

Estudio clínico prospectivo de eficacia del latanoprosteno bunod 0,024%

Virginia Zanutigh, Leila Galetto, Florencia Valvecchia, Celina Logioco

Centro de Ojos Quilmes, Quilmes, Buenos Aires. Argentina.

Recibido: 3 de junio de 2023.

Aprobado: 2 de agosto de 2023.

Autor corresponsal

Dra. Virginia Zanutigh

Humberto Primo 298

(1878) Quilmes, prov. de Buenos Aires.

Argentina

+54 11 5277-9745

virginiazanutigh@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2023; 16(3): e233-e240.

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia hipotensora y la percepción de los pacientes tratados con latanoprosteno bunod al 0,024%.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio clínico unicéntrico de una serie de casos con pacientes que estaban en tratamiento previo con latanoprost 0,005, quienes luego de un período de lavado comenzaron a usar latanoprosteno bunod. Se evaluó la presión intraocular antes del cambio de tratamiento y a los 3 meses, y la opinión de los pacientes explorada mediante preguntas relacionadas con las diferencias percibidas entre ambos tratamientos. También se midieron la agudeza visual mejor corregida y el aspecto biomicroscópico de la superficie ocular evaluado mediante tinción con fluoresceína (escala Oxford).

Resultados: Un total de 36 pacientes (72 ojos) realizó el estudio. La PIO fue de $13,4 \pm 2,1$ (9-18) al comienzo y a los 3 meses, de $13,1 \pm 1,7$ (9-16), diferencia que no fue estadísticamente significativa ($p=0,63$). El puntaje obtenido con la escala Oxford fue de $0,6 \pm 0,7$ (0-3) al inicio, de $0,5 \pm 0,8$ (0-2) al mes y disminuyó a $0,2 \pm 0,8$ (0-2) a los 3 meses con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$). Preferencia de los pacientes que antes estaban con latanoprost y que utilizaron posteriormente latanoprosteno bunod: 41,7%; latanoprost: 22,2%; indistinto: 36,1%.

Conclusión: El tratamiento con latanoprosteno bunod resultó al menos igual de eficaz que el latanoprost pero mejoró la superficie ocular. Esta podría ser una razón por la cual casi el doble de pacientes prefirieron el primer medicamento luego de tres meses de tratamiento.

Palabras clave: latanoprosteno bunod, Vyzulta, latanoprost, superficie ocular, glaucoma.

Prospective clinical efficacy study of latanoprostene bunod 0.024%

Abstract

Objective: To evaluate the hypotensive efficacy and perception of patients treated with latanoprostene bunod 0.024%.

Methods: A single-center clinical study of a case series was performed, including patients who were on previous treatment with latanoprost 0.005, who after a washout period were started on latanoprostene bunod. Intraocular pressure, before the change of treatment and at 3 months, and patients' opinion, explored through questions related to the perceived differences between both treatments, were evaluated. Best corrected visual acuity and the biomicroscopic aspect of the ocular surface assessed by fluorescein staining (Oxford scale) were also measured.

Results: A total of 36 patients (72 eyes) performed the study. IOP was 13.4 ± 2.1 (9-18) at baseline and at 3 months 13.1 ± 1.7 (9-16), a difference that was not statistically significant ($p=0.63$). The score obtained with the Oxford scale was 0.6 ± 0.7 (0-3) at baseline, 0.5 ± 0.8 (0-2) at 1 month and at 3 months decreased to 0.2 ± 0.8 (0-2), with a statistically significant difference ($p=0.01$). Preference of patients who were previously with latanoprost and subsequently used latanoprostene bunod: 41.7%; latanoprost 22.2%; indistinct: 36.1%.

Conclusion: Latanoprostene bunod treatment was at least as effective as latanoprost, but resulted in improved the ocular surface. This could be one reason why almost twice as many patients preferred latanoprostene bunod after three months of treatment.

