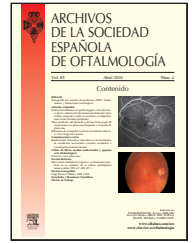


ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Artículo original

Evaluación mediante ecografía doppler color del efecto de la combinación fija bimatoprost/timolol sobre el flujo sanguíneo ocular en pacientes con hipertensión ocular. Estudio preliminar[☆]

J. L. García-Pérez^{a,*}, B. Puerto-Hernández^a, G. Rebolleda Fernández^b,
F. J. Muñoz-Negrete^b y C. González-Gordaliza^a

^aLicenciado en Medicina, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^bDoctor en Medicina, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de mayo de 2009

Aceptado el 16 de junio de 2010

Palabras clave:

Ecografía doppler color

Flujo sanguíneo ocular

Bimatoprost/timolol

Arteria oftálmica

Arteria central de la retina

Presión intraocular

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación fija bimatoprost (0,3 mg/ml)/maleato de timolol (5 mg/ml) sobre el flujo sanguíneo retrobulbar en pacientes con hipertensión ocular (HTO).

Pacientes y métodos: Veinte pacientes con HTO fueron incluidos en este estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizados a recibir tratamiento con bimatoprost/timolol o placebo durante 12 semanas. Las pruebas se llevaron a cabo en la primera visita y a las 12 semanas. Se registraron la agudeza visual, presión intraocular (PIO), examen en lámpara de hendidura, perimetría estática automática, presión arterial sistémica y frecuencia cardíaca. Mediante ecografía doppler color (EDC) se midieron los parámetros del flujo sanguíneo retrobulbar de la arteria oftálmica (AO) y arteria central de la retina (ACR).

Resultados: La combinación fija bimatoprost/timolol redujo significativamente la PIO ($p < 0,0001$), además de conseguir un incremento significativo de la velocidad diastólica final (VDF) en la ACR ($p = 0,03$). En el grupo de pacientes tratados con bimatoprost/timolol se observó una correlación estadísticamente significativa entre la PIO y la VDF a las 12 semanas de tratamiento ($r = -0,511$, $p = 0,045$). No hubo cambios significativos en las presiones arteriales sistólica ($p = 0,54$) y diastólica ($p = 0,67$) ni en la frecuencia cardíaca ($p = 0,10$) durante el período de tratamiento.

Conclusiones: La combinación fija bimatoprost/timolol redujo significativamente la PIO en pacientes con HTO. El único cambio observado en la hemodinámica retrobulbar fue un incremento de la VDF en la ACR, probablemente relacionado con la reducción de la PIO.

© 2009 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

[☆] El resumen de este trabajo será enviado para su presentación como comunicación oral en el próximo Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlgarperez@gmail.com (J. L. García Pérez).

Evaluation of the effect of bimatoprost/timolol fixed combination on ocular blood flow in patients with ocular hypertension using colour Doppler imaging. Preliminary study

A B S T R A C T

Keywords:

Colour Doppler imaging
Ocular blood flow
Bimatoprost/timolol
End diastolic velocity
Ophthalmic artery
Central retinal artery
Intraocular pressure

Purpose: To investigate the effects of topical bimatoprost (0.3 mg/ml)/timolol maleate (5 mg/ml) fixed combination on retrobulbar blood flow in patients with ocular hypertension (OHT).

Patients and methods: Twenty consecutive patients with OHT were prospectively randomised to either bimatoprost/timolol or placebo during a 12 weeks double masked treatment trial. Examinations were performed at baseline and after 12 weeks of treatment. Visual acuity, intraocular pressure (IOP), slit-lamp examination, automated static perimetry, systemic blood pressure and heart rate were all recorded. Retrobulbar blood flow measurements of the ophthalmic artery (AO) and central retinal artery (CRA) were measured by colour Doppler imaging.

Results: IOP was significantly decreased by bimatoprost/timolol fixed combination ($p < 0.0001$). Bimatoprost/timolol fixed combination therapy resulted in a significant increase in end diastolic velocity (EDV) of the CRA ($p = 0.03$). In patients treated with bimatoprost/timolol a statistically significant correlation between IOP and EDV was observed after 12 weeks of treatment ($r = -0.511$, $p = 0.045$). The systolic ($p = 0.54$) and diastolic ($p = 0.67$) blood pressures and heart rate ($p = 0.10$) did not show statistically significant differences during the study period.

