

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

49

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL LATANOPROST  
EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA DE ANGULO  
ABIERTO**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA LA

DRA. EVA ELIZABETH MUNDO FERNANDEZ

PARA OBETENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD DE

OFTALMOLOGIA

285138



ISSSTE

MEXICO, D.F.

1998-2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*[Handwritten signature]*

**I. S. S. S. T. E.**  
HOSPITAL GENERAL  
LIC. ALFREDO ZARCO MATEOS  
★ OCT. 25 2000 ★

**DR. OSCAR TREJO SOLORZANO**  
**COORDINACION DE CAPACITACION**  
**DESARROLLO E INVESTIGACION**

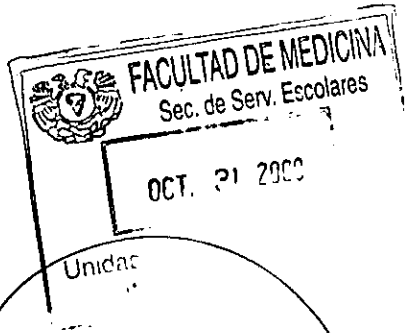
*[Handwritten signature]*

---

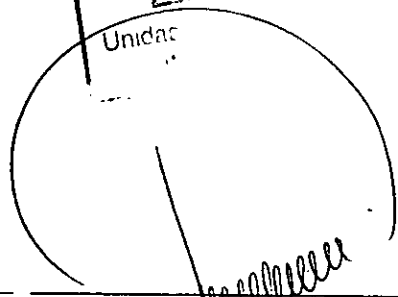
**DR. ALEREDO MEDINA ZARCO**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

*[Signature]*  
**DR. ALEREDO MEDINA ZARCO**  
ASESOR DE TESIS

*[Signature]*  
**DR. ALFREDO MEDINA ZARCO**  
VOCAL DE INVESTIGACION

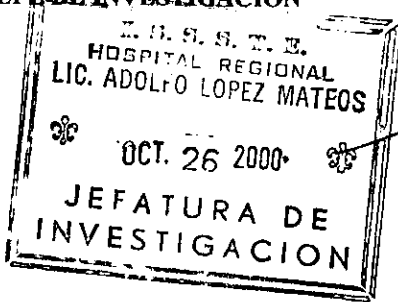


*[Signature]*



**M. en C. HILDA RODRIGUEZ ORTIZ**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

**DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA**  
JEFE DE ENSEÑANZA



## **RESUMEN.**

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de Latanoprost en el tratamiento a largo plazo del glaucoma.

El estudio se diseñó como prospectivo, comparativo de asignación aleatoria a 12 meses.

Se estudiaron 27 pacientes a los cuales se les asignó de forma aleatoria el uso de Latanoprost (0.005%) una vez al día o la utilización de Timolol (0.5%) dos veces al día en los primeros 6 meses del estudio posteriormente se administró a todos los pacientes latanoprost una vez al día durante los 6 meses restantes independientemente de su tratamiento inicial. Se midió la Presión Intraocular (PIO) durante un periodo de 12 meses y se evaluaron cualquier síntoma ocular o sistémico o eventos adversos.

Latanoprost redujo significativamente ( $P < 0.001$ ) la PIO en aproximadamente 8 mmHg de los valores pre-tratamiento y esta reducción se mantuvo durante un periodo de 12 meses de tratamiento sin ningún signo de tendencia ascendente. Está aparentemente libre de cualquier efecto sistémico colateral. El efecto ocular más significativo con latanoprost fue un aumento en el grosor de las pestañas en 5 pacientes y aumento en la pigmentación del iris en 1 paciente.

Latanoprost administrado una vez al día es efectivo y bien tolerado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

Palabras claves: Latanoprost, Xalatan, Glaucoma de ángulo abierto.

## **SUMMARY.**

The objective of the study was to evaluate the efficacy and security of Latanoprost in the long term treatment of the glaucoma. The study was designed like prospective, comparative randomized to 12 months.

Were studied 27 patient in randomized clinical trial for the use of Latanosprost (0.005%) once to the day or the utilization or Timolol (0.5%) two time to the day in the first 6 months of the study. Subsequently was administered to all the patient latanoprost once to the day during the 6 residual months independently of their initial treatment. The Intraocular Pressure was measured during a period of 12 months and were evaluated any ocular symptom or systemic or inimical events.