Keywords: latanoprostene bunod, Vyzulta, latanoprost, ocular surface, glaucoma.

Estudo clínico prospectivo de eficácia de latanoprostene bunod 0,024%

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia hipotensora e a percepção de pacientes tratados com latanoprostene bunod 0,024%.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo clínico unicêntrico de uma série de casos com pacientes previamente tratados com latanoprost 0,005, que após período de lavagem passaram a usar latanoprostene bunod. A pressão intraocular foi avaliada antes da mudança de tratamento e aos 3 meses, e a opinião dos pacientes foi explorada por meio de perguntas relacionadas às diferenças percebidas entre os dois tratamentos. A acuidade visual com melhor correção e a aparência biomicroscópica da superfície ocular avaliada pela coloração com fluoresceína (escala de Oxford) também foram medidas.

Resultados: Um total de 36 pacientes (72 olhos) realizou o estudo. A PIO foi de $13,4 \pm 2,1$ (9-18) no início e aos 3 meses, $13,1 \pm 1,7$ (9-16), diferença estatisticamente não significativa ($p=0,63$). A pontuação obtida com a escala de Oxford foi de $0,6 \pm 0,7$ (0-3) no início, $0,5 \pm 0,8$ (0-2) em um mês e diminuiu para $0,2 \pm 0,8$ (0-2) em 3 meses com diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$). Preferência de pacientes que estavam em uso prévio de latanoprost e que posteriormente usaram latanoprostene bunod: 41,7%; latanoprost: 22,2%; indistintos: 36,1%.

Conclusão: O tratamento com latanoprostene bunod foi pelo menos tão eficaz quanto o latanoprost, mas melhorou a superfície ocular. Essa pode ser uma das razões pelas quais quase o dobro de pacientes preferiu a primeira droga após três meses de tratamento.

Palavras-chave: latanoprostene bunod, Vyzulta, latanoprost, superfície ocular, glaucoma.

Introducción

El latanoprosteno bunod 0,024% (LBN) es un fármaco que ha sido presentado y aprobado para el tratamiento del glaucoma en 2017 (Vyzulta, Bausch & Lomb Argentina, Buenos Aires) que se coloca una vez por día y que ha demostrado su eficacia hipotensora¹⁻⁶. Ésta se logra de manera diferencial debido a que en su fórmula genera, además del efecto hipotensor de los análogos de prostaglandinas, un resultado extra por su calidad de "donante de óxido nítrico"¹⁻². Los diferen-

tes estudios ya publicados consideraron dentro de sus efectos adversos la potencial ocurrencia de hiperemia conjuntival, la irritación y el dolor ocular, como sucede en general en otros análogos de prostaglandinas⁵⁻⁶.

La *compliance* de un tratamiento en glaucoma es algo importante y hay suficiente evidencia de que el tratamiento crónico con hipotensores oculares se asocia a un aumento de síntomas como ardor, sensación de cuerpo extraño, además de que en muchos casos se produce una irritación conjuntival expresada mediante hiperemia⁷⁻⁸. Esto es algo que habitualmente evalúan y manejan los servicios de superficie ocular en conjunto con el especialista en glaucoma⁹. Para evaluar síntomas y opinión del paciente existen herramientas conocidas por su sigla en inglés como PROM (*patient reported outcomes*), mediante las cuales se pretende indagar respecto de la percepción de una persona (aspecto subjetivo) y obtener un resultado que pueda ser lo más objetivo posible, algo que pocos PROM pueden lograr por lo complejo que resulta transformar una opinión en un dato objetivo¹⁰⁻¹².