Conclusions: Topical bimatoprost/timolol fixed combination significantly reduced IOP in patients with OHT. However, the only significant change observed in retrobulbar haemodynamics was an increase in EDV of the CRA, probably associated with a reduction in IOP.

© 2009 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

La ecografía doppler color (EDC) es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes vasculares y estudiar hemodinámicamente estos vasos en tiempo real. En oftalmología, la EDC se utiliza habitualmente para explorar vasos orbitarios como la arteria oftálmica (AO), la arteria central de la retina (ACR), las arterias ciliares posteriores cortas (ACPC) y las venas central de la retina y supraorbitaria¹.

La alteración de la hemodinámica retrobulbar juega un papel importante en la fisiopatología de algunas enfermedades oculares, tanto las oclusiones de arteria y vena central de la retina y sus ramas, como la neuropatía óptica isquémica. Sin embargo, su papel principal se ha centrado en el estudio de las características hemodinámicas de los vasos sanguíneos retrobulbares en pacientes con glaucoma e hipertensión ocular (HTO), y sugiere la participación de factores vasculares en la patogénesis del glaucoma². La mayor parte de los autores que analizan el flujo sanguíneo ocular (FSO) mediante EDC en pacientes con glaucoma encuentran en general una disminución de la perfusión ocular en dichos pacientes^{3,4}. Del mismo modo, la reducción del flujo sanguíneo es más pronunciada en pacientes que muestran progresión campimétrica que en aquellos que no la muestran^{5,6}. 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. Así, Akarsu et al⁷ obtuvieron una peor hemodinámica en los vasos retrobulbares de pacientes con HTO en comparación con individuos sanos, aunque sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. Recientemente, en un estudio realizado en hipertensos oculares se ha podido observar cómo parámetros obtenidos mediante tecnología de doble frecuencia, tomografía de coherencia óptica o EDC pueden estar precozmente alterados en estos pacientes⁸.

Por otro lado, la utilidad de la EDC en la medición de velocidades de flujo en los pequeños vasos orbitarios ha sido motivo de controversia, dada la dificultad que ofrece el pequeño calibre de los vasos y las paredes orbitarias para una determinación exacta de la dirección del vaso. No obstante, la mayor parte de los estudios detectan una aceptable reproducibilidad de la técnica, que es mayor en la AO y para el índice de resistencia (IR)⁹⁻¹².

Diversos estudios han confirmado el efecto hipotensor de la asociación fija de bimatoprost (0,3 mg/ml) y maleato de timolol (5 mg/ml)¹³⁻¹⁶. Sin embargo, el efecto de estos fármacos por separado sobre la hemodinámica retrobulbar es controvertido, posiblemente debido a diferencias y a deficiencias en el diseño de los distintos estudios¹⁷⁻²². En la actualidad no existe ningún estudio que evalúe el efecto de la combinación fija bimatoprost/timolol sobre el FSO. Debido al aumento de la utilización de las asociaciones fijas en el manejo de los

pacientes con glaucoma o HTO, parece razonable investigar la influencia de estos fármacos sobre la circulación ocular. Por tanto, el objetivo de nuestro estudio es evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación fija bimatoprost/timolol sobre los parámetros hemodinámicos de la AO y la ACR tras 12 semanas de tratamiento en pacientes con HTO.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 20 ojos de 20 pacientes diagnosticados de HTO en este estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Los criterios de inclusión fueron edad > 18 años, presión intraocular (PIO) > 21 mmHg, mejor agudeza visual corregida (MAVC) \geq 0,7, exploración clínica del nervio óptico normal y campos visuales normales en al menos dos ocasiones consecutivas con el campímetro Humphrey estándar, prueba 24-2. Los criterios de exclusión incluyeron historia previa de láser o cirugía intraocular, oclusión de vasos retinianos o neuropatía óptica isquémica antigua, PIO > 30 mmHg, retinopatía diabética preproliferativa o proliferativa, miopía > 3 dioptrías, tratamiento sistémico con agentes bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o calcio-antagonistas, embarazo, lactancia e intolerancia o contraindicación al fármaco en estudio o alguno de sus componentes. Si los dos ojos eran candidatos se eligió uno de forma aleatoria. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de participar en el estudio y el protocolo de dicho estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro centro de Madrid.

