

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**EFFECTIVIDAD DEL TIMOLOL – DORZOLAMIDA – BRIMONIDINA
COMPARADA CON TIMOLOL – DORZOLAMIDA EN LA DISMINUCIÓN DE LA
PRESIÓN INTRAOCULAR**

AUTOR: Flores Ñaupari, Juan Robert

ASESOR: Dr. Barba Chirinos, Carlos

TRUJILLO – PERÚ

2018

***EFFECTIVIDAD DEL TIMOLOL – DORZOLAMIDA – BRIMONIDINA
COMPARADA CON TIMOLOL – DORZOLAMIDA EN LA
DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR***

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE

Dr. CISNEROS GOMEZ CARLOS

Médico Cirujano Especialista en Oftalmología

Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad

Privada Antenor Orrego

SECRETARIO

Dr. POMATANTA PLASENCIA JORGE

Médico Cirujano Especialista en Oftalmología

Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad

Privada Antenor Orrego

VOCAL

Dra. ZVALETA AVALOS ROSA

Médico Cirujano Especialista en Anestesiología

Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad

Privada Antenor Orrego

ASESOR

Dr. BARBA CHIRINOS, CARLOS ENRIQUE

Médico Cirujano Especialista en Oftalmología
Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad
Privada Antenor Orrego

DEDICATORIA

A mi Madre por ser mi mejor amiga y mi mayor respaldo, a mi Padre por enseñarme fortaleza, por protegerme e inculcarme valores.

Juan Robert Flores Ñaupari

AGRADECIMIENTO

Gracias Dios mío por estar siempre a mi lado durante estos años fuera de casa.

A mis padres por su comprensión, apoyo incondicional y por brindarme la oportunidad de estudiar esta hermosa carrera de medicina humana.

Al Oftalmólogo Dr. Carlos Enrique Barba Chirinos docente de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la presente Tesis; por su tiempo, sus consejos, explicaciones y enseñanzas brindadas en la elaboración de este estudio.

Al personal del área de estadísticas, al personal de archivo y almacenamiento de las historias clínicas del Instituto Regional de Oftalmología; por su bondad y amabilidad brinda durante la investigación.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de Timolol-Dorzolamida-Brimonidina comparada con Timolol-Dorzolamida en la disminución de la presión intraocular.

Materiales Y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, evaluando pacientes con diagnóstico de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto atendidos en el Instituto Regional de Oftalmología entre Agosto 2015-Diciembre 2016, seleccionando en forma aleatoria simple a 72 pacientes tratados con Timolol-Dorzolamida-Brimonidina y 72 pacientes tratados con Timolol-Dorzolamida; los pacientes fueron seguidos por 1 mes. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas y t-student para variables cuantitativas, se estableció como significancia estadística a $p < 0,05$.

Resultados: Se estudiaron 280 ojos; de los cuales, 139 ojos recibieron Timolol-Dorzolamida-Brimonidina (TDB) y 141 ojos recibieron de Timolol-Dorzolamida (TD) durante 1 mes. El porcentaje de reducción media fue mayor para TDB obteniendo en OD 31.62% y OI 31.43% comparada con TD que obtuvo en el OD 24.44% y OI 25.44%, con una asociación estadísticamente significativa OD $p < 0.001$ y OI $p = 0.005$. Así mismo la tolerabilidad en ambos grupos de pacientes mostraron ser estadísticamente similares $p = 0.630$; sin embargo, TDB obtuvo mayor cantidad de fluctuaciones durante el día (41.67%) comparada con TD (20.83%) $p = 0,007$. Por último, el número de respondedores fue mayor en el grupo de TDB obteniendo un total de 122 (87,05%) ojos respondedores comparado con TD que obtuvo 98 (69,50%) ojos respondedores $p < 0,009$.

Conclusión: Ambas combinaciones fijas lograron disminuir satisfactoriamente la PIO y tener buena tolerabilidad al fármaco, pero el grupo de TDB fue el que mostro mayor efectividad en la reducción de la PIO; sin embargo, fue la que presento mayores casos de fluctuaciones durante el estudio.

PALABRAS CLAVES: Glaucoma, presión intraocular, Timolol, Dorzolamida, Brimonidina.
(DeCS)

ABSTRACT

Objective: Determine the effectiveness of Timolol-Dorzolamide-Brimonidine compared to Timolol-Dorzolamide in the decrease of intraocular pressure.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was conducted, evaluating patients diagnosed with Primary Open Angle Glaucoma treated at the Regional Institute of Ophthalmology between August 2015 and December 2016, randomly selecting 72 patients treated with Timolol-Dorzolamide-Brimonidine and 72 patients treated with Timolol-Dorzolamide; the patients were followed for 1 month. We used to Chi square test for qualitative variables and t-student for quantitative variables, it was established as statistical significance at $p < 0.05$.