Hasta la actualidad no hemos encontrado estudios que exploren específicamente la percepción del paciente tratado con latanoprosteno bunod, por lo que este trabajo propone evaluar —además de la presión intraocular— la opinión de los pacientes al finalizar el estudio, explorada mediante un cuestionario breve de cuatro preguntas relacionadas con las diferencias percibidas entre un tratamiento previo y su experiencia con latanoprosteno bunod.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio clínico unicéntrico, no randomizado, no enmascarado, de una serie comparativa de casos de pacientes que utilizaban monoterapia hipotensora con latanoprost 0,005% que luego cambiaron de tratamiento a latanoprosteno bunod 0,024% en el Centro de Ojos Quilmes (Buenos Aires, Argentina) entre septiembre de 2021 y marzo de 2022. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de docencia e investigación del Centro de Ojos Quilmes

y los investigadores trabajaron siguiendo los enunciados de la declaración de Helsinki. Cada paciente participante fue previamente informado y expresó su aceptación mediante un consentimiento.

Se reclutaron potenciales casos tras revisar la base de datos electrónica del Centro de Ojos Quilmes de mayores de 21 años de edad que ya estaban en tratamiento por glaucoma crónico de ángulo abierto, utilizando monoterapia con latanoprost 0,005% de cualquier marca aprobada en la Argentina, con un tiempo de tratamiento previo de entre 6 y 12 meses y que no tuvieran problemas de intolerancia conocida a ese tratamiento. Se excluyeron pacientes usuarios de lentes de contacto y quienes no cumplieron con las visitas con un tiempo de tolerancia de ± 2 días para los tiempos de seguimiento de los controles programados. También se excluyeron los pacientes que requirieron alguna cirugía o tratamiento ocular tópico diferente durante el período de estudio o aquellos que lo requirieron dentro de los 6 meses inmediatos al comienzo del estudio, a excepción de lubricantes oculares. No fue motivo de exclusión el uso previo de lubricantes o la prescripción de estos durante el estudio. Sin embargo, ese fue un dato más a evaluar.

Durante el reclutamiento los pacientes fueron citados e informados del estudio y se comprobaron criterios de elección. Esta fase se desarrolló hasta completar la inclusión de un mínimo de 35 pacientes que aceptaron y firmaron el consentimiento informado. Tras incluir al paciente, se registraron: la edad, el género, el nombre comercial del latanoprost utilizado (y el tiempo de uso previo), la historia de tratamiento con lubricantes u otra terapia para ojo seco. En esta visita de base se procedió a realizar las siguientes exploraciones: agudeza visual mejor corregida de lejos (AVMC), medición de la presión intraocular (PIO) medida mediante tonometría de Goldmann. Antes de tomar la PIO también se evaluó la superficie ocular para detectar epitelopatías, para lo cual se realizó tinción con fluoresceína y se aplicó una puntuación de 0 a 5, acorde con parámetros establecidos en la escala de Oxford¹³. Las mismas pruebas se volvieron

a realizar uno y tres meses luego de haber iniciado el tratamiento con latanoprosteno bunod, que ocurrió tras haberle indicado al paciente suspender el anterior tratamiento utilizado y realizar un periodo de lavado de 1 semana. La colocación de latanoprosteno bunod se indicó una vez al día por la mañana (de la misma forma en la que se colocaban sus gotas anteriormente). A cada paciente se le entregó un frasco nuevo por mes y se le solicitó devolverlo a su médico al finalizarlo, realizando asimismo un registro de distribución del producto.

Para evaluar la opinión de los pacientes en relación con el tratamiento previo y el latanoprosteno bunod se preguntó al inicio y luego al final aspectos relacionados con síntomas, que fueron los siguientes:

¿Tiene habitualmente alguno de los siguientes síntomas que le generen molestias que usted considere importantes? (si/no): a) picazón, b) sensación de cuerpo extraño, c) ardor y d) visión borrosa.

Al finalizar el estudio, se solicitó a los participantes que respondan las siguientes preguntas:

¿Ha notado alguna diferencia entre este tratamiento y el anterior? (si/no).

Si ha notado diferencia, ¿con cuál tratamiento ha tenido más molestias? a) con el tratamiento anterior, b) con el nuevo tratamiento, c) no había notado diferencias. Finalmente, ¿cuál de los dos tratamientos prefiere? a) latanoprost, b) latanoprosteno bunod, c) me da igual.

