjunct to trabeculectomy. A prospective controlled study. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 40-8.
- Andreanos D, Georgopoulos GT, Vergados J, Papaconstantinou D, Liokis N, Theodossiadis P. Clinical evaluation of the effect of mitomycin-C in re-operation for primary open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 49-54.
- Lee DA, Lee TC, Cortes AE, Kitada S. Effects of mithramycin, mitomycin, daunorubicin, and bleomycin on human subconjunctival fibroblast attachment and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 2136-44.
- Demaillay P, Kretz G. Daunorubicin versus 5-fluorouracil in surgical treatment of primary open angle glaucoma: a prospective study. *Int Ophthalmol* 1992; 16: 367-70.
- Oshima Y, Sakamoto T, Nakamura T, Tahara Y, Goto Y, Ishibashi T, Inomata H. The comparative benefits of glaucoma filtering surgery with an electric-pulse targeted drug delivery system demonstrated in an animal model. *Ophthalmology* 1999; 106: 1140-6.
- Khaw PT, Ward S, Grierson I, Rice NS. Effect of beta radiation on proliferating human Tenon's capsule fibroblasts. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 580-3.
- Miller MH, Grierson I, Unger WG, Hitchings RA. The effect of topical dexamethasone and postoperative beta irradiation on a model of glaucoma fistulizing surgery in the rabbit. *Ophthalmic Surg* 1990; 21: 44-54.
- Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res* 1994; 59: 723-7.
- Cordeiro MF, Bhattacharya SS, Schultz GS, Khaw PT. TGF-beta1, -beta2, and -beta3 in vitro: biphasic effects on Tenon's fibroblast contraction, proliferation, and migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 756-63.
- CAT-152 0102 Trabeculectomy Study Group, Khaw P, Grehn F, Holló G, Overton B, Wilson R, Vogel R, Smith Z. A phase III study of subconjunctival human anti-transforming growth factor beta(2) monoclonal antibody (CAT-152) to prevent scarring after first-time trabeculectomy. *Ophthalmology* 2007; 114: 1822-30.

39. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004; 18: 816-27.
40. Georgoulas S, Dahlmann-Noor A, Brocchini S, Khaw PT. Modulation of wound healing during and after glaucoma surgery. *Prog Brain Res* 2008; 173: 237-54.
41. Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci* 2004; 35: 83-92.
42. Meyer-Ter-Vehn T, Gebhardt S, Sebald W, Buttmann M, Grehn F, Schlunck G, Knaus P. p38 inhibitors prevent TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1500-9.
43. Chihara E, Dong J, Ochiai H, Hamada S. Effects of tranilast on filtering blebs: a pilot study. *J Glaucoma* 2002; 11: 127-33.
44. Mietz H, Kriegelstein GK. Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: a clinical comparison with mitomycin. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32: 358-69.
45. Gillies MC, Brooks AM, Young S, Gillies B, Simpson JM, Goldberg I. A randomized phase II trial of interferon-alpha 2b versus 5-fluorouracil after trabeculectomy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27: 37-44.
46. Grisanti S, Szurman P, Warga M, Kaczmarek R, Ziemssen F, Tatar O, Bartz-Schmidt KU. Decorin modulates wound healing in experimental glaucoma filtration surgery: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 191-6.
47. Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, Van de Vel I, Moreau H, Dewerchin M, Maudgal PC, Zeyen T, Spileers W, Moons L, Stalmans I. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5217-25.
48. Memarzadeh F, Varma R, Lin LT, Parikh JG, Dustin L, Alcaraz A, Elliott D. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3233-7.
49. Grewal DS, Jain R, Kumar H, Grewal SP. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study. *Ophthalmology* 2008; 115: 2141-45.
50. Stasi K, Paccione J, Bianchi G, Friedman A, Danias J. Photodynamic treatment in a rabbit model of glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 661-6.
51. Diestelhorst M, Grisanti S. Photodynamic therapy to control fibrosis in human glaucomatous eyes after trabeculectomy: a clinical pilot study. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 130-4.
52. Daniels JT, Cambrey AD, Ocleston NL, Garrett Q, Tarnuzzer RW, Schultz GS, Khaw PT. Matrix metalloproteinase inhibition modulates fibroblast-mediated matrix contraction and collagen production in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1104-10.
53. Wong TT, Mead AL, Khaw PT. Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1097-103.
54. Wong TT, Mead AL, Khaw PT. Prolonged antiscarring effects of ilomastat and MMC after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2018-22.
55. Alpar JJ. Sodium hyaluronate (Healon) in glaucoma filtering procedures. *Ophthalmic Surg* 1986; 17: 724-30.
56. Shouman AA, Helal A, Marzouk MA, Zaki EM. Methylcellulose, a healing inhibitor factor in an animal model of trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2515-9.
57. Tsurumaru N, Arai M, Teruya K, Sueda J, Yamakawa R. Seprafilm as a new antifibrotic agent following trabeculectomy in rabbit eyes. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53: 164-70.
58. Takeuchi K, Nakazawa M, Yamazaki H, Miyagawa Y, Ito T, Ishikawa F, Metoki T. Solid hyaluronic acid film and the prevention of postoperative fibrous scar formation in experimental animal eyes. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 460-4.