En la visita basal se realizó una exploración oftalmológica completa que incluía MAVC, perimetría estática automática estandarizada con el campímetro Humphrey (Humphrey Field Analyser 750, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA): prueba 24-2 con estrategia SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*), biomicroscopía del segmento anterior, PIO mediante tonómetro de aplanación de Goldman, estudio del ángulo mediante gonioscopia, exploración del fondo de ojo mediante oftalmoscopia indirecta y EDC de la AO y ACR. Además a todos los pacientes se les registró la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC). Posteriormente, los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos. En uno se instiló una gota cada 24 horas de bimatoprost/timolol (Ganfort®, ALLERGAN) y en el otro una gota cada 24 horas de placebo (cloruro sódico 0,9%), siempre a la misma hora del día. A las 12 semanas de tratamiento se repitió la exploración realizada en la primera visita.

La exploración retrobulbar con EDC se llevó a cabo con el ecógrafo Toshiba Aplio SSA-770A (Toshiba Medical Systems, Zoetermeer, Holanda), utilizando una sonda lineal de 7,5 MHz. Se realizó con el paciente en posición de decúbito supino, con los ojos cerrados y con la cabeza inclinada 30° aproximadamente. A continuación el transductor se aplicó suavemente sobre el párpado superior, previa colocación de gel conductor, evitando aplicar presión sobre el ojo. El examen comienza 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. La AO se encuentra aproximadamente a unos

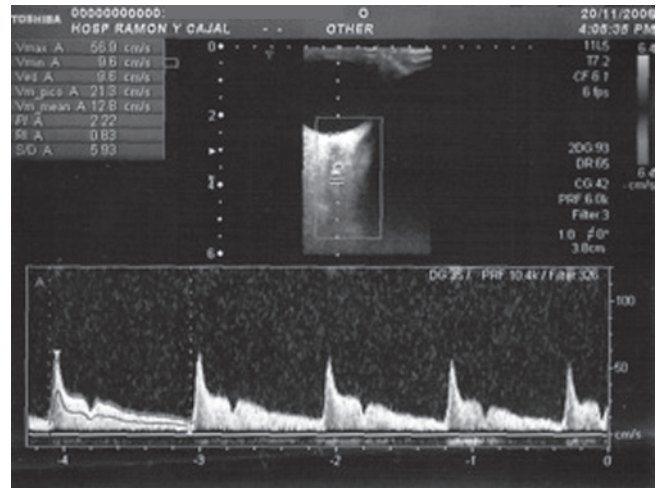


Figura 1 – Registro de la onda velocimétrica de la arteria oftálmica. Se observa un pico sistólico máximo marcado, una incisura dicrota y una declinación suave del flujo diastólico.

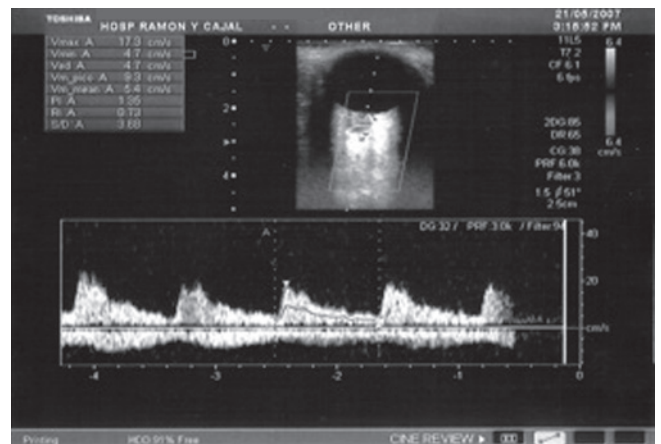


Figura 2 – Registro de la onda velocimétrica de la arteria central de la retina. Muestra un menor ascenso y descenso de la velocidad.

10-15 mm detrás del globo ocular, nasal y ligeramente superior al nervio óptico. La ACR se localiza dentro de la porción retrolaminar del nervio óptico, a 2-3 mm del globo ocular. Dadas las limitaciones para la obtención de una imagen fiable en las ACPC, éstas no fueron incluidas en el estudio. 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 (fig. 1). Sin embargo, la onda velocimétrica de la ACR muestra un menor ascenso y descenso de la velocidad por ser una arteria de menor resistencia (fig. 2). Todas las ondas velocimétricas se obtuvieron tras la corrección del ángulo, de tal manera que éste siempre estuviera comprendido entre los valores de 40° y 60°. Tras el análisis espectral de dichas ondas se obtienen las mediciones de la velocidad sistólica máxima (VSM), la velocidad diastólica final (VDF) y el

Tabla 1 – Características basales de los grupos en tratamiento con bimatoprost/timolol y con placebo [media (DE)].