Para analizar los resultados, los valores de las variables paramétricas se expresaron como “media, desvío estándar (SD) y rango”. La normalidad de los datos se evaluó usando el test de Kolmogorov-Smirnov y para comparar diferencias entre las medias a los diferentes tiempos del estudio se realizó un test del análisis de la varianza (ANOVA) de una sola vía para evaluar todos los parámetros, considerando a “ $p < 0,05$ ” como un valor estadísticamente significativo. Para evaluar las respuestas del cuestionario se realizó una descripción de los porcentajes.

El programa utilizado fue el XLMiner Analysis ToolPak software (Frontline Systems Inc.) y los datos fueron registrados y almacenados bajo la

propiedad del “Centro de Ojos Quilmes”, los que están disponibles ante su requerimiento.

Resultados

Participó en el estudio un total de 36 pacientes (72 ojos), donde 21 eran mujeres (58,3%) y 15 hombres (41,7%), con una edad media $65,6 \pm 10,9$ años (37-86). En relación con el tratamiento previamente utilizado de latanoprost 0,005%, las diferentes marcas comerciales se caracterizaron por tener un conservante denominado cloruro de benzalconio (BAK) en una concentración de 20 mg. En el momento del estudio ninguno de los pacientes incluidos estaba utilizando productos monodosis o libres de conservantes. En la visita inicial, antes de realizar el cambio de tratamiento, 5 pacientes manifestaron utilizar lágrimas artificiales de forma esporádica ante molestias. En las visitas posteriores los pacientes comentaron que las siguieron usando de la misma forma, sin cambios. El resto de los pacientes sólo utilizó a nivel tópico ocular el latanoprosteno bunod durante todo el estudio sin haberle agregado lubricantes. Ninguno de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento por molestias.

En relación con la PIO, fue de $13,4 \pm 2,1$ (9-18) al inicio; de $13,2 \pm 2,0$ (10-17) al mes y al terminar el estudio; de $13,1 \pm 1,7$ (9-16) a los tres meses, siendo la diferencia estadísticamente no significativa ($p=0,63$). La AVMC a los mismos tiempos de evaluación fue de $0,1 \pm 0,47$ LogMAR (0,05-1), $0,1 \pm 0,45$ LogMAR (0-1,4) y $0,1 \pm 0,44$ LogMAR (0-1,4) sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,98$).

En relación con el puntaje obtenido en la tinción con Oxford de la superficie ocular, antes del cambio de tratamiento fue de $0,6 \pm 0,7$ (0-3), al mes fue de $0,5 \pm 0,8$ (0-2) y a los 3 meses disminuyó a $0,2 \pm 0,8$ (0-2), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$).

En relación con los síntomas, en la figura 1 se observa la cantidad de pacientes que refirió picazón, sensación de cuerpo extraño, ardor y visión borrosa con el latanoprost y con el latanoprosteno bunod.