Results: 280 eyes studied, which 139 eyes received Timolol-Dorzolamide-Brimonidine (TDB) and 141 eyes received Timolol-Dorzolamide (TD) for 1 month. The percentage of average reduction was greater for TDB obtaining in OD 31.62% and OI 31.43% compared to TD that obtained in OD 24.44% and OI 25.44%, with a statistically significant association OD $p < 0.001$ and OI $p = 0.005$. Likewise, tolerability in both groups of patients showed to be statistically similar $p = 0.630$, however TDB obtained more fluctuations during the day (41.67%) compared to TD (20.83%) $p = 0.007$. Finally, the number of responders was higher in the TDB group obtaining a total of 122 (87.05%) eyes responders compared to TD that obtained 98 (69.50%) eyes responders $p < 0.009$.

Conclusion: Both fixed combinations managed to satisfactorily lower IOP and have good tolerability to the drug, but the TDB group was the one that showed the greatest effectiveness in reducing IOP, however it was the one that presented the most cases of fluctuations during the study.

Key Words: Glaucoma, intraocular pressure, Timolol, Dorzolamide, Brimonidine. (DeCS).

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------|-----|
| DEDICATORIA..... | iii |
| AGRADECIMIENTO | iv |
| RESUMEN..... | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| ÍNDICE | vii |
| I. INTRODUCCIÓN:..... | 1 |
| II. MATERIAL Y MÉTODO: | 10 |
| III. RESULTADOS..... | 21 |
| IV. DISCUSIÓN | 28 |
| V. CONCLUSIONES..... | 32 |
| VI. RECOMENDACIONES..... | 33 |
| VII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS..... | 34 |
| ANEXOS | 38 |

I. INTRODUCCIÓN:

1.1 Marco Teórico

La Organización Mundial de la Salud ha comunicado que en el mundo se estima que casi 253 millones de personas tienen una discapacidad visual y existe 36 millones de personas ciegas donde el glaucoma representa el 12% de los casos de ceguera a nivel mundial¹; además se calcula que existirán 79.6 millones de personas con glaucoma para el 2020 y que aumentara a 111.8 millones para el 2040²; de los cuales el 75% de ellos es por Glaucoma Primario de Angulo Abierto³. En el Perú el glaucoma es la segunda causa más frecuente de ceguera, con una prevalencia del 13.7% dentro de la población⁴. Además, el Ministerio de salud y el Instituto Nacional de Oftalmología (INO) advierten que el glaucoma es la principal causa de ceguera IRREVERSIBLE en nuestro país y el mundo; pero lo más alarmante de esto, es que el 50% a 70% de personas desconocen tenerla^{5,6}.

El glaucoma está definido como una neuropatía óptica isquémica crónica adquirida, de difícil diagnóstico, muchas veces asintomática, caracterizada por depresión cóncava del disco óptico y pérdida irreversible del campo visual⁷. La etiología del glaucoma es multifactorial⁸. El aumento de la presión intraocular (PIO) es un factor indiscutible siendo el más importante para el desarrollo de esta neuropatía, además es el único factor modificable⁹. Por otra parte, el aumento de las fluctuaciones descrita por primera vez por Maslenikow en 1904 refiriéndose a la diferencia entre la PIO máxima y la más baja durante el día; ha sido demostrado que es un factor independiente que incluso produce mayor daño en la retina favoreciendo la progresión acelerada del glaucoma¹⁰. Lamentablemente hoy en día se conoce que

muchas personas con una PIO dentro de los límites normales también desarrollan la enfermedad o son sospechosos de tener Glaucoma¹¹. La fluctuación diurna de la PIO en el glaucoma de tensión normal es significativamente más alta comparado con una persona de PIO normal ($3.9 \pm 1.1\text{mmHg}$ y $3.0 \pm 2.0\text{mmHg}$, respectivamente)¹².

El estudio exhaustivo sobre el tratamiento del glaucoma desde la aparición de los primeros casos, es aproximadamente durante 25 años¹³; tenemos 3 pilares terapéuticos que son el tratamiento farmacológico, uso de láser y los procedimientos quirúrgicos que tienen como objetivo común la disminución de la presión intraocular (PIO)¹⁴, con esto se evitaría el deterioro de las fibras nerviosas retínales, donde se sabe que por cada reducción de 1mmhg se reduce un 10% la pérdida de fibras nerviosas logrando estabilizar y controlar la pérdida de campo visual evitando la ceguera¹⁵⁻¹⁷. Siendo el tratamiento farmacológico el de primera línea existiendo una gran diversidad de medicamentos antiglaucomatosos clasificados por su composición y según su mecanismo de acción¹⁸⁻²⁰. Teniendo como meta principal disminuir de la PIO en un $\geq 20\%$ recomendado por la Academia Americana de Oftalmología²¹⁻²³. También es importante considerar otros parámetros como la seguridad del fármaco, las fluctuaciones antes mencionada, la tolerabilidad del paciente hacia el medicamento e incluso los costos de estos y así realizar los ajustes para mejorar la relación riesgo-beneficio²⁴⁻²⁶. Actualmente está demostrado que las terapias combinadas poseen un mejor beneficio al paciente^{27,28}. Las combinaciones fijas producen una mejor efectividad y eficacia en la reducción de la PIO, comodidad y mejor adherencia; aunque, algunas combinaciones fijas suelen presentar mayor efectos adversos como ojos rojos, pero

que después de un año de tratamiento va disminuyendo y en algunos casos se hace más tolerable^{29,30}. Michelessi M. demostró que un 75% de pacientes tratados con monoterapia podría fallar después de 2 años de uso continuo³¹. Kass M. en su investigación mostro que un 40% de personas debería usar una combinación fija de 2 o 3 medicamentos para un mejor control de la PIO³².