	Bimatoprost/ timolol	Placebo	p
Número de ojos	10	10	1
Edad (años)	61,4 (11,2)	63,8 (11,7)	0,812
Mujeres	5 (50%)	6 (60%)	0,643
Varones	5 (50%)	4 (40%)	
PAS (mmHg)	137,2 (10,2)	138,5 (9,7)	0,651
PAD (mmHg)	80,7 (6,5)	79,2 (6,3)	0,475
FC (pulsaciones/min)	67,0 (4,51)	65,3 (5,2)	0,778
MAVC (escala decimal)	0,90 (0,094)	0,92 (0,091)	0,866
PIO (mmHg)	23,1 (1,3)	23,7 (1,5)	0,782
VSM AO (mm/s)	42,1 (11,2)	45,3 (8,4)	0,196
VDF AO (mm/s)	10,7 (4,2)	10,1 (3,5)	0,413
IR AO	0,75 (0,06)	0,76 (0,07)	0,824
VSM ACR (mm/s)	17,2 (3,9)	16,8 (4,3)	0,527
VDF ACR (mm/s)	4,2 (1,3)	4,6 (1,7)	0,792
IR ACR	0,73 (0,05)	0,72 (0,03)	0,443

ACR: arteria central de la retina; AO: arteria oftálmica; DE: desviación estándar; FC: frecuencia cardíaca; IR: índice de resistencia; MAVC: mejor agudeza visual corregida; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PIO: presión intraocular; VDF: velocidad diastólica final; VSM: velocidad sistólica máxima.

índice de resistencia de Pourcelot's (IR) según la fórmula: $IR = (VSM - VDF) / VSM$. La exploración la llevó a cabo siempre un mismo examinador.

En el análisis estadístico, las comparaciones de variables cualitativas entre el grupo de pacientes tratados con bimatoprost/timolol y los tratados con placebo se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrado o cuando el valor esperado lo requiriera, mediante la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba de Mann-Whitney. Para valorar el efecto de la aplicación de bimatoprost/timolol sobre las variables a estudio a las 12 semanas de tratamiento se planteó un modelo de regresión lineal múltiple, en el cual el valor obtenido (coeficiente de regresión) representa el efecto medio del tratamiento con bimatoprost/timolol. Para analizar la posible correlación entre la reducción de la PIO y los parámetros

hemodinámicos retrobulbares a las 12 semanas en el grupo de tratamiento se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. La estadística se realizó utilizando el programa SPSS 13.0 para Windows (Chicago, Illinois. EE UU).

Resultados

En la tabla 1 se muestran las características basales de ambos grupos. No hubo diferencias entre ellos.

Se estudió el efecto de 12 semanas de administración tópica con bimatoprost/timolol. La PIO se redujo significativamente en el grupo de tratamiento ($p < 0,0001$), mientras que en el grupo control permaneció sin cambios. El bimatoprost/timolol no produjo ninguna variación en la PAS ni en la PAD, mientras que en la FC se observó un ligero descenso en el grupo de tratamiento, aunque estadísticamente no significativo ($p = 0,10$) (tabla 2).

Los parámetros hemodinámicos retrobulbares obtenidos mediante EDC no sufrieron ningún cambio con el tratamiento con bimatoprost/timolol, salvo la VDF registrada a las 12 semanas en la ACR, que experimentó un incremento ($p = 0,03$) (tabla 3).

En el grupo de tratamiento, se analizó una posible correlación entre el grado de disminución de la PIO y variaciones en los parámetros hemodinámicos de la AO y la ACR. Sólo se pudo evidenciar una débil correlación significativa entre la disminución de la PIO y un aumento en la VDF en la ACR a las 12 semanas de tratamiento (ρ de Spearman = $-0,511$, $p = 0,045$) (fig. 3).