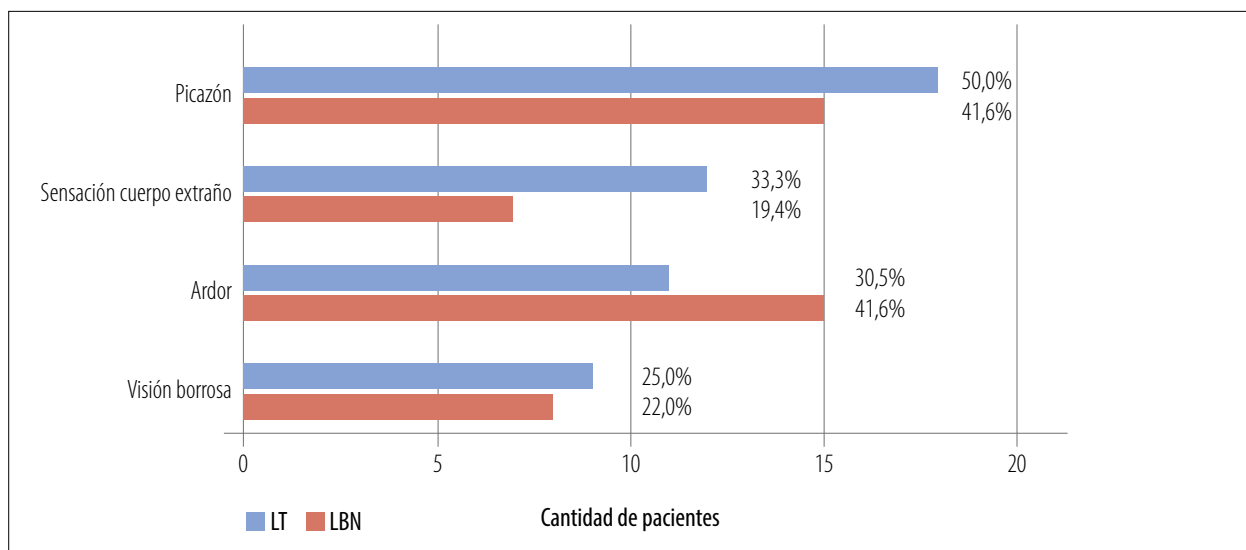


Figura 1. Síntomas expresados por pacientes en relación con el tratamiento con latanoprost 0,005% y luego con latanoprosteno bunod 0,024%.

Al finalizar el estudio, 15 pacientes (41,6%) expresaron que no notaron diferencias entre los tratamientos. De los 21 pacientes restantes que sí notaron diferencias, 11 (52,4%) refirieron más molestias con el tratamiento anterior y 10 con el tratamiento nuevo (47,6%). En la figura 2 se observa la opinión de los pacientes en relación a cuál fue el tratamiento preferido.

Discusión

En este estudio se evaluó la eficacia hipotensora del latanoprosteno bunod en pacientes que previamente estaban en tratamiento con latanoprost, comprobando que ambos tratamientos controlaron la PIO sin tener diferencias estadísticamente significativas. Pero además se evaluó la opinión de los pacientes en relación con su percepción con cada tratamiento, donde finalmente un mayor porcentaje prefirió el latanoprosteno bunod. Pero hay varios aspectos interesantes a discutir para poder interpretar los resultados del presente estudio y algunos aspectos del diseño de estudio, y los parámetros evaluados.

En primer lugar, tratándose de un producto hipotensor ocular y siendo el único análogo de prostaglandinas que hasta el momento se encuentra en el mercado argentino con un efecto

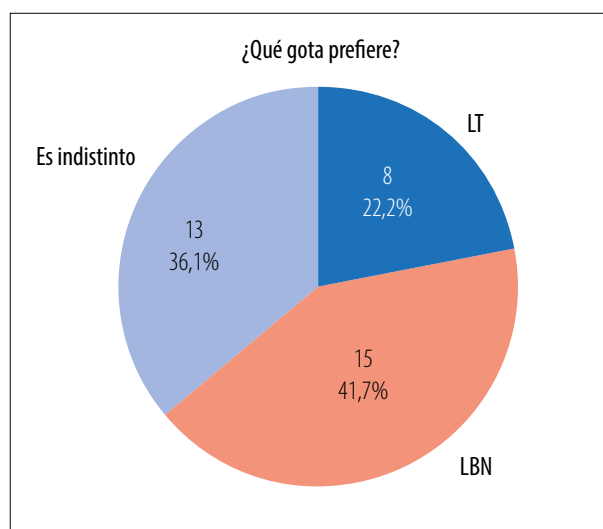


Figura 2. Preferencia de los pacientes que antes estaban en tratamiento con latanoprost 0,005% y que utilizaron posteriormente latanoprosteno bunod 0,024% durante 3 meses.