59. Akyol N, Aydogan S, Akpolat N. Effects of membrane adhesion barriers on wound healing reaction after glaucoma filtration surgery: a comparative study with Interceed and Seprafilm. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 591-7.
60. Chen HS, Ritch R, Krupin T, Hsu WC. Control of filtering bleb structure through tissue bioengineering: An animal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5310-4.
61. Barton K, Budenz DL, Khaw PT, Tseng SC. Glaucoma filtration surgery using amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1762-8.
62. Bruno CA, Eisengart JA, Radenbaugh PA, Moroi SE. Subconjunctival placement of human amniotic membrane during high risk glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37: 190-7.
63. Dash AK, Cudworth GC 2nd. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1998; 40: 1-12.
64. Skuta GL, Assil K, Parrish RK 2nd, Folberg R, Weinreb RN. Filtering surgery in owl monkeys treated with the antimetabolite 5-fluorouridine 5'-monophosphate entrapped in multivesicular liposomes. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 714-6.
65. Lee DA, Flores RA, Anderson PJ, Leong KW, Teekhasaene C, de Kater AW, Hertzmark E. Glaucoma filtration surgery in rabbits using bioerodible polymers and 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1987; 94: 1523-30.
66. Charles JB, Ganthier R Jr, Wilson MR, Lee DA, Baker RS, Leong KW, Glasgow BJ. Use of bioerodible polymers impregnated with mitomycin in glaucoma filtration surgery in rabbits. *Ophthalmology* 1991; 98: 503-8.
67. Hasty B, Heuer DK, Minckler DS. Primate trabeculectomies with 5-fluorouracil collagen implants. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 721-5.
68. Zignani M, Einmahl S, Baeyens V, Varesio E, Veuthey JL, Anderson J, Heller J, Tabatabay C, Gurny R. A poly(ortho ester) designed for combined ocular delivery of dexamethasone sodium phosphate and 5-fluorouracil: subconjunctival tolerance and in vitro release. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50: 251-5.
69. Heller J. Ocular delivery using poly(ortho esters). *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 2053-62.
70. Kimura H, Ogura Y, Moritera T, Honda Y, Wada R, Hyon SH, Ikada Y. Injectable microspheres with controlled drug release for glaucoma filtering surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3436-41.
71. Chiang CH, Tung SM, Lu DW, Yeh MK. In vitro and in vivo evaluation of an ocular delivery system of 5-fluorouracil microspheres. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001; 17: 545-53.
72. Wang G, Tucker IG, Roberts MS, Hirst LW. In vitro and in vivo evaluation in rabbits of a controlled release 5-fluorouracil subconjunctival implant based on poly (D,L-lactide-co-glycolide). *Pharm Res* 1996; 13: 1059-64.
73. Cui LJ, Sun NX, Li XH, Huang J, Yang JG. Subconjunctival sustained release 5-fluorouracil for glaucoma filtration surgery. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 1021-8.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Theaprost 50 microgramos/ml colirio en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 ml de colirio contiene 50 microgramos de latanoprost. El frasco de 2,5 ml contiene 125 microgramos de latanoprost. Excipiente: cada ml de colirio contiene 0,2 mg de cloruro de benzalconio. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Colirio en solución (colirio). Solución transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS**