Discusión

La patogenia exacta del glaucoma permanece todavía desconocida. Aunque de forma general se acepta que la PIO es el principal factor de riesgo, el hecho de que una marcada disminución de la PIO no consiga parar la progresión en todos los pacientes con glaucoma nos lleva a pensar que otros factores pueden estar influyendo en la patogénesis del glaucoma. A esto se suma la existencia de glaucomas de tensión normal por un lado, y de pacientes con HTO que nunca desarrollan neuropatía óptica glaucomatosa, por el otro. Dentro de estos otros factores que pueden estar desempeñando un papel en

Tabla 2 – Presión intraocular, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca basal y a las 12 semanas de tratamiento

	Bimatoprost/timolol		Placebo		Coeficiente*	p
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas		
PIO (mmHg)	23,1 (1,3)	15,1 (2,2)	23,7 (1,5)	22,8 (2,1)	-7,7	< 0,0001
PAS (mmHg)	137,2 (10,2)	139 (11,7)	138,5 (9,7)	137,1 (10,4)	2,3	0,54
PAD (mmHg)	80,7 (6,5)	81,3 (7,1)	79,2 (6,3)	80,1 (7,4)	0,7	0,67
FC (pulsaciones/min)	67,0 (4,51)	63,2 (4,9)	65,3 (5,2)	66,2 (4,8)	-3,5	0,10

* Coeficiente de regresión, que representa el efecto medio del tratamiento con bimatoprost/timolol a las 12 semanas.

Media (DE). DE: desviación estándar; FC: frecuencia cardíaca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PIO: presión intraocular.

Tabla 3 – Velocidad sistólica máxima, velocidad diastólica final e índice de resistencia en la arteria oftálmica y la arteria central de la retina basalmente y a las 12 semanas de tratamiento

	Bimatoprost/timolol		Placebo		Coeficiente*	p
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas		
Arteria oftálmica						
VSM (cm/s)	42,1 (11,2)	43,9 (10,7)	45,3 (8,4)	44,1 (9,3)	1,1	0,24
VDF (cm/s)	10,7 (4,2)	10,2 (4,5)	10,1 (3,5)	10,84	-0,8	0,56
IR	0,75 (0,06)	0,76 (0,04)	0,76 (0,07)	0,77 (0,08)	0,01	0,61
Arteria central de la retina						
SM (cm/s)	17,2 (3,9)	18,0 (4,1)	16,8 (4,3)	17,3 (4,1)	0,5	0,14
VDF (cm/s)	4,2 (1,3)	5,3 (1,9)	4,6 (1,7)	4,3 (1,8)	1,0	0,03
IR	0,73 (0,05)	0,71 (0,04)	0,72 (0,03)	0,71 (0,05)	-0,01	0,37

* Coeficiente de regresión, que representa el efecto medio del tratamiento con bimatoprost/timolol a las 12 semanas. Media (DE). DE: desviación estándar; IR: índice de resistencia; VDF: velocidad diastólica final; VSM: velocidad sistólica máxima.

la aparición y desarrollo del glaucoma se encuentran los factores vasculares, de especial interés ya que suponen potenciales dianas terapéuticas². Un gran número de estudios ha podido evidenciar una alteración en la hemodinámica ocular en pacientes con glaucoma, al encontrar una disminución de las velocidades del flujo sanguíneo y un aumento del IR en los vasos retrobulbares^{3,4}. Estos cambios son mayores en glaucomas avanzados y en aquellos en los que se demuestra una progresión campimétrica^{5,6}. Algunos estudios recientes parecen indicar que estas mismas alteraciones hemodinámicas pueden estar ya produciéndose en pacientes con HTO^{7,8}.

Por tanto, es importante que ningún fármaco utilizado en el tratamiento del glaucoma afecte negativamente al flujo sanguíneo ocular. Por el contrario, sería beneficioso una mejora en la hemodinámica ocular²³, o al menos un efecto neutro sobre la misma. Varios métodos han sido utilizados para establecer el efecto de los fármacos antiglaucomatosos en el flujo sanguíneo ocular. La EDC es uno de los métodos propuestos para medir la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos retrobulbares, y es aceptada en general como una técnica reproducible⁹⁻¹².