En nuestro medio existen diversas combinaciones fijas siendo las más usadas timolol 0.5% - dorzolamida 2% (TD) y timolol 0.5% - dorzolamida 2% - brimonidina 0.2% (TDB). La combinación fija de TD aprobada por la FDA USA como tratamiento para el glaucoma contiene un inhibidor de la anhidrasa carbónica y un betabloqueador siendo su mecanismo de ambos componentes la reducción de la producción del humor acuoso, además es de bajo costo, es bien tolerada, la dosis empleada fue dos veces por día y ha demostrado buenos resultados siendo la combinación más utilizada en todo el mundo^{33,34}. La combinación fija TDB es muy usada en nuestro país en una dosis de dos veces por día, esta tiene añadido la brimonidina a la combinación ya existente TD, esta combinación triple no está aprobado por la FDA USA; pero si aprobada por la FDA mexicana y sus entes reguladores de medicamentos el 2007 para la población mexicana³⁵. La brimonidina por si sola si está aprobada por la FDA que es un agonista adrenérgico alfa-2 relativamente selectivo que actúa de dos formas reduciendo la formación de humor acuoso en los cuerpos ciliares e incrementa el flujo de salida del humor acuoso a través del tracto uveoescleral³⁶. Los antiglaucomatosos tienen como obstáculo atravesar la barrera hidrofílica y lipofílica que tiene la córnea, también la renovación constante de la lagrime produce una barrera que evita la entrada de

moléculas por la córnea, por tal motivo TDB posee las propiedades fisicoquímicas necesarias para lograr atravesar la córnea hasta el humor acuoso³⁷.

La combinación TDB es muy usada por los especialistas en nuestra población por tener resultados beneficiosos clínicamente en el paciente; sin embargo, no existen nuevos estudios sobre la validación de la efectividad del TDB, pero si estudios realizados en la población de México. Nosotros bajo nuestras limitaciones hemos logrado recopilar estudios realizados sobre TDB en la población mexicana.

1.2 Antecedentes

Baiza Leopoldo et al (México, 2008) en su investigación prospectiva, aleatorizado a doble ciego, ensayo clínico multicéntrico durante seis meses comparo la eficacia y seguridad entre timolol 0.5% - dorzolamida 2% - brimonidina 0.2% (TDB) y timolol 0.5% - dorzolamida 2% (TD) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensos oculares logrando incluir 112 pacientes (56 pacientes en cada grupo de tratamiento); a los siete días se logró observar una reducción significativa ambos grupos, al día 15 se evidencia una mayor reducción de la PIO en el grupo TDB ($p < 0,001$), a los 3 meses se observa una reducción de 10.2 ± 2.5 mmhg para TDB, y 6.8 ± 2.9 mmhg para el grupo TD ($p < 0,001$) y a los 6 meses se observaron los mismos resultados anteriores. Dos pacientes (3.5%) reportaron efectos adversos en el grupo TDB, y seis pacientes (10.7%) en grupo TD. Por lo tanto el autor concluye que la combinación fija de TDB obtuvo una disminución mayor de 42.3% (10.2 ± 2 mmhg), mientras que solo un 28.8% ($6.7 \pm$

2.8mmhg) de reducción fue encontrado en la combinación de TD, a su vez TDB demostró ser más tolerable que TD³⁸.

Baiza Leopoldo, Llamas Juan y Barajas Clotilde (México, 2012) investigación prospectiva, aleatorizado a doble ciego, ensayo clínico multicéntrico, siendo analizados 106 pacientes mexicanos donde comparo la eficacia y seguridad de timolol-dorzolamida-brimonidina (TDB) versus timolol-brimonidina (TB), estos pacientes fueron evaluados en dos oportunidades al día (8am y 4pm) por tres meses en intervalos de 15 días por ambos grupos. Después de tres meses de tratamiento se obtuvo que a las 8am la PIO del grupo de TDB fue significativamente menor ($16.19 \pm 2.0\text{mmhg}$ versus $18.35 \pm 1.4\text{mmhg}$, $p < 0,001$) y a las 4pm ($14.74 \pm 2.4\text{mmhg}$ versus $16.77 \pm 1.4\text{mmhg}$, $p < 0,001$). En este estudio hubo 8 pacientes que presentaron efectos adversos de los cuales 6 fueron retirados del estudio, para ambos grupos se mostró no significancias con respecto a la tolerabilidad. Los autores concluyeron que la terapia triple de TDB es más efectiva y segura comparada con la combinación doble de TB³⁹.