4.1. Indicaciones terapéuticas Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. **4.2. Posología y forma de administración.** **Posología:** Via oftálmica. *Dosis recomendada en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada):* La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si Theaprost 50 microgramos/ml colirio se administra por la noche. La dosificación de Theaprost 50 microgramos/ml colirio no se debe administrar más de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular. Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Las lentes de contacto se deben retirar antes de la aplicación de las gotas, y se debe esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. En el caso de estar utilizando más de un medicamento tóxico oftálmico, dichos productos se deberán administrar con un intervalo de al menos cinco minutos. **Niños y adolescentes:** No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Theaprost 50 microgramos/ml colirio a niños y adolescentes. **4.3. Contraindicaciones** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** El colirio de Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente. Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. En ensayos realizados con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años. En un ensayo abierto, sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver 4.8). El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7% y un 85%, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo. En los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado sólo raramente. El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica. Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados no se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, el tratamiento con latanoprost deberá ser interrumpido. Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. Latanoprost ejerce muy poco efecto o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia. Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el período perioperatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Se han notificado casos de edema macular (ver sección 4.8) principalmente en los pacientes afáquicos, en los pacientes pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide. En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, latanoprost puede utilizarse pero con precaución. La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución, ver también la sección 4.8. Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, procediendo la mayor parte de las notificaciones de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, habiendo revertido en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con latanoprost. Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes. Estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas y del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento. Theaprost 50 microgramos/ml colirio contiene cloruro de benzalconio, que se utiliza habitualmente como conservante en los productos oftálmicos. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar queratopatía puntata y/o queratopatía ulcerativa tóxica, puede producir irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. La utilización frecuente o prolongada de Theaprost 50 microgramos/ml colirio requiere una estrecha vigilancia en los pacientes con ojo seco o en aquellos en los que la córnea esté comprometida. Las lentes de contacto pueden absorber cloruro de benzalconio, por lo que deben retirarse antes de la aplicación de Theaprost 50 microgramos/ml colirio, pero pueden volver a colocarse pasados 15 minutos (ver sección 4.2). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones. Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas. **4.6. Embarazo y lactancia** **Embarazo:** No se ha establecido la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas. Este medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, latanoprost no debe administrarse durante el embarazo. **Lactancia:** Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que latanoprost no se debe administrar a mujeres en período de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Theaprost 50 microgramos/ml colirio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir visión borrosa transitoria. Los pacientes no deben conducir o utilizar maquinaria hasta que esa situación se haya resuelto. **4.8. Reacciones adversas** La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis. Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). No se conocen las frecuencias de las reacciones notificadas tras la comercialización. **Trastornos cardíacos:** *Muy raras (<1/10.000):* Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente. *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):* Palpitaciones. **Trastornos del sistema nervioso:** *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):* Cefalea, mareos. **Trastornos oculares:** *Muy frecuentes ($\geq 1/10$):* Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada irritación ocular (escorzo, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad) (la mayoría de los casos se notificaron en población japonesa). *Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):* Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular. *Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):* Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; conjuntivitis. *Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):* Iritis/uveítis (la mayoría de notificaciones procedentes de pacientes con factores concomitantes predisponentes); edema macular; edema y erosiones corneales sintomáticas; edema periorbitario; crecimiento desviado de las pestañas, que en algunos casos provoca irritación ocular; hileria accesoria de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de Meibomio (distiquiasis). *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):* Quiste de iris. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):* Asma; exacerbación de asma y disnea. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):* Erupción cutánea. *Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):* Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Frecuencia no*

