



## Comparison of the Effects of Latanoprostene Bunod and Timolol on Retinal Blood Vessel Density: A Randomized Clinical Trial

NEVIN W. EL-NIMRI, SASAN MOGHIMI, RAFAELLAC. PENTEADO, ELHAM GHAHARI, DIYA YANG, NICOLE BRYE, JAMES PROUDFOOT, JIUNL. DO, ANDREW CAMP, MATTHEW SALCEDO, VERONICA RUBIO, AND ROBERTN. WEINREB



### COMENTARIOS

La administración de los antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, entre ellos el maleato de timolol, se emplean en el tratamiento del glaucoma para la disminución de la presión intraocular (PIO) ya que disminuyen la producción del humor acuoso. Los análogos de las prostaglandinas, incluido el latanoprost, lo hacen aumentando la salida de humor acuoso a través de la vía uveoescleral y posiblemente de la malla trabecular. El latanoprostene bunod (LBN) es un análogo de las prostaglandinas similar al latanoprost que también tiene una fracción de óxido nítrico (NO). Tanto el latanoprost como el NO reducen la PIO, además, el NO activa una cascada de señalización que produce una relajación de las células del músculo liso y contribuye al tono vascular retinal. Cada vez existe más evidencia de que las anomalías en la vasculatura retiniana y el flujo sanguíneo están involucrados en la patogenia del glaucoma, existiendo un considerable interés en comprender los efectos hemodinámicos que podrían influir en la progresión de la enfermedad. Estudios previos han investigado el efecto de los hipotensores tópicos sobre la microcirculación y han observado una mejora en la perfusión del disco óptico y la retina en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA).

En este estudio se compara el efecto de la solución de LBN tópica al 0,024% (1 vez al día) y maleolato de timolol al 0,5% (2 veces al día) sobre la densidad de los vasos retinianos (VD) peripapilar y macular.

Se trata de un estudio cruzado, aleatorizado, de un solo centro, con tratamiento enmascarado por el investigador. Cincuenta sujetos, de los cuales 14 con GAA, 26 con hipertensión ocular (HTO) y 10 sanos. Aleatorizados en proporción de 1:1 durante 4 semanas separados por un período de lavado de 2 semanas. Se examinan en 6 visitas en el plazo de 12 semanas. Durante el estudio realizan

tomografía de coherencia óptica, angio-OCT (OCT-A) y campo visual, en el ojo del estudio al inicio, antes y después de cada tratamiento. Las imágenes de OCT-A se realizan con el sistema Avanti Angiovue, adquiriendo exploraciones de alta densidad (HD) ONH de 4,5x4,5 mm y mácula de 6x6 mm. Debido a la importancia de la capa del plexo capilar superficial en el diagnóstico y la progresión del glaucoma y su mejor precisión frente a la capa del plexo capilar profundo, las mediciones de VD solo se evaluaron en la capa del plexo capilar superficial.

Al analizar los resultados obtenidos, se aprecia como las diferencias de la PIO después del timolol y de LBN fueron -5,3 mmHg y -7,2 mmHg respectivamente aunque no fue estadísticamente significativo.

La administración de LBN aumentó significativamente la VD macular (0,76% [0,20%-1,33%],  $P=0,009$ ) con una tendencia al aumento peripapilar de la VD en pacientes con GAA e HTO. Por el contrario, después de timolol, no hubo diferencia en la VD macular, y una disminución en peripapilar. Sólo se observó VD en el sector inferior nasal (-0,56% [-1,08% a -0,03%],  $P=0,04$ ) en pacientes con GAA e HTO. Sin cambios en peripapilar o VD macular en los sujetos sanos.

El área y el perímetro de la zona avascular foveal no se alteraron después de usar timolol o LBN ( $P>0,05$  para todos). Diferencias en las mediciones del espesor del complejo de células ganglionares maculares (CCG) después del timolol (0,26  $\mu\text{m}$  [0,05-0,46  $\mu\text{m}$ ],  $P=0,01$ ) y después de LBN (0,19  $\mu\text{m}$  [0,00-0,39  $\mu\text{m}$ ],  $P=0,047$ ) fueron significativas, sin embargo entre ellos no fue significativo.

Por lo tanto, la administración tópica de LBN mejoró la VD macular en pacientes con GAA o HTO, pero no en sujetos sanos. Por el contrario, la administración de timolol no asoció cambios sobre la VD. Y a pesar de la tendencia a la disminución de la VD, no se detectó ningún efecto significativo sobre la VD peripapilar o macular después de 1 mes de uso de timolol en este estudio.

LBN tuvo una influencia más fuerte en la VD macular promedio cuando se aleatorizó para usarse como primer fármaco en comparación con su efecto disminuido como segundo fármaco, lo que sugiere la posibilidad de que los efectos del timolol duren más que LBN, y esto puede haber llevado a conclusiones erróneas acerca de la eficacia y la tasa de respuesta a LBN. Todo esto puede indicar un mecanismo independiente de la PIO mediante el cual la LBN modula el riesgo de progresión del glaucoma mediante la mejora de la microcirculación ocular.

**Am J Ophthalmol 2022;241: 120-129. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.04.022>**

**Comentario realizado por la Dra. Teresa Laborda. Hospital La Arruzafa. Córdoba.**

## ABSTRACT

**Purpose:** To compare the differences in retinal vessel density (VD) between topical administration of latanoprostene bunod (LBN) ophthalmic solution 0.024% and timolol maleate 0.5% in patients with open-angle glaucoma (OAG) or ocular hypertension (OHT) and normal subjects.

**Design:** Randomized, single center, crossover clinical trial.

**Methods:** Eligible subjects were examined during 6 study visits over 12 weeks. All subjects were randomized in a 1:1 ratio to LBN dosed once daily or timolol dosed twice daily in both eyes (OU) for a duration of 4 weeks each, separated by a 2-week washout period. A comprehensive eye examination OU was performed at each visit. Testing was performed with optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography (optic nerve and macula), as well as visual field examination, on the study eye at baseline and before and after each treatment.

**Results:** One eye from each of 50 patients was enrolled (10 healthy patients, 26 patients with OHT, and 14 patients with OAG). After administration of LBN there was significantly increased macular VD (0.76% [0.20%-1.33%],  $P = 0.009$ ) and a trend in increasing peripapillary VD in patients with OAG and patients with OHT. In contrast, after administration of timolol, there were no differences in macular VD, and a decrease in peripapillary VD only was observed in the nasal inferior sector (-0.56% [-1.08% to -0.03%],  $P = .04$ ) in patients with OAG and patients with OHT. No change in peripapillary or macular VD was observed in the normal subjects ( $P > .05$  for all).

**Conclusions:** Topical administration of LBN enhanced macular VD in patients with OAG or patients with OHT. In contrast, timolol administration did not have any effect on VD.