Por otra parte Hartleben C, Prada D, Mancilla R. (México, 2014) en un estudio comparativo, retrospectivo, no aleatorizado evaluó la respuesta a cuatro años de la combinación fija de timolol – dorzolamida (TD) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y la adición de otro antiglaucomatoso como un análogo de prostaglandina (latanoprost, travoprost o bimatoprost) y brimonidina, se evaluó 182 ojos con GPAA en pacientes mexicano, estos pacientes fueron divididos en tres grupos; la primera con solo TD, la segunda con TD mas un análogo de prostaglandina (TD + PG) y el tercer grupo TD mas Brimonidina (TD + B). Los

resultados obtenidos después de cuatro años fueron que el grupo de TD redujo 34.91%(4.93 a 10.91mmhg), TD + PG obtuvo 38.35% (7.6 a 10.25mmhg) y el grupo de TD + B obtuvo 34.30% (6.04 a 9.7mmhg). El autor concluye que todos los grupos fueron efectivos en la reducción de la PIO, la combinación doble TD es significativamente similar a las combinaciones triples a pesar de que en este estudio TD fue la que inicio con una PIO basal mayor que el resto (PIO basal TD 24.24mmhg, TD+PG 21.57mmhg y TD+B 22.48mmhg). Sin embargo la combinación triple de TD + PG muestra una mayor reducción de la PIO durante los cuatro años, y la combinación triple TD + B no muestra una diferencia significativa comparada con la combinación doble TD⁴⁰.

García Alfonso, Paczka Jose, Jiménez Jesús, Hartleben Curt (México, 2014) en su ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, estudio cruzado en la población mexicana donde evaluó la eficacia y tolerabilidad entre las combinaciones bimatoprost/timolol (TB) a dosis de una gota por día versus la combinación dorzolamida/timolol/brimonidina (TDB) a dosis de dos gotas por día, teniendo al final 56 pacientes mexicanos con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto por tres meses y posterior a ello cruzaron los medicamentos entre los grupos por otros 3 meses. Los autores concluyen que la combinación fija TB demostró mayor reducción de la PIO en horarios 8am y 10am al final del tercer mes; al finalizar el 6to mes de tratamiento después de haber cruzado los tratamientos notaron que no hubo mayor reducción significativa después del tercer mes en los pacientes que actualmente reciben TB; por lo contrario, los pacientes que están ahora recibiendo TDB experimentaron un aumento mínimo de la PIO después del tercer mes; muy probablemente sea debido a la farmacocinética de esta

combinación. Concluyeron que las dos combinaciones reducen la PIO efectivamente; aunque TB tiene mayor poder reductor a una dosis al día que la combinación de TDB en dosis de dos gotas por día. Ambas combinaciones mostraron buena tolerabilidad con mínimos efectos adversos y ningún cambio en la superficie ocular⁴¹.

Debido a una diversidad de estudios previos sobre las comparativas del timolol-dorzolamida se tomó como referencia el metaanálisis de Ichhpujani P. y Katz L (USA,2010) en su estudio evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación de timolol y dorzolamida en glaucoma e hipertensión ocular tomando como base estudios anteriores de diversos medicamentos antiglaucomatosos, concluyendo que la combinación TD es más eficaz en la reducción de la PIO y presenta mayor tolerabilidad comparada con las monoterapias y las terapias combinadas existentes, logrando una disminución segura de la presión intraocular en una media de 23.12%⁴².

1.3 Justificación

El glaucoma es una enfermedad que cada año toma más víctimas y en la actualidad no existe un tratamiento estandarizado debido a sus múltiples factores que hacen que progrese. La presión intraocular actualmente es el único factor modificable y reversible para el control y manejo de la progresión del glaucoma; por tal motivo existe una diversidad de opciones farmacológicas en el mercado; sin embargo no todas estas opciones es totalmente beneficiosa para la población. Por tal motivo en nuestro estudio se realizó un análisis comparativo entre las

combinaciones de *timolol-dorzolamida-brimonidina* y *timolol-dorzolamida* en el Instituto Regional de Oftalmología de la ciudad de Trujillo con la finalidad de poder dilucidar las opciones más recomendables para nuestra población.

Este estudio posee un valor teórico porque pretende cubrir un vacío de conocimiento existente sobre el efecto hipotensor, la tolerabilidad y las fluctuaciones de estos fármacos mencionados a nivel local, regional y nacional. Además, posee un alcance social porque se logra extender a otras áreas de interés, como a otras disciplinas biomédicas, permitiendo a otros especialistas, instituciones o facultades elaborar planes estratégicos para realizar estudios retrospectivos, prospectivos, experimentales con el propósito de contribuir con los oftalmólogos en su lucha contra el glaucoma.

Resulta de interés conocer estas variables propuestas, al ser variables importantes para el manejo adecuado del glaucoma por los especialistas.

1.4 Problema

¿Es el *timolol-dorzolamida-brimonidina* más efectivo que el *timolol-dorzolamida* en la disminución de la presión intraocular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en el Instituto Regional de Oftalmología?

1.5 Hipótesis:

H0: El *timolol-dorzolamida-brimonidina* es menos o igual de efectivo comparado con el *timolol-dorzolamida* en la disminución de la presión intraocular.

H1: El *timolol-dorzolamida-brimonidina* es más efectivo comparado con el *timolol-dorzolamida* en la disminución de la presión intraocular.