50 microgramos/ml colirio en solución · Latanoprost

THEAPROST

Una elección de confianza



conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Mialgias, artralgias. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Muy raras (<1/10.000):* Dolor torácico. **4.9. Sobredosis. Síntomas:** Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis de latanoprost. La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de latanoprost: Un frasco contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no produjo síntomas, pero una dosis de 5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por infusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular. La administración intravenosa de latanoprost a monos se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tóxico siete veces superior a la dosis clínica no se observó broncoconstricción. **Tratamiento:** En caso de sobredosis con latanoprost, el tratamiento debe ser sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones antiglaucoma y mióticos, análogos de las prostaglandinas. Código ATC: S01EE01. El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina F2 α , es un agonista selectivo del receptor prostanoides FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular en humanos comienza alrededor de las tres o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza entre las ocho y las doce horas. La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas. Los estudios en humanos y en animales indican que el principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral, aunque se ha observado que en humanos existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida). En los ensayos pivoteales se ha demostrado que latanoprost es eficaz en monoterapia. Adicionalmente, se han realizado ensayos clínicos con el fin de investigar la utilización de latanoprost en combinación. Entre estos ensayos clínicos se han llevado a cabo estudios que indican que latanoprost es eficaz cuando se administra en combinación con antagonistas betaadrenérgicos (timolol). Los ensayos a corto plazo realizados (1 o 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo cuando se administra en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina). Los ensayos clínicos han mostrado que latanoprost no ejerce un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha observado que latanoprost ejerza algún efecto sobre la barrera hemato-acuosa. En los estudios en monos las dosis clínicas de latanoprost tuvieron efectos mínimos o nulos sobre la circulación sanguínea intraocular. Sin embargo, durante el tratamiento tóxico se puede producir una hiperemia conjuntival o episcleral de leve a moderada. La administración crónica de latanoprost no afectó los vasos sanguíneos retinianos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, tal y como se demostró mediante la angiografía fluoresceínica. Durante el tratamiento a corto plazo latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos pseudofáquicos humanos. No se ha observado que la administración de latanoprost a dosis clínicas tenga efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio. **5.2. Propiedades farmacocinéticas** Latanoprost (peso molecular de 432,58) es un fármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost se transforma en una molécula biológicamente activa. El fármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea. Los ensayos realizados en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tóxica. Después de la administración tóxica a monos, el latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior sólo llegan cantidades mínimas del principio activo. En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. La semivida plasmática es de 17 minutos en el hombre. En los estudios en animales los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen una actividad biológica nula o pequeña, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en orina. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. Generalmente el latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de al menos 1.000 veces. Se ha observado que dosis elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administradas por vía intravenosa a monos no anestesiados, producen un aumento de la velocidad de respiración, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta duración. En los estudios en animales no se ha observado que latanoprost tuviera propiedades sensibilizantes. En los ojos de conejos y de monos no se han podido detectar efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ojo/día (la dosis clínica es de aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). En los monos, sin embargo, se ha observado que el latanoprost induce un aumento de la pigmentación del iris. El mecanismo del aumento de la pigmentación parece ser una estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, no observándose cambios proliferativos. El cambio del color del iris puede ser permanente. En los estudios de toxicidad crónica ocular, se ha demostrado que la administración de 6 microgramos/ojo/día de latanoprost también induce un aumento de la hendidura palpebral. Este efecto es reversible y se produce con dosis superiores al nivel de la dosis clínica. Este efecto no se ha observado en humanos. Latanoprost ha dado un resultado negativo en los ensayos de reversión de la mutación en bacterias, mutación genética en linfoma de ratón y en el ensayo de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas en los estudios *in vitro* con linfocitos humanos. Se han observado efectos similares con la prostaglandina F2 α , una prostaglandina natural, lo que indica que es un efecto propio de esta clase de compuestos. Los estudios de mutagenicidad adicionales sobre la síntesis no programada de ADN *in vitro/in vivo* en ratas fueron negativos e indicaron que el latanoprost no posee potencial mutagénico. Los estudios de carcinogénesis en ratones y en ratas fueron negativos. En los estudios en animales no se ha encontrado que el latanoprost ejerza un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de embriotoxicidad en ratas no se observó embriotoxicidad con las dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos/kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embriofetales en conejos tratados con dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día. La dosis de 5 microgramos/kg/día (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) causó una toxicidad embriofetal significativa caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y de abortos, así como por una reducción en el peso fetal. No se ha observado potencial teratogénico. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes** Cloruro de benzalconio, cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato de disodio dodecahidrato, agua purificada. **6.2. Incompatibilidades** Los estudios realizados *in vitro* han mostrado que se produce precipitación cuando latanoprost se mezcla con colirios que contienen timersal. Si se utilizan dichos medicamentos, el colirio debe administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos. **6.3. Período de validez** Período de validez: 2 años. Período de validez después de la apertura del envase: 4 semanas. **6.4. Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C). No congelar. Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase** Frasco gotero de LDPE de 2,5 ml, tapón a rosca interno de HDPE y tapón externo de LDPE con testigo de apertura. Cada frasco gotero contiene 2,5 ml de solución oftálmica que corresponden a aproximadamente 80 gotas de solución. Presentaciones: Envases que contienen 1 frasco de 2,5 ml, 3 frascos de 2,5 ml y 6 frascos de 2,5 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Thea, S.A. Pg. Sant Joan 91, 08009 Barcelona. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 70.730. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 13/10/2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 12. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIO** Caja con 1 frasco de 2,5 ml, PVP IVA 15,20 €.