donante de óxido nítrico¹⁻², debemos destacar que se ha comprobado su eficacia hipotensora, pero que en nuestro estudio no ha sido estadísticamente superior a latanoprost. En 2015, Weinreb y colaboradores publicaron los resultados de un estudio donde, al comparar los mismos fármacos que nosotros, ellos sí encontraron una diferencia estadísticamente significativa a los 28 días para el

grupo de pacientes tratados con latanoprosteno bunod; era un estudio de corto seguimiento pero multicéntrico, randomizado y controlado¹⁴. En otro estudio realizado en China, también encontraron una diferencia estadística a favor del latanoprosteno bunod comparándolo con el latanoprost, pero se trató de pacientes nuevos que no tenían tratamiento previo y, si bien todos disminuyeron la presión, el latanoprosteno bunod fue el que logró el mayor descenso¹⁵. En el mismo estudio compararon síntomas de los pacientes y encontraron que estos fueron menos frecuentes en los pacientes con latanoprosteno bunod, pero sin una diferencia estadística en relación con latanoprost.

No obstante, no hemos encontrado en la literatura estudios que comparan latanoprosteno bunod y latanoprost con un diseño de cambio de tratamiento (*switch*) en una misma población (un sólo grupo), por lo cual las conclusiones obtenidas en los estudios que en cuyo diseño utilizaron estos dos grupos terapéuticos no son realmente comparables con el presente estudio. En nuestro caso, utilizamos un sólo grupo de pacientes y este diseño de estudio fue motivado privilegiando la intención de conocer la opinión de un mismo paciente ante su experiencia con los dos tratamientos. Este es uno de los rasgos originales del trabajo realizado. Por lo cual, en relación con el efecto hipotensor y con el hecho de no haber encontrado diferencias entre los productos, sería interesante en el futuro poder comparar nuestros resultados con otros grupos que reproduzcan nuestro diseño de estudio.

En relación con la bibliografía publicada del latanoprosteno bunod, no hemos encontrado estudios que destaquen la evaluación directa de la opinión del paciente. Este es un aspecto que a pesar de los avances en los PROM sigue siendo complejo de realizar. De hecho —específicamente en glaucoma—, es muy interesante lo presentado en la revisión sistemática de Vandebroek y colaboradores, quienes cuestionan la real utilidad de los PROM como un parámetro concreto para ser utilizado en ensayos clínicos¹¹. Por otro lado, Fenwick y colaboradores revalorizan la importancia de utilizar los PROM específicamente en pacientes con glaucoma, subrayando la relevan-

cia de atender los síntomas en el contexto de la vida del paciente, más allá de privilegiar los datos objetivos principales, como la PIO¹⁶.

Nuestro estudio realizó un breve cuestionario con preguntas sobre síntomas de superficie ocular antes y después del uso de estas drogas, y al final se indagó directamente la preferencia de uno u otro tratamiento. Respecto de los síntomas, el ardor fue reportado en mayor porcentaje en los pacientes tratados con latanoprosteno bunod, pero la picazón, la sensación de cuerpo extraño y la visión borrosa se presentaron en mayor porcentaje en los pacientes medicados con latanoprost. Hay un dato interesante para agregar que se refiere a la tinción con fluoresceína y el puntaje obtenido en la escala de Oxford, donde se observó que este último disminuyó con una diferencia estadísticamente significativa a los tres meses de estar utilizando latanoprosteno bunod. Esta escala estima el grado de afectación de la superficie ocular (de menor a mayor gravedad) considerando la puntuación obtenida entre la tinción observada en la córnea y también en la conjuntiva bulbar nasal y temporal. En nuestra serie, el grado de afectación en relación con esta escala fue bajo en todo momento, aunque los datos expresan que hubo una mejoría significativa con latanoprosteno bunod, donde la afectación del epitelio de la superficie ocular disminuyó. Este dato se puede intentar correlacionar con los síntomas expresados en las respuestas de los pacientes que previamente se describieron, aunque el ardor fue el único que se presentó en mayor cantidad de pacientes con latanoprosteno bunod. A su vez, casi el doble de pacientes (41,7%) expresó su preferencia por éste frente a los que prefirieron al latanoprost (22,2%). Esta última información sí podría relacionarse con que los pacientes, luego de cambiar a latanoprosteno bunod, tuvieron menos epitelopatías de superficie ocular (interpretando lo obtenido en la escala de Oxford) y que de los 4 síntomas indagados sólo uno fue mayor con latanoprosteno bunod al finalizar el estudio.