1.6 Objetivos:

Objetivo General:

Comparar la efectividad del *timolol-dorzolamida-brimonidina* con el *timolol-dorzolamida* en la disminución de la presión intraocular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en el Instituto Regional de Oftalmología.

Objetivos Específicos:

- Determinar la efectividad de *timolol-dorzolamida-brimonidina* en la disminución de la presión intraocular.
- Determinar la efectividad del *timolol-dorzolamida* en la disminución de la presión intraocular.
- Reportar las fluctuaciones diurnas a corto plazo (un mes), en los pacientes tratados con los dos medicamentos antiglaucoma.
- Conocer la tolerancia del medicamento en los pacientes tratados.
- Determinar el porcentaje de pacientes respondedores a los dos medicamentos antiglaucoma.

II. MATERIAL Y MÉTODO:

2.1 Población de estudio

Población Diana o Universo:

Pacientes con diagnóstico de Glaucoma Primario de Angulo Abierto atendido entre agosto del 2015 a diciembre del 2016.

Población de Estudio:

Está constituida por pacientes de la población diana atendidos por primera vez en el servicio de Glaucoma del Instituto Regional de Oftalmología, que cumplieron con los criterios de selección: Inclusión y exclusión que serán distribuidos en dos grupos.

La información fue obtenida usando la ficha de recolección de datos a partir de las historias clínicas durante el período dado.

2.2 Criterios de Selección: Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión

- Glaucoma Primario de Angulo Abierto.
- Edad >18 años.
- Sin tratamiento previo.

Criterios de exclusión

- Otro tipo de tratamiento antiglaucoma.
- Glaucoma ángulo cerrado, Glaucoma secundarios.
- Operados de catarata < 3 meses.
- Glaucoma avanzado con gran pérdida del campo visual.
- Enfermedades sistémicas no tratadas o con mal tratamiento.
- No cumplieron con el tratamiento médico, ni acudieron a sus controles.

2.3 Muestra:

Unidad de análisis:

Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto que recibieron tratamiento con los fármacos del presente estudio, por un periodo de un mes, en el Instituto Regional de Oftalmología durante el período 2015-2016 que cumplieron con los criterios de selección.

Tipo de muestreo:

Aleatorizado simple.

Unidad de muestreo:

Historia Clínicas

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para comparación de 2 proporciones:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

donde: n es el número de sujetos necesarios en cada una de las muestras;

z_{α} es el valor z correspondiente al riesgo α ;

z_{β} es el valor z correspondiente al riesgo β ;

p_1 es el valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual;

p_2 es el valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica;

p es la media de las dos proporciones p_1 y p_2 :

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

donde: z_{α} es 1,64 si α es 0,05 para una prueba unilateral

z_{β} es 0,84 si β es 0,20, tanto para una prueba unilateral como bilateral

$$P_1 = 0.423^{38}$$

$$P_2 = 0.23^{42}$$

$$P = 0.3265$$

P1: Baiza L, Et al. En la ciudad de México realizo un trabajo de investigación sobre la eficacia y seguridad de *timolol-dorzolamida-brimonidina* vs *timolol-dorzolamida*, en donde encontró que el *timolol-dorzolamida-brimonidina* tiene una disminución del **42.3%** depresión intraocular.

P2: debido a la diversidad de estudios previos sobre timolol-dorzolamida, se tomó como referencia el metaanálisis de Ichhpujani P, katz I. donde la media de la disminución de *timol-dorzolamida* es **23.12%**.

Reemplazando los valores se obtiene:

n: 71.97

Dónde: **N = 72**

- COHORTE 1: (timolol-dorzolamida-brimonidina) = 72 pacientes.
- COHORTE 2: (timolol-dorzolamida) = 72 pacientes.

Tamaño de Muestra:

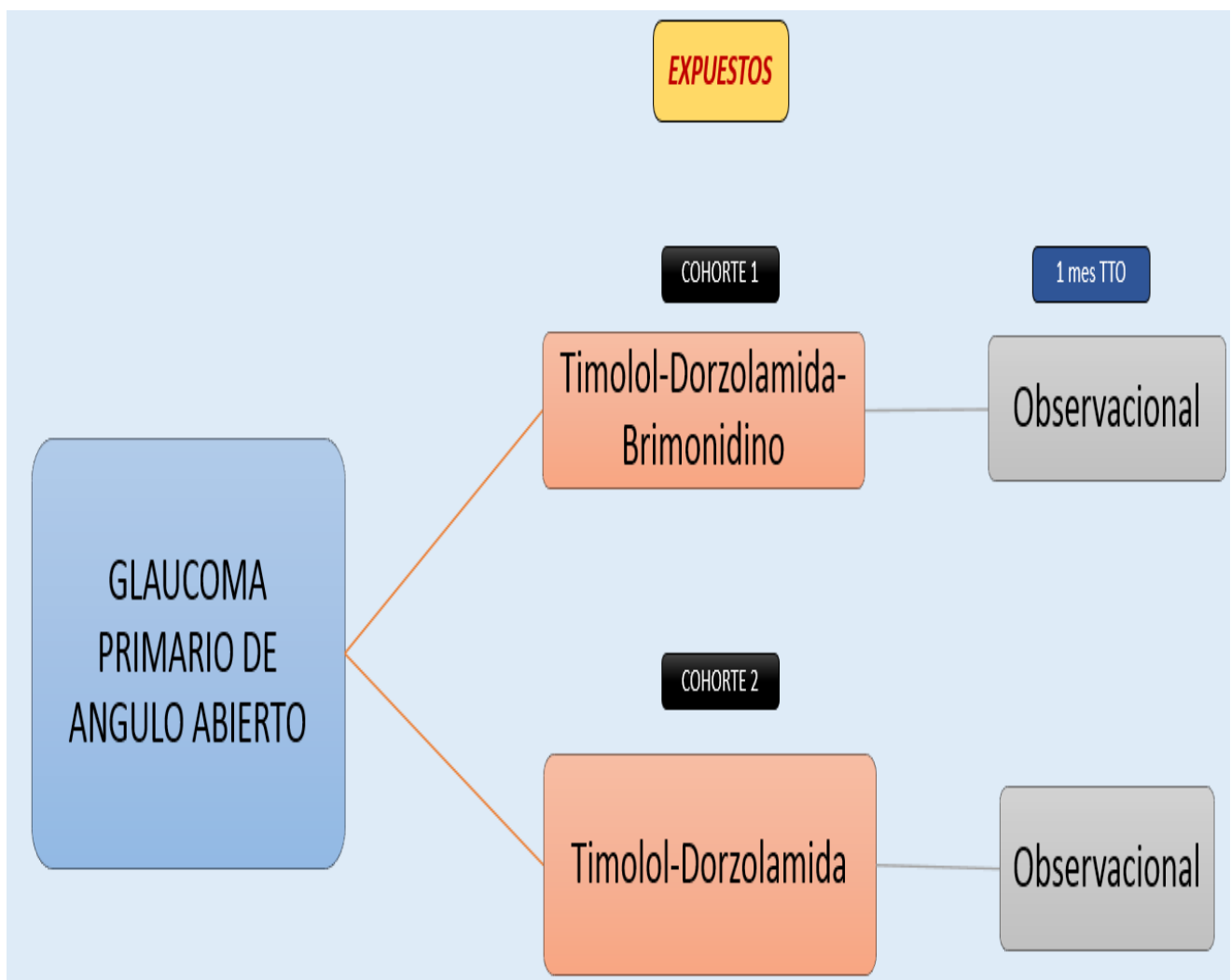
Total = **144**

2.4 Diseño del estudio

Tipo de Estudio:

El presente estudio corresponde a un diseño: Observacional, Analítico, Cohortes retrospectivo.

Diseño de Estudio:



2.5 Variables y Operacionalización de Variables

| VARIABLE | TIPO | ESCALA | INDICADOR | ÍNDICE |
|--|---------------------------|---------|---------------------|--|
| <p><u>DEPENDIENTE</u></p> <p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Disminución de la presión intraocular | Cuantitativa Continua | Razón | Historia Clínica | mmhg de PIO |
| <p><u>INDEPENDIENTE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ timolol-dorzolamida-brimonidina. ○ timolol-dorzolamida | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Historia Clínica | timolol- dorzolamida- brimonidina timolol- dorzolamida |
| <p>INTERVINIENTES</p> <p>Fluctuaciones</p> | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Historia Clínica | SI NO |
| Tolerancia | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Historia Clínica | SI NO |
| Respondedores | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Historia Clínica | SI NO |
| <p>MODERADORAS</p> <p>Edad</p> | Cuantitativa Discreta | Razón | Historia Clínica | Años |
| Genero | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Historia Clínica | Masculino Femenino |

Variable Dependiente:

- a) **Efectividad:** Se considerará efectivo cuando las combinaciones fijas de timolol-dorzolamida-brimonidina y timolol-dorzolamida logra una disminución de la PIO inicial \geq a 20% comparada con su PIO base o diana.
- Se considera disminución de la presión intraocular, a la disminución \geq 2mmhg de la presión intraocular basal.

Variable Independiente

- a) **Timolol-dorzolamida-brimonidina:** Combinación fija de tres compuestos timolol 0.5% + brimonidina 0.2% + dorzolamida 2% en una sola presentación o producto.
- b) **Timolol-dorzolamida:** Combinación fija de dos compuestos Timolol 0.5% + Dorzolamida 2% en una sola presentación o producto.

Variables Intervinientes:

- a) **Fluctuaciones:** Hace referencia a la variación u oscilación de la presión intraocular entre la máxima PIO y la mínima PIO durante un día.
- b) **Tolerancia:** Capacidad que tiene un organismo para resistir y aceptar el aporte de determinadas sustancias en especial medicamentos.
- c) **Respondedores:** Personas que tuvieron una contestación al tratamiento instaurado.

Variables moderadoras:

- a) **Edad:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- b) **Género:** Características genéticas que distinguen entre hombre o mujer.