BIBLIOGRAFÍA: 1. Van der Valk R; Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005 Jul; 112(7):1177-85.



Revisado Mayo 2011

DEXAFREE

20
MONODOSIS

Fosfato de Dexametasona 1 mg/ml

ANTIINFLAMATORIO EN COLIRIO MONODOSIS SIN CONSERVANTES

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de solución contiene 1 mg de fosfato de dexametasona (como fosfato de dexametasona y sodio). Para la relación completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Colirio en solución. Solución transparente de incolora a ligeramente marrón. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** En patologías inflamatorias del segmento anterior del ojo, como queratitis marginal, edema estromal en queratitis, uveitis anterior, episcleritis (si los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados o son insuficientes), escleritis, fase aguda de conjuntivitis alérgica grave que no responda a la terapia estándar. La inflamación no ha de ser consecuencia de una infección. El epitelio corneal debe estar intacto. Este producto debe emplearse bajo estricta supervisión oftalmológica. **4.2. Posología y forma de administración.** DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución, solamente es para uso oftalmológico. La posología habitual es de 1 gota 4 a 6 veces al día en el ojo afectado. En casos graves, el tratamiento puede iniciarse con 1 gota cada hora, pero la dosificación debe reducirse a una gota cada 4 horas cuando se observa una respuesta favorable. Se recomienda la suspensión gradual del tratamiento a fin de evitar una recaída. La duración del tratamiento variará generalmente desde pocos días hasta un máximo de 14. **Uso en ancianos.** Existe una amplia experiencia en el uso de colirios de dexametasona en pacientes ancianos. Las recomendaciones de dosificación indicadas arriba reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia. **Uso en niños.** En niños debe evitarse la terapia continuada con corticosteroides a largo plazo debido a la posible inhibición adrenal (ver sección 4.4). Los pacientes deben ser instruidos en: lavar cuidadosamente sus manos antes de la instilación, evitar el contacto entre la punta del envase y el ojo o párpados, desechar el envase unidosis después de su uso. La oclusión nasolacrimal por compresión de los conductos lacrimales puede reducir la absorción sistémica. Para utilizar una sola vez, cualquier resto de solución que no se use debe ser desechada. **4.3. Contraindicaciones.** Infecciones del ojo no controladas por tratamientos antiinfecciosos, como: infecciones bacterianas agudas purulentas incluyendo Pseudomonas e infecciones por micobacterias; Infecciones por hongos; Queratitis epitelial debida a Herpes simplex (queratitis dendríticas), vaccinia, varicella zoster y la mayoría de otras infecciones víricas de la córnea y conjuntiva; Queratitis amebiana. Tuberculosis. Perforación, ulceración y lesión de la córnea con epitelización incompleta (ver también secciones 4.1 y 4.4). Hipertensión ocular conocida inducida por glucocorticosteroides. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** En niños debe evitarse la terapia continuada con corticosteroides a largo plazo debido a la posible inhibición adrenal. El uso de esteroides tópicos en la conjuntivitis alérgica está recomendado solamente para las formas graves de conjuntivitis alérgica que no responden a la terapia estándar y sólo durante períodos de tiempo cortos. Los pacientes con infecciones oculares solamente deben recibir tratamiento local con esteroides cuando la infección ha sido controlada por un tratamiento antiinfeccioso efectivo. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosa y regularmente por un oftalmólogo. Los pacientes con tratamiento ocular tópico con corticosteroides tienen el riesgo de sufrir infecciones oculares oportunistas. El retraso en la curación de las heridas constituye un factor de riesgo adicional para las infecciones oportunistas. Además, los corticoides oculares tópicos pueden promover, agravar o enmascarar signos y síntomas de infecciones oculares oportunistas. Los pacientes con un historial de enfermedad herpética y que necesitan un tratamiento antiinflamatorio con dexametasona deben recibir, en combinación, un tratamiento antiherpético efectivo. El empleo de medicación con corticosteroides en el tratamiento del Herpes simplex que no sea de la queratitis epitelial por Herpes simplex, en la que está contraindicado, requiere gran precaución. Es esencial un examen periódico mediante lámpara de hendidura. Los pacientes con úlcera en la córnea, en general no deben ser tratados con dexametasona tópica excepto cuando la inflamación es la principal causa de retraso en la curación y cuando ya se ha prescrito el adecuado tratamiento etiológico. Estos pacientes deben estar cuidadosa y regularmente controlados por un oftalmólogo. El adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica puede aumentar el riesgo de perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos. Los pacientes deben controlarse a intervalos frecuentes durante el tratamiento, en cuanto a aumentos en la presión intraocular, glaucoma secundario, infecciones oportunistas y aparición de cataratas. Deben limitarse al mínimo las dosis, frecuencia de aplicaciones y duración del tratamiento. Los pacientes que ya hayan reaccionado anteriormente con un aumento de la presión intraocular, tienen el riesgo de desarrollar un aumento de la presión intraocular si se les vuelve a tratar. Los pacientes con un aumento de la presión intraocular pre-existente (glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado, glaucoma secundario...) que necesitan corticosteroides oculares tópicos deben ser controlados de forma extra por un incremento adicional de la presión intraocular. En los pacientes con glaucoma, los esteroides tópicos deben utilizarse con precaución y solo cuando sea necesario. Con dosis acumulativas de dexametasona, puede aparecer una catarata subcapsular posterior. Los niños y ancianos son más propensos a desarrollar una respuesta de hipertensión ocular y/o cataratas inducidas por esteroides. Se recomienda un control más frecuente. Los diabéticos también son más propensos a desarrollar una catarata subcapsular tras la administración de corticosteroides tópicos. Los esteroides tópicos no deben darse nunca para un ojo rojo no diagnosticado. Debe evitarse llevar lentes de contacto durante el tratamiento con corticosteroides oculares. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** En caso de tratamiento concomitante con otro colirio en solución, las instilaciones deben espaciarse 15 minutos. Se ha informado de precipitaciones de fosfato de calcio superficiales en el estroma de la córnea tras el uso combi-