Latanoprost reduced significantly ( $P < 0.001$ ) IOP it in approximately 8mmHg of the courages pre-treatment and this reduction stayed during a period of 12 months of treatment without no sign of upward tendency. Apparently free of any effect sistemic . The most significant ocular effect with latanoprost was an increase in the thickness of the lashes in 5 patient and increase in the pigmentation of the iris in 1 patient.

Administered Latanoprost once to the day is effective and well tolerated for the long term treatment of the patient with open angle glaucoma.

Key Words: Latanoprost, Xalatan, Open angle glaucoma.

## INTRODUCCION.

El glaucoma de ángulo abierto no tratado es una enfermedad cegadora en la que la destrucción de fibras nerviosas y sus células ganglionares, tanto dentro del ojo como en la cabeza del nervio óptico, conducen a la pérdida irreversible del campo visual.

Uno de los principales factores en este proceso es una presión intraocular (PIO) persistentemente elevada. La reducción de la PIO a un rango dentro de lo normal para el individuo reduce significativamente el riesgo de daño a las fibras nerviosas y la pérdida consiguiente del campo visual. Esto puede prevenir daño adicional.

El tratamiento actual del glaucoma de ángulo abierto esta dirigido a reducir la presión intraocular. Esto se logra reduciendo el flujo acuoso o por aumentar el flujo de salida.

Todos los  $\beta$  bloqueadores, incluyendo el timolol así como los agonistas  $\alpha_2$  y los inhibidores de la anhidrasa carbónica, reducen el flujo acuoso. Los bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos, como el timolol, sin embargo, no se basa en ninguna ventaja conocida en reducir el flujo sobre el aumento de la salida, sino en la eficacia y tolerabilidad local.

Varios fármacos para el glaucoma tienen un efecto aditivo en la PIO cuando se aplica a pacientes ya con timolol, incluyendo el inhibidor de la anhidrasa carbónica. El análogo de la prostaglandina latanoprost causa una mayor reducción en la PIO diurna media comparada al timolol en varios estudios clínicos multicéntricos por aumentar el flujo de salida uveoescleral en lugar de actuar por medio de los canales convencionales de flujo de salida y puede ser una alternativa que permite al paciente permanecer en la monoterapia y sin los efectos colaterales de los otros fármacos molestos y difíciles de tolerar.

## **PACIENTES Y METODOS.**

De julio de 1999 a agosto del 2000 en el Servicio de Glaucoma del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, se realizó un estudio de asignación aleatoria, de 6 meses, de grupo paralelo, doble ciego, comparando latanoprost con timolol, seguido por un estudio de etiqueta abierta de 6 meses, en el que los pacientes se trataron con latanoprost.

Todos los pacientes que completaron el estudio doble ciego fueron elegibles para entrar en el estudio de etiqueta abierta a 6 meses; los pacientes que recibían latanoprost continuaron con este medicamento y los pacientes que se trataron con timolol se cambiaron a latanoprost.

Un total de 27 pacientes con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, dieron su consentimiento informado escrito y completaron el estudio doble ciego de 6 meses; 24 pacientes entraron en el estudio de etiqueta abierta de 6 meses (12 pacientes se asignaron aleatoriamente a latanoprost y 12 a timolol).

### **Tratamiento y esquema de evaluación.**

Latanoprost (0.005%) se administró una vez al día a los pacientes que entraron en el estudio de seguimiento de 6 meses. A los pacientes se les dio la elección libre de la aplicación de las gotas en la mañana o la noche.

Se programaron 6 visitas de evaluación; basal (la misma visita que en el mes 6 en el estudio doble ciego), 2 semanas y 2,4 y 6 meses. La tabla 1 proporciona los procedimientos de evaluación efectuados en cada visita.

En la basal, 6 meses, y 12 meses, se realizaron 3 medidas de PIO y tres exámenes de lámpara de hendidura (9:00 AM, 1:00 PM y 5:00 PM). Se hicieron dos evaluaciones de sintomatología en la basal y a los 6 meses (9:00 AM y 5:00 PM) Todas las otras evaluaciones se realizaron una vez por visita como se indica en la tabla 1.