La asociación fija de bimatoprost (0,3 mg/ml) y maleato de timolol (5 mg/ml) se utiliza ampliamente en la actualidad para reducir la PIO en los pacientes con glaucoma¹³⁻¹⁶. El efecto de estos fármacos por separado sobre la hemodinámica retrobulbar es controvertido. El timolol es un bloqueador beta no selectivo que puede tener un potencial efecto vasoconstrictor sobre los lechos vasculares oculares. Sin embargo, en estudios animales²⁴ y ensayos clínicos^{17,19,25} no se ha podido encontrar de forma consistente un efecto pernicioso del maleato de timolol en el flujo sanguíneo ocular. Al contrario, se ha podido observar incluso mejoría de la hemodinámica retrobulbar tras la instilación de este fármaco²⁶. El bimatoprost es una prostamida estructural y farmacológicamente similar a la prostaglandina (PG) F_{2α}. La PGF_{2α} puede tener diferentes acciones sobre los vasos sanguíneos dependiendo de la concentración del fármaco, las características del lecho vascular, el tamaño del vaso y la especie animal^{27,28}. Según distintos estudios, el bimatoprost puede aumentar, disminuir o no cambiar el flujo sanguíneo ocular^{20-22,29}. Actualmente no existe ningún estudio que

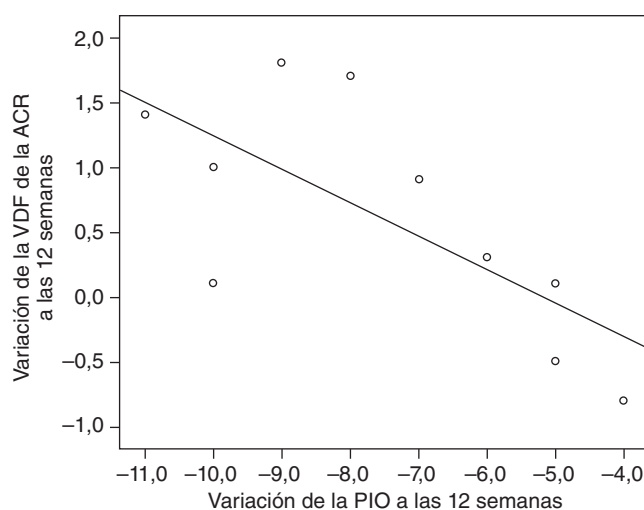


Figura 3 – Representación gráfica de la correlación entre los cambios de presión intraocular (PIO) y la velocidad diastólica final (VDF) en la arteria central de la retina (ACR) en el grupo tratado con bimatoprost/timolol a las 12 semanas. Se observa una débil correlación negativa ($r = -0,511$, $p = 0,045$).

evalúe el efecto de la asociación de bimatoprost y timolol sobre el flujo sanguíneo ocular.

En este estudio se investigó el efecto del tratamiento durante 12 semanas con la combinación fija bimatoprost/timolol sobre la PIO, la PAS, la PAD y la FC. Se pudo observar un claro efecto hipotensor del fármaco y una ausencia de acción sobre la PAS, la PAD y la FC, aunque con una tendencia descendente no significativa en esta última. También se analizó el flujo sanguíneo ocular en la AO y en la ACR mediante EDC. El único cambio significativo que se pudo observar con el tratamiento con bimatoprost/timolol fue un incremento de la VDF en la ACR a las 12 semanas. Este resultado no coincide con el único estudio que valora la hemodinámica retrobulbar tras el tratamiento con una asociación fija de análogo de prostaglandina/timolol. En este estudio, la combinación lata-

noprost/timolol produjo una disminución de la VDF y un aumento del IR en las ACPC³⁰. No obstante, las mediciones obtenidas mediante EDC de las ACPC presentan limitaciones. Éstas hacen referencia, fundamentalmente, a los errores derivados de la obtención de un ángulo de insonación inadecuado, ya que se trata de vasos de pequeño calibre y trayecto muy corto, lo que dificulta su buena visualización. Para obtener una medida de velocidad del flujo fiable es necesario conocer el ángulo de insonación.