Está claro que la evaluación y la interpretación de los síntomas de los problemas relacionados con la superficie ocular son complejas y que existe una potencial asociación entre la afectación

estructural y sus manifestaciones. Algo que además se pone de manifiesto en que muchos problemas de superficie ocular pueden ser expresiones psicossomáticas¹⁸⁻¹⁹, pero que si bien también podría suceder en los pacientes con glaucoma, no está tan estudiado^{20,22}. Es importante aclarar que en nuestro estudio todos los hipotensores utilizados por los pacientes tenían conservantes con BAK 20 mg, incluso el latanoprosteno bunod. Es importante aclarar esto porque en la Argentina actualmente hay una nueva formulación de latanoprost 0,005 nanoemulsión que no tiene BAK y que ha mostrado ser mejor tolerada que su formulación anterior con BAK mediante datos de citotoxicidad²² y también clínicos²³. Casiraghi y colaboradores encontraron una mejoría en el puntaje del OSDI y también de otras pruebas de superficie ocular (BUT, Schirmer y tinciones con escala de Oxford) en un grupo de 103 pacientes que cambiaron del latanoprost con BAK a una nanoemulsión sin BAK²³.

En nuestro estudio la mejoría observada en superficie ocular parece estar en relación con los principios activos del latanoprosteno bunod, específicamente con el agente donante de NO. En relación al mecanismo hipotensor, el NO y su segundo mensajero, el monofosfato de guanosina cíclico, median en la relajación del músculo liso y la vasodilatación y reducen el volumen celular de las células de la malla trabecular, además de relajar la pared interna del canal de Schlemm y alterar las uniones adherentes intercelulares, mejorando así el flujo de salida de la vía trabecular¹. Pero en realidad, actualmente no se conoce por completo el efecto del NO en la superficie ocular, por eso es interesante la observación clínica de nuestro estudio, donde el cambio de tratamiento de latanoprost a latanoprosteno bunod indujo una mejoría en la superficie ocular, observada por el grado de tinción del epitelio corneal y conjuntival, evaluados mediante el test de Oxford. Nuestros resultados pueden ser explicados y sustentados con la información publicada por Tummanapalli y colaboradores donde, tras una extensa revisión del tema, plantearon que los donantes de NO pueden ser una nueva opción terapéutica para la enfermedad del ojo seco, ya que promueven la secreción de proteínas de las células acinares

de la glándula lagrimal²⁴. También plantearon la relevancia del NO en la cicatrización corneal y su potencial efecto antimicrobiano, efectos benéficos observados con concentraciones de NO 1,5 a 2,5 veces superiores a las fisiológicas mediante la inducción de la supervivencia de las células de la superficie ocular y mecanismos defensivos. Pero también resaltaron un efecto dual peligroso, ya que las concentraciones más altas de NO (entre 3 y 10 veces superiores) pueden ocasionar efectos proinflamatorios negativos.

Conclusión

En este estudio se ha comprobado el efecto hipotensor del latanoprosteno bunod en pacientes que antes utilizaban latanoprost y además se observó una mejoría de la superficie ocular. Casi el doble de los pacientes expresó que luego de tres meses de uso, prefirieron el primero frente al latanoprost, lo que podría explicarse por los síntomas de la superficie ocular; pero es algo que deberá comprobarse en futuros estudios.