### **Evaluaciones de Eficacia Clínica y Seguridad.**

Para evaluar la eficacia clínica de latanoprost en el periodo de estudio, la PIO se midió por tonometría plana de Goldmann, se tomaron tres lecturas consecutivas cada vez y se usaron los promedios de los tres valores en los análisis estadísticos. Se considero como PIO elevada a cifras mayores de 21mmHg.



El engrosamiento de las pestañas se clasificó como; 1) con engrosamiento de las pestañas, 2) sin engrosamiento de las pestañas.

El color del iris se evaluó según el siguiente sistema de clasificación: 1) azul o gris, 2) azul o gris con ligeras áreas amarillas o cafés alrededor de la pupila, 3) azul o gris con distintas áreas cafés principalmente alrededor de la pupila, 4) verde, 5) verde con ligeras áreas amarillo-cafés alrededor de la pupila, 6) verde con distintas áreas cafés principalmente alrededor de la pupila, 7) cafés, 8) café con áreas amarillentas o más ligeras periféricamente.

Los cambios en el grosor de las pestañas y en la coloración del iris desarrollados durante el estudio fueron evaluados por comparación con fotografías tomadas a principios del estudio doble ciego de 6 meses.

Durante el estudio doble ciego las fotografías se evaluaron en una manera ciega.

Cualquier síntoma o evento adverso ocular o sistémico que se experimentaron se anotaron en el examen y se graduaron por el investigador como leve, moderado, o severo.

Los síntomas oculares adversos se agruparon como sigue: alteraciones visuales, síntomas conjuntivales, erosión corneal, iritis/uveitis y edema macular.

Los síntomas y eventos adversos sistémicos se agruparon como: infecciones del tracto respiratorio, sistema nervioso central, función respiratoria, gastrointestinal y cardiovascular genitourinario, alergia.

Las evaluaciones de laboratorio se realizaron al inicio y después de 6 y 12 meses de tratamiento.

## RESULTADOS.

En total 27 pacientes recibieron tratamiento por 12 meses con latanoprost; 18 hombres y 9 mujeres. En el inicio del tratamiento con latanoprost, la edad promedio de los pacientes fue de 65 años (rango 40-89). La tabla 2 enumera la distribución de pacientes por diagnóstico.

### Presión Intraocular.

El efecto de hasta 12 meses de tratamiento con latanoprost sobre la PIO promedio diurno se muestra en la fig. 1. Las diferencias de la basal se analizaron estadísticamente en intervalos de 6 meses durante el periodo de 12 meses para detectar cualquier tendencia ascendente. Sin embargo ya que los números de pacientes eran diferentes en cada periodo de 6 meses, las diferencias a partir de la basal se calcularon sobre una base de paciente individual. Latanoprost redujo la PIO significativamente ( $P > 0.001$ ) de  $25.2 \pm 3.2$  mmHg ( $n=12$ ) en el comienzo del estudio de 6 meses a  $16.6 \pm 2.6$  mmHg ( $n=12$ ) después de 6 meses de tratamiento. Esta reducción se mantuvo a lo largo de los 6 meses restantes (PIO  $17.4 \pm 1.9$  mmHg [ $n= 4$ ] después de 12 meses con latanoprost). La PIO no tratada en pacientes que iban a ser tratados por 6 meses con timolol fue de  $25.4 \pm 3.6$  mmHg ( $n= 14$ ).

Al final del estudio de 6 meses iniciales la PIO había caído significativamente a  $17.1 \pm 2.6$  mmHg ( $n= 13$ ;  $P < 0.001$ ) y permaneció alrededor de este nivel después de los 6 meses restantes (PIO al final del tratamiento  $17.1 \pm 2.3$  mmHg;  $n = 5$ ;  $P < 0.001$ ).

La reducción altamente significativa ( $P < 0.001$ ) de aproximadamente 8 mmHg en la PIO desde la basal hasta el final del tratamiento, sin ninguna tendencia ascendente. No hubo diferencia en la reducción en la PIO después de 12 meses con latanoprost con administración en la mañana o tarde.