Es cuestionable si un cambio en las velocidades del flujo sanguíneo se debe al efecto directo del fármaco o, de forma secundaria, al descenso de la PIO. La relación entre las velocidades del flujo en los vasos retrobulbares y la PIO ha sido motivo de estudio. En la ACR se ha podido observar que las velocidades del flujo son dependientes de la PIO y la presión de perfusión, al contrario que en la AO, en la que las velocidades del flujo fueron independientes de la PIO³¹. Así, 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 mantenga estable³². En nuestro estudio, pudimos observar un incremento significativo de la VDF en la ACR tras 12 semanas de tratamiento con bimatoprost/timolol. Este aumento puede estar en relación con la disminución de la PIO observada en los pacientes tratados. De hecho, existe una correlación significativa entre el descenso de la PIO y el aumento de la VDF en la ACR en el grupo de pacientes tratados a las 12 semanas ($r = -0,511$, $p = 0,045$). Además, el parámetro hemodinámico que más se afecta por los cambios de PIO es la VDF³¹, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Una posible limitación de nuestro estudio es que se realiza en pacientes hipertensos oculares. Esto puede afectar a la extrapolación de resultados a los pacientes con glaucoma, ya que se ha podido observar que el flujo sanguíneo retrobulbar de pacientes con HTO y glaucoma puede responder de forma diferente a fármacos antiglaucomatosos²⁶. El bajo número de pacientes incluidos también puede ser considerado una limitación, por lo que son necesarios futuros estudios con un mayor número de pacientes.

En conclusión, nuestro estudio muestra que la administración tópica de la asociación fija bimatoprost/timolol durante 12 semanas reduce la PIO de forma significativa en pacientes hipertensos oculares, sin causar cambios hemodinámicos retrobulbares significativos, excepto un incremento de la VDF en la ACR en probable relación con una importante y paralela disminución de la PIO.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún interés comercial en ninguno de los productos ni equipamientos mencionados en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, et al. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound*. 2003;315:258-73.
- Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;214:359-93.
- Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpfig D. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:320-7.
- Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma*. 1996;5:308-10.
- Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;1243:287-95.
- Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2003;1355:664-9.
- Akarsu C, Bilgili MY. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;2422:125-9.
- 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;218:1071-7.
- Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med*. 1995;142:91-6.
- Quaranta L, Harris A, Donato F, Cassamali M, Semeraro F, Nascimbeni G, et al. Color Doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement. *Ophthalmology*. 1997;1044:653-8.
- Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye*. 2004;18:400-5.
- Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Test/retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma*. 1995;4:281-6.
- Martínez A, Sánchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2007;235:1025-32.
- Martínez A, Sánchez M. Efficacy and safety of bimatoprost/timolol fixed combination in the treatment of glaucoma or ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;91:137-43.
- Hommer A, Wickstrøm J, Friis MM, Steeds C, Thygesen J, Ferreras A, et al. A cost-effectiveness analysis of fixed-combination therapies in patients with open-angle glaucoma: an European perspective. *Curr Med Res Opin*. 2008;244:1057-63.
- Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, Batoosingh AL, Chou C, Bossowska I, Ganfort Investigators Group II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2008;173:211-6.
- Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, Katz LJ. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;1202:168-75.

18. 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;156:479-87.
19. Altan-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;111:37-46.
20. 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;242(10):814-8.
21. Koz OG, Ozsoy A, Yarangumeli A, Kose K, Kural G. Comparison of the effects of travoprost, latanoprost and bimatoprost on ocular circulation: a 6-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:838-43.
22. Alagoz G, Gürel 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.
23. 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;107:430-4.
24. Millar JC, Wilson WS, Carr RD, Humphries RG. Drug effects on intraocular pressure and vascular flow in the bovine perfused eye using radiolabelled microspheres. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1995;111:11-23.
25. Steigerwalt RD Jr, Laurora G, Belcaro GV, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Ocular and retrobulbar blood flow in ocular hypertensives treated with topical timolol, betaxolol and carteolol. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2001;176:537-44.
26. 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;795:455-61.
27. Ohkubo H, Chiba S. Vascular reactivities of simian ophthalmic and ciliary arteries. *Curr Eye Res.* 1987;610:1197-203.
28. Kimura T, Yoshida Y, Toda N. Mechanisms of relaxation induced by prostaglandins in isolated canine uterine arteries. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;1675:1409-16.
29. Allemann R, Flammer J, Haefliger IO. Vasoactive properties of bimatoprost in isolated porcine ciliary arteries. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2003;2203:161-4.
30. Martínez A, Sánchez M. Retrobulbar haemodynamic effects of the latanoprost/timolol and the dorzolamide/timolol fixed combinations in newly diagnosed glaucoma patients. *Int J Clin Pract.* 200;615:815-25.
31. Harris A, Joos K, Kay M, Evans D, Shetty R, Sponsel WE, et al. Acute IOP elevation with scleral suction: effects on retrobulbar haemodynamics. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(12):1055-9.
32. Drance SM, Crichton A, Mills RP. Comparison of the effect of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% on the calculated ocular perfusion pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;1255:585-92.