nado de corticosteroides y betabloqueadores tópicos. **4.6. Embarazo y lactancia.** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución en mujeres embarazadas para valorar los posibles efectos perjudiciales. Los corticosteroides atraviesan la placenta. Se han observado efectos teratogénicos en animales (ver sección 5.3). Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia de inducción de efectos teratogénicos en humanos. Se ha informado de la aparición de efectos sobre el feto/recién nacido (inhibición del crecimiento intrauterino, inhibición de la función del córtex adrenal) tras el uso sistémico de corticosteroides sistémicos. Sin embargo, estos efectos no han sido informados después del uso ocular. Como medida de precaución es preferible evitar el uso de DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución durante el embarazo. No se sabe si este medicamento se excreta por la leche materna. Dado que la dosis total de dexametasona es baja, DEXAFREE 1 mg/ml, colirio en solución puede utilizarse durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Como con otros colirios, la visión borrosa pasajera u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad en conducir o utilizar maquinaria. Si se produce visión borrosa, el paciente debe esperar hasta que la visión sea clara antes de conducir o utilizar maquinaria. **4.8. Reacciones adversas. Trastornos oculares. Muy frecuentes (>1/10):** Aumento de la presión intraocular (tras un tratamiento de 2 semanas). **Frecuentes (>1/100<1/10):** Tras la instilación ocurre frecuentemente incomodidad, irritación, quemazón, picazón, escozor y visión borrosa. Estos efectos son habitualmente leves y transitorios y no tienen consecuencias. **Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Pueden ocurrir reacciones alérgicas y de hipersensibilidad; Reacciones adversas específicamente relacionadas con los corticosteroides como las siguientes: retraso en la curación de las heridas, riesgo de catarata posterior capsular, aparición de infecciones oportunistas, y glaucoma. **Muy raras (<1/10.000, incluyendo informes aislados):** Se ha informado de conjuntivitis, midriasis, edema facial, ptosis, uveitis inducida por corticosteroides, calcificaciones corneales, queratopatía cristalina, cambios en el grosor de la córnea, edema de la córnea y ulceraciones. En algunos casos, en enfermedades que causan delgadez de la córnea, el uso tópico de esteroides ha dado lugar a perforaciones. **Trastornos generales. Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):** Bajo una pauta de administración frecuente, puede ocurrir absorción sistémica con inhibición de la función adrenal. **4.9. Sobredosis.** En el caso de sobredosis tópica, el tratamiento debe ser interrumpido. En caso de irritación prolongada, el ojo debe ser enjuagado con agua estéril. No se conoce la sintomatología debida a la ingestión accidental, sin embargo, como con otros corticosteroides, el médico puede considerar la conveniencia de un lavado gástrico o de emesis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides, solos código ATC: S01B-A01. El fosfato de dexametasona y sodio es un ester inorgánico hidrosoluble de dexametasona. Es un corticosteroide sintético con acción antiinflamatoria y antialérgica. En muchas enfermedades del segmento anterior del ojo suprime la inflamación, sin que cure la patología subyacente. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Dadas sus propiedades hidrofílicas, el fosfato de dexametasona y sodio se absorbe escasamente por el epitelio intacto de la córnea. Tras la absorción a través del ojo y la mucosa nasal, el fosfato de dexametasona y sodio se hidroliza en la circulación sistémica a dexametasona. Posteriormente, la dexametasona y sus metabolitos se eliminan principalmente a través de los riñones. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. Potencial mutagénico y tumorigénico.** Los hallazgos actuales no indican propiedades genotóxicas relevantes de los glucocorticoides. **Toxicidad reproductora.** En experimentos animales, la dexametasona causa paladar hendidido y en menor grado otras malformaciones en el ratón, rata, hámster, conejo y perro. Han sido observados trastornos en el crecimiento intrauterino. Después de exposición fetal a glucocorticoides han sido observados en modelos animales cambios duraderos en la densidad de los receptores de los glucocorticoides en el cerebro, del recambio metabólico de los neurotransmisores y de comportamiento. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Edetato de disodio, hidrógenofosfato de disodio dodecahidrato, cloruro de sodio, agua para inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3. Período de validez.** 3 años. Desechar el envase unidosis después de su utilización. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar los envases unidosis en su empaque exterior, a fin de protegerlos de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,4 ml en envase unidosis en polietileno de baja densidad en sobre; caja de 10, 20, 30, 50 o 100 envases unidosis. Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados. **6.6. Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratoires Théa S.A. 12, rue Louis Blériot, 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 (Francia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 67.671. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Abril 2006. **10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO.** Agosto 2008. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsado por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Caja de 20 unidosis. PVP IVA: 14,83 €.

LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN
www.laboratoriosthea.com

DEXAfree

Fosfato de Dexametasona 1 mg/ml

ANTIINFLAMATORIO EN COLIRIO MONODOSIS
SIN CONSERVANTES

-  **CONTROL DEL USO**
20 monodosis
Tratamiento limitado en el tiempo.
-  **SIN CONSERVANTES**
Evita toxicidad y sensibilización.
-  **ENVASE MONODOSIS**
Reduce el riesgo de contaminación

20
monodosis

 **1 4 a 6 veces al día** en el ojo afectado.
En casos graves: Puede iniciarse con **1 gota** cada hora y reducirse a **1 gota** cada 4 horas al observarse una respuesta favorable.



VISAN



Combatir el
estrés oxidativo
inherente al
glaucoma^{1,2}

1. Sacca S. et al. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res.*, 2007;84:389-399.
2. Izzotti, A et al. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutation Res.*, 2006;612:105-114

50 microgramos/ml colirio en solución · Latanoprost

THEAPROST

Una elección de confianza

PVP IVA
THEAPROST
15,20 €

-  Elevada eficacia en la reducción de la PIO¹
-  Coste asumible
-  Confort ocular

 LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN
www.laboratoriosthea.com