### Aumento en el grosor de las pestañas y pigmentación del iris.

De 27 pacientes tratados con latanoprost por 12 meses, 5 (3 pacientes mujeres y 2 hombres) tuvieron aumento en el grosor de las pestañas y 1 de los pacientes presentó aumento en la pigmentación del iris de acuerdo a las fotografías (tabla 3). El tratamiento se suspendió en

el pacientes en el que se observó aumento de la pigmentación del iris y entró solo a una etapa de seguimiento.

### **Retiros y efectos adversos.**

Hubo 8 retiros, de los cuales 2 fueron por razones sistémicas infección respiratoria 1 paciente y EVC, 1 paciente; las razones oculares para el retiro fueron: aumento de la pigmentación del iris, 1 paciente, PIO no controlada, 2 pacientes, varios signos o síntomas de irritación superficial, 1 paciente, u otras razones no médicas (baja del estudio) 2 pacientes.

Los síntomas oculares y los efectos adversos reportados en pacientes con latanoprost por 12 meses se enumeran en la tabla 4 y los síntomas sistémicos se enumeran en la tabla 5. El evento adverso ocular más común después del engrosamiento de las pestañas y pigmentación del iris fue la reacción conjuntival durante el periodo del estudio.

Ninguno de los efectos sistémicos reportados se relacionó directamente con el latanoprost.

## DISCUSION.

Latanoprost tiene un mecanismo de acción único que mejora el flujo de salida uveoescleral. Se activa durante su paso a través de la córnea y se metaboliza completa y rápidamente por el hígado.

Así, con latanoprost se evitan muchos problemas sistémicos encontrados por pacientes que toman otros medicamentos antiglaucomatosos, que aparentemente están libres de efectos colaterales sistémicos.

Aunque hay varias ventajas al usar prostaglandinas, como agentes que disminuyen la PIO, su uso difundido ha sido restringido en algunos países por los efectos oculares colaterales.<sup>10</sup> De los análogos de prostaglandinas reportados en ensayos clínicos a la fecha, latanoprost parece proporcionar la mejor separación entre eficacia hipotensora ocular y efectos colaterales. Por ejemplo, latanoprost tiene apreciablemente un mejor perfil de efectos colaterales que PGF<sub>2α</sub>-ester isopropil.<sup>11</sup>

Estudios previos han demostrado que latanoprost es efectivo en reducir la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.<sup>2,4,7-9,12-15</sup> Latanoprost ha demostrado ser tan efectivo como timolol,<sup>9</sup> que es el agente más común actualmente usado para el tratamiento de estas condiciones. La larga duración de la acción de latanoprost permite la aplicación una vez al día, que es conveniente para pacientes que frecuentemente son ancianos y también aumentan el cumplimiento con la medicación.

En este estudio, se evaluó el uso a largo plazo del latanoprost, porque el glaucoma es una condición crónica que requiere efecto sostenido y tratamiento bien tolerado. Latanoprost fue efectivo en reducir significativamente la PIO y mantener esta reducción por el periodo de tratamiento de 12 meses. No hubo evidencia de tendencia de aumento de la PIO en el periodo de tratamiento.

El aumento del grosor de las pestañas fue el efecto colateral más comúnmente observado. Dos estudios recientes de microscopía han mostrado que el color del iris se relaciona al número y área de gránulos de melanina dentro de los melanocitos del estroma superficial del iris<sup>16</sup> más que en el número y proporción de melanocitos.<sup>17</sup> Estudios in vivo en

monos y estudios in vivo en melanocitos humanos iridianos cultivados no encontraron evidencia para sugerir una proliferación de melanocitos iridianos con latanoprost o  $\text{PGF}_2\alpha$ . Así el aumento de la pigmentación con latanoprost puede ser ocasionada por aumento de la estimulación inducida por prostaglandinas de la formación de melanina en los melanocitos iridianos.

El aumento del engrosamiento de las pestañas y la pigmentación del iris fue a veces más evidente en fotografías que en la observación clínica.

Latanoprost se toleró bien en el ojo en el periodo de 12 meses de tratamiento con pocos efectos colaterales locales reportados. Las erosiones epiteliales punteadas pueden ser un signo temprano de daño corneal ocasionado por la administración repetida de gotas oculares. En los primeros 6 meses de tratamiento, timolol (administrados 2 veces al día) conteniendo cloruro de benzalconio 0.01% comparado con cloruro de benzalconio 0.02% en las gotas oculares de latanoprost (administrado 1 vez al día). Es bien conocido que el cloruro de benzalconio tiene un efecto irritante sobre la superficie del ojo, ocasionando erosiones epiteliales punteadas.