Referencias

1. Kaufman PL. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024% for IOP lowering in glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18: 433-444.
2. Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene bunod 0.024% versus timolol maleate 0.5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the APOLLO Study. *Ophthalmology* 2016; 123: 965-973.
3. Medeiros FA, Martin KR, Peace J *et al.* Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 168: 250-259.
4. Weinreb RN, Liebmann JM, Martin KR *et al.* Latanoprostene bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: pooled phase 3 study findings. *J Glaucoma* 2018; 27: 7-15.

5. Lo TC, Chen YY, Hung MC, Chou P. Latanoprostene bunod 0.024% in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: a meta-analysis. *J Clin Med* 2022; 11: 4325.
6. Harasymowycz P, Royer C, Cui AX *et al.* Short-term efficacy of latanoprostene bunod for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic literature review and a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2022; 106: 640-647.
7. Robin A, Grover DS. Compliance and adherence in glaucoma management. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59 (Suppl. 1): S93-S96.
8. Zaharia AC, Dumitrescu OM, Radu M, Rogoz RE. Adherence to therapy in glaucoma treatment-a review. *J Pers Med* 2022; 12: 514.
9. Fogagnolo P, Torregrossa G, Tranchina L *et al.* Tear film osmolarity, ocular surface disease and glaucoma: a review. *Curr Med Chem* 2019; 26: 4241-4252.
10. Wallace S, Edmond J. In support of ophthalmology-specific patient-reported outcome measures. *Ophthalmology* 2019; 126: 690-691.
11. Vandenbroeck S, De Geest S, Zeyen T *et al.* Patient-reported outcomes (PRO's) in glaucoma: a systematic review. *Eye (Lond)* 2011; 25: 555-577.
12. Villacorta-Gassmann P. Cuestionarios: herramientas de estudio en oftalmología. *Oftalmol Clin Exp* 2023; 16: e6-e14.
13. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22: 640-650.
14. Weinreb RN, Ong T, VOYAGER study group *et al.* A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 738-745.
15. Wang Y, Liao Y, Nie X. Comparative evaluation of latanoprostene bunod, timolol maleate, and latanoprost ophthalmic solutions to assess their safety and efficacy in lowering intraocular pressure for the management of open-angle glaucoma. *Clinics (São Paulo)* 2020; 75: e1874.
16. Fenwick EK, Man RE, Aung T *et al.* Beyond intraocular pressure: optimizing patient-reported outcomes in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2020; 76: 100801.
17. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017; 15: 276-283.
18. Arntz A, Ibañez C, Covarrubias T. Unexplained ocular and visual symptoms: the need for a psychosomatic approach in ophthalmology. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2019; 94: 575-578.
19. Asiedu K, Dzasimatu SK, Kyei S. Impact of dry eye on psychosomatic symptoms and quality of life in a healthy youthful clinical sample. *Eye Contact Lens* 2018; 44 Suppl 2: S404-S409.
20. Sabel BA, Wang J, Cárdenas-Morales L *et al.* Mental stress as consequence and cause of vision loss: the dawn of psychosomatic ophthalmology for preventive and personalized medicine. *EPMA J* 2018; 9: 133-160.
21. Emmerich GM. Psychosomatic aspects in preparation and follow-up in glaucoma surgery and their special impact on patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 2021; 238: 146-152.
22. Tau J, Passerini MS, Del Papa M *et al.* A novel ophthalmic latanoprost 0.005% nanoemulsion: a cytotoxicity study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260: 1941-1946.
23. Casiraghi JF, Grigera D, Peyret JA *et al.* Efficacy and tolerability of a new latanoprost 0.005% BAK-free nanoemulsion: a nonrandomized open-label trial. *Re:GEN Open* 2021; 1: 110-116. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/regen.2021.0018>
24. Tummanapalli SS, Kuppusamy R, Yeo JH *et al.* The role of nitric oxide in ocular surface physiology and pathophysiology. *Ocul Surf* 2021; 21: 37-51.