2.6 Procedimiento

- a) Se procedió a enviar una solicitud al director y al comité de ética del Instituto Regional de Oftalmología adjuntando una copia del proyecto de Investigación, para la aceptación y autorización de ejecución del proyecto en el servicio de Glaucoma de dicha institución, con fines académicos, para la selección y evaluación de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto entre Agosto 2015 a Julio 2016. (ANEXO 01)
- b) Luego de obtener el permiso oficial del comité de ética de dicha institución, se acudió a la oficina de estadística y sistemas del IRO, donde se obtuvo los números de historias clínicas de los pacientes atendidos, entre las fechas del periodo de estudio y con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.
- c) Se seleccionó las historias clínicas mediante una selección muestral en forma aleatorizada simple de acuerdo a la cantidad de muestreo según nuestra fórmula de comparación de dos proporciones.

- d) Se procedió a la revisión de las historias clínicas recolectando los datos en la ficha de recolección de datos elaborada por el autor donde se consideraron el género, edad, PIO basal, PIO al mes, si hubo o no fluctuaciones, si fue tolerable o hubo algún reporte de molestia ocular que impidiera continuar con el tratamiento indicado y si fue un paciente respondedor al tratamiento. (ANEXO 02).

- e) Después de procesar los datos obtenidos se analizó y se discutió los resultados para luego elaborar las conclusiones.

- f) Finalmente se elaboró el informe final y el artículo de investigación correspondiente.

Es importante esclarecer que fueron varios observadores altamente calificados quienes evaluaron las presiones intraoculares de cada uno de los pacientes bajo sus normas y los estándares que el Instituto Regional de Oftalmología exige de su staff de especialistas, además los tonómetros utilizados en este estudio fueron calibrados cada 10 días por parte del servicio técnico de la Institución.

2.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Procesamiento y Análisis de la Información:

Los datos fueron procesados utilizando el software estadístico (IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

2.8 Procesamiento y análisis estadístico

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas, se determinó la media, la desviación estándar de la PIO basal, PIO al mes, su reducción numérica y su reducción porcentual para las variables cuantitativas.

Estadística Inferencial:

Se realizó el análisis univariado de las variables dependientes; se aplicó la prueba de chi-cuadrado para variables cualitativas y t-student para variables cuantitativas.

Las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fuera menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafos propios del estudio:

Se determinara el RR (Riesgo Relativo), como estadígrafo para estudio de una Cohorte retrospectivo.

RIESGO RELATIVO: $a \times (c + d) / c \times (a + b)$

2.9 Consideraciones éticas

El presente estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Oftalmología y la Universidad Privada Antenor Orrego por ser un estudio de cohortes retrospectivo históricas, en donde se recogió los datos clínicos de las historias de los pacientes tratados diariamente por los oftalmólogos.

Se realizó el trabajo respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Numerales: 11, 12, 14, 15, 21, 22 y 23) que tiene como principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, indicando que la investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. También se tomó en cuenta los principios de confidencialidad de la información y la privacidad de las personas interesadas de acuerdo a las recomendaciones de la UNESCO en su Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos Artículo 9.

Por último tomo en cuenta los artículos 25 ° de la Ley General de Salud donde indica: Toda información relativa al acto médico que se realiza, tiene carácter reservado.

No se aplicó consentimiento informado debido que nuestra investigación no expondrá a los sujetos en estudio ni se experimentara con ellos. El diseño del presente estudio es cohorte retrospectiva y la recolección de datos se realizó mediante la técnica de observación indirecta.

III. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido entre Agosto 2015 y Julio 2016 por el servicio de Glaucoma, se contó con un total de 1274 pacientes, de los cuales se reunió 267 pacientes que recibieron tratamiento con timolol-dorzolamida-brimonidina (TDB) y 392 pacientes recibieron tratamiento con timolol-dorzolamida (TD), utilizando los criterios de selección planteados quedaron 107 pacientes tratados con TDB y 230 pacientes con TD, posterior a ello se usó la fórmula de comparación entre dos proporciones obteniendo de muestra 144 pacientes; las cuales fueron seleccionados en forma aleatoria, estas se dividieron en dos grupos: cohorte 1-TDB y cohorte 2-TD con 72 pacientes cada uno respectivamente, teniendo 139 ojos en el grupo de TDB y 141 ojos en el grupo de TD siendo un total de 280 ojos estudiados; cada grupo de estudio se subdividió en dos subgrupos ojos derecho y ojos izquierdo, teniendo en cohorte 1-TDB 70 OD y 69 OI (139 ojos evaluados), en cohorte 2-TD 70 OD y 71 OI (141 ojos evaluados), en la población hubo 8 ojos perdidos por ceguera monocular 5 ojos (2 OD y 1 OI) en el grupo TDB y 3 ojos (2 OD y 1 OI) en el grupo TD que no ingresaron al análisis.

- La subdivisión de grupos ojo derecho y ojo izquierdo no presenta relevancia alguna en el análisis de la efectividad.