Con respecto al perfil de efectos colaterales, es más tranquilizante que los signos de uveitis o edema macular, no se hayan detectado en estos pacientes, también se ha mostrado que la hiperemia de la conjuntiva no es un efecto colateral significativo cuando se usas latanoprost en pacientes de glaucoma recientemente diagnosticados.

ESTA  
SIN  
TENS  
PT  
NO  
ESTÁ  
LIEVRE

## **CONCLUSIONES.**

Latanoprost (0.005%) administrado 1 vez al día es eficaz y bien tolerado en 12 meses de tratamiento en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

No se encontró evidencia de aumento de la PIO a largo plazo.

Los efectos oculares colaterales más significativos fueron: aumento en el grosor de las pestañas, malestar conjuntival y aumento en la pigmentación del iris.

No se encontraron efectos sistémicos colaterales relacionados a latanoprost.

Tabla 1. Esquema de exámenes y procedimientos en el estudio a 6 meses de doble ciego 6 meses de etiqueta abierta.

Examen	Basal	6 meses	2 sem	2 meses	4 meses	6 meses
	Doble ciego	Doble ciego	Etiqueta abierta	Etiqueta abierta	Etiqueta abierta	Etiqueta abierta
Campos visuales	X	X				X
Oftalmoscopia	X	X				X
Sintomatología	X	X	X	X	X	X
Agudeza Visual	X	X	X	X	X	X
Refracción	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopia	X	X	X	X	X	X
PIO	X	X	X	X	X	X
Fotografías	X	X		X	X	X
Presión arterial	X	X	X			X
Frecuencia cardiaca	X	X	X			X
Muestra de sangre	X	X				X
Muestra de orina	X	X				X

PIO = Presión intraocular.

Tabla 2. Distribución de pacientes según diagnóstico.

Diagnóstico	No. de pacientes
<b>Glaucoma primario de ángulo abierto</b>	<b>19</b>
<b>Hipertensión ocular</b>	<b>8</b>

Figura 1. El efecto del tratamiento de latanoprost sobre la PIO durante 12 meses. Basal = PIO en el comienzo del estudio doble ciego y 6 meses posteriores para etiqueta abierta.

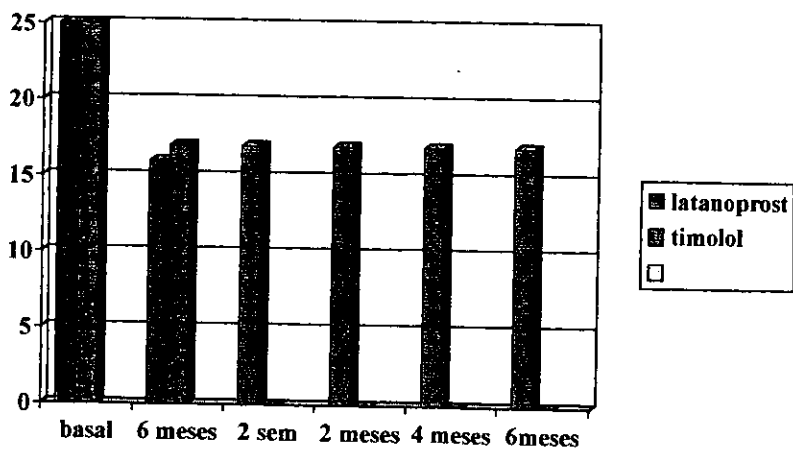




Tabla 3. Número de pacientes con aumento de la pigmentación del iris y engrosamiento de las pestañas.

<b>Color de ojos</b>	<b>No. de Pacientes</b>	<b>Pigmentación del iris</b>	<b>Mes de tratamiento</b>
<b>Azul / Gris</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>Azul/Gris con ligero café</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>Azul/Gris/café</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>Verde con ligero café</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	
<b>Verde/Café</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	
<b>Café</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	
<b>Amarillo Café</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	
<b>Con engrosamiento de pestañas</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>4° mes etiqueta abierta</b>
<b>Sin engrosamiento de pestañas</b>	<b>22</b>	<b>0</b>	<b>2° mes etiqueta abierta</b>

Tabla 4 Número de pacientes que recibieron latanoprost por 12 meses que experimentaron signos oculares adversos.

Evento adverso	Basal	6 meses	2 semanas	2 meses	4 meses	6 meses
Alteraciones visuales	0	0	0	0	0	0
Malestar conjuntival.	0	2	0	0	0	0
Erosión corneal	0	0	2	0	0	0
Iritis / uveitis	0	0	0	0	0	0
Edema macular	0	0	0	0	0	0

Tabla 5. número de pacientes que recibieron latanoprost por 12 meses que experimentaron síntomas sistémicos.

Evento adverso	Basal	6 meses	2 semanas	2 meses	4 meses	6 meses
Infección respiratoria	0	0	1	0	0	0
SNC	0	0	0	0	1	0
Cardiovascular	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal	0	0	0	0	0	0
Genitourinario	0	0	0	0	0	0
Alergias	0	0	0	0	0	0

## REFERENCIAS.

- 1.- Alm A, Villumsen J. PhXA34, a new potent ocular hypotensive drug. A study on dose-response relationship and on aqueous humor dynamics in healthy volunteer.  
Arch. Ophthalmol 1991; 109: 1564-8.
- 2.- Hotehama Y, Mishima HK. Clinical efficacy of PhXA41, two novel prostaglandin F<sub>2α</sub>-isopropyl ester analogues for glaucoma treatment.  
Jpn J Ophthalmol 1993; 7: 259-69.
- 3.- Ziai N, Dolan JW, Kacere, The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F<sub>2α</sub> analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive eyes.  
Arch. Ophthalmol 1993; 111: 1351-8.
- 4.- Alm A, Villumsen J, Tömquist P, et al. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in patients with increased eye pressure: a one-month study.  
Ophthalmology 1993; 100: 1312-7.
- 5.- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F<sub>2α</sub> analog, on aqueous humor dynamics in human eyes.  
Ophthalmology 1993; 100: 1297-304.
- 6.- Alm A, Widengard I, Kjellgren D et al. Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol.  
Br J Ophthalmol 1995; 79:12-6.
- 7.- Camras CB, Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma.  
Ophthalmology 1996; 103: 138-47.

- 8.- Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, et al. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension.  
Arch Ophthalmol 1996; 114: 929-32.
- 9.- Watson P, Stjernschantz J. A six-month, randomized double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension.  
Ophthalmology 1996; 103: 126-37.
- 10.- Alm A, Villumsen J. Effects of topically applied PGF<sub>2</sub>  $\alpha$ , and its isopropylester on normal and glaucomatous human eyes. In: Bito LZ, Stjernschantz J, eds. The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids.  
New York: Alan R Liss, 1989; 447-58.
- 11.- Alm A, The potential of prostaglandin derivatives in glaucoma therapy.  
Curr Opin Ophthalmol 1993; 4: 44-50.
- 12.- Hotehama Y, Mishima HK, Kitazawa Y, Masuda K. Ocular Hypotensive effects of PhA41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma.  
Jpn J Ophthalmol 1993; 11 1: 657-61.
- 13.- Nagasubramanian S, Sheth GP, Hitchings RA, Stjernschantz J. Intraocular pressure reducing effect of PhA41 in ocular hypertension: comparison of dose regimens.  
Ophthalmology 1993; 100: 1035-41.
- 14.- Rácz P, Ruzsonyi MR, Nagy ZT, Bito LZ, Maintained intraocular pressure reduction with once-a-days application of a new prostaglandin F<sub>2</sub>  $\alpha$  analogue (PhA41). An in-hospital, placebo-controlled study.  
Arch Ophthalmol 1993; 111: 657-61.

15.- Alm A, Stjernschantz J, Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol.

Ophthalmology 1995; 102: 1743-52.

16.- Imesch PD, Bindley CD, Khademian Z, et al. Melanocytes and iris color. Electron microscopic finding.

Arch Ophthalmol 1996; 114: 443-7.

17.- Wikerson CL, Syed NA, Fisher MR, et al. Melanocytes and iris color. Light microscopic findings.

Arch Ophthalmol 1996; 114: 437-42.