Dentro de las características de la población de estudio, se observó una media de edad en el grupo de pacientes que usaron TDB fue 67.19 ± 9.75 años y del grupo TD fue 68.28 ± 8.23 años habiendo diferencias no significativas entre ambos grupos ($p=0.472$). Por otro lado, con respecto al género se observó en el grupo de TDB 32

(44.44%) pacientes fueron de sexo masculino y 40 (55.56%) pacientes de sexo femenino, en el grupo de TD se muestra a 46 (63.89%) pacientes de sexo masculino y 26 (37.11%) pacientes de sexo femenino teniendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.019$). (Tabla 1)

Al comparar el porcentaje final de disminución de la PIO entre ambos grupos al finalizar el 1er mes de tratamiento, se encontró que la disminución porcentual en el Ojo Derecho de TDB fue 31,62% comparada con TD que obtuvo 24,44% y en el Ojo Izquierdo obtuvimos en el grupo de TDB 31,43% comparada con TD que obtuvo 25,44%, con una diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos $OD<0,001$ $OI<0,005$. (Tabla 2)

En el gráfico 1 se muestra un diagrama de cajas y Bigotes (Box-Plot), observando las representaciones graficas de las medianas de la PIO basal, PIO al mes y la reducción porcentual dentro de los grupos estudiados.

Ambos grupos de pacientes tuvieron una significativa disminución de la PIO; esto es que lograron tener una reducción $\geq 20\%$ de la PIO final comparada con su PIO basal al inicio del tratamiento, dentro del grupo TDB se obtuvo un total de 122 ojos respondedores de un total de 139 ojos evaluados de los cuales fueron en el OD 61 (87.14%) ojos obtuvieron el efecto deseado de un total de 70 ojos derecho y OI obtuvo 61 (87.14%) ojos de un total de 69 ojos izquierdo comparada con el grupo TD que tuvo un total de 98 ojos respondedores de un total de 141 ojos evaluados donde en el OD obtuvo 48 (68.57%) ojos de un total de 70 ojos derechos y el OI 50

(71.42%) ojos de un total de 71 ojos izquierdo siendo estadísticamente significativos OD ($p=0.008$) OI ($p=0.009$). (Tabla 3)

Finalmente se comparó la frecuencia de fluctuaciones y tolerabilidad entre ambos grupos, se observó en este estudio que en el grupo TDB hubo 30 (41,67%) personas que tuvieron fluctuaciones de la PIO comparada con el grupo TD donde solo 15 (20.83%) personas presentaron fluctuaciones del total de pacientes que fueron 72 para cada grupo ($P=0,007$). Por otro lado sobre la tolerancia a los medicamentos estudiados obtuvimos que en el grupo de TDB 61 (84.72%) personas no reportaron ningún efecto adverso o molestia alguna en la historia clínica durante el primer mes de tratamiento comparada con en el grupo de TD presentando a 63 (87.50%) personas que obtuvieron buena tolerancia al medicamento, demostrando no tener diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.630$). (Tabla 4)

TABLA 1

Distribución de pacientes según características generales y grupo de tratamiento en pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

**Instituto Regional de Oftalmología.
2015 - 2016**

| Características generales | Grupo de tratamiento | | *Valor p |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------|
| | TDB (72 personas) | TD (72 personas) | |
| Edad (años) | 67,19 ± 9,75 | 68,28 ± 8,23 | 0,472 |
| Sexo (M/T) | 32 (44,44%) | 46 (63,89%) | 0,019 |
| (F/T) | 40 (55.56%) | 26 (37.11%) | |

*X²; t student; TDB Timolol-Dorzolamida-Brimonidina; TD Timolol-Dorzolamida.

FUENTE: Instituto Regional de Oftalmología - Archivos historias clínicas: 2015-2016.

TABLA 2

Distribución de pacientes según medidas de presión intraocular y grupo de tratamiento en pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

Instituto Regional de Oftalmología.

2015 – 2016

| Medidas de PIO | Grupo de tratamiento | | *Valor p |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|
| | TDB (72 personas) | TD (72 personas) | |
| Ojo derecho | 70 ojos | 70 ojos | |
| PIO basal | 24,00 ± 4,16 | 23,04 ± 4,45 | 0,192 |
| PIO al mes | 16,24 ± 3,34 | 17,24 ± 3,45 | 0,850 |
| Reducción absoluta | 7,76 ± 3,55 | 5,80 ± 3,30 | 0,001 |
| Reducción porcentual | 31,62 ± 12,18 | 24,44 ± 11,45 | 0,001 |
| Ojo izquierdo | 69 ojos | 71 ojos | |
| PIO basal | 23,21 ± 3,34 | 22,22 ± 2,81 | 0,590 |
| PIO al mes | 15,77 ± 2,96 | 16,49 ± 3,21 | 0,166 |
| Reducción absoluta | 7,45 ± 3,36 | 5,71 ± 2,87 | 0,001 |
| Reducción porcentual | 31,43 ± 12,57 | 25,44 ± 12,41 | 0,005 |

*t student; TDB Timolol-Dorzolamida-Brimonidina; TD Timolol-Dorzolamida.

FUENTE: Instituto Regional de Oftalmología - Archivos historias clínicas: 2015-2016.

GRAFICO 1

Diagrama de Cajas y Bigotes de las medidas de presión intraocular y grupo de tratamiento en pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

Instituto Regional de Oftalmología.

2015 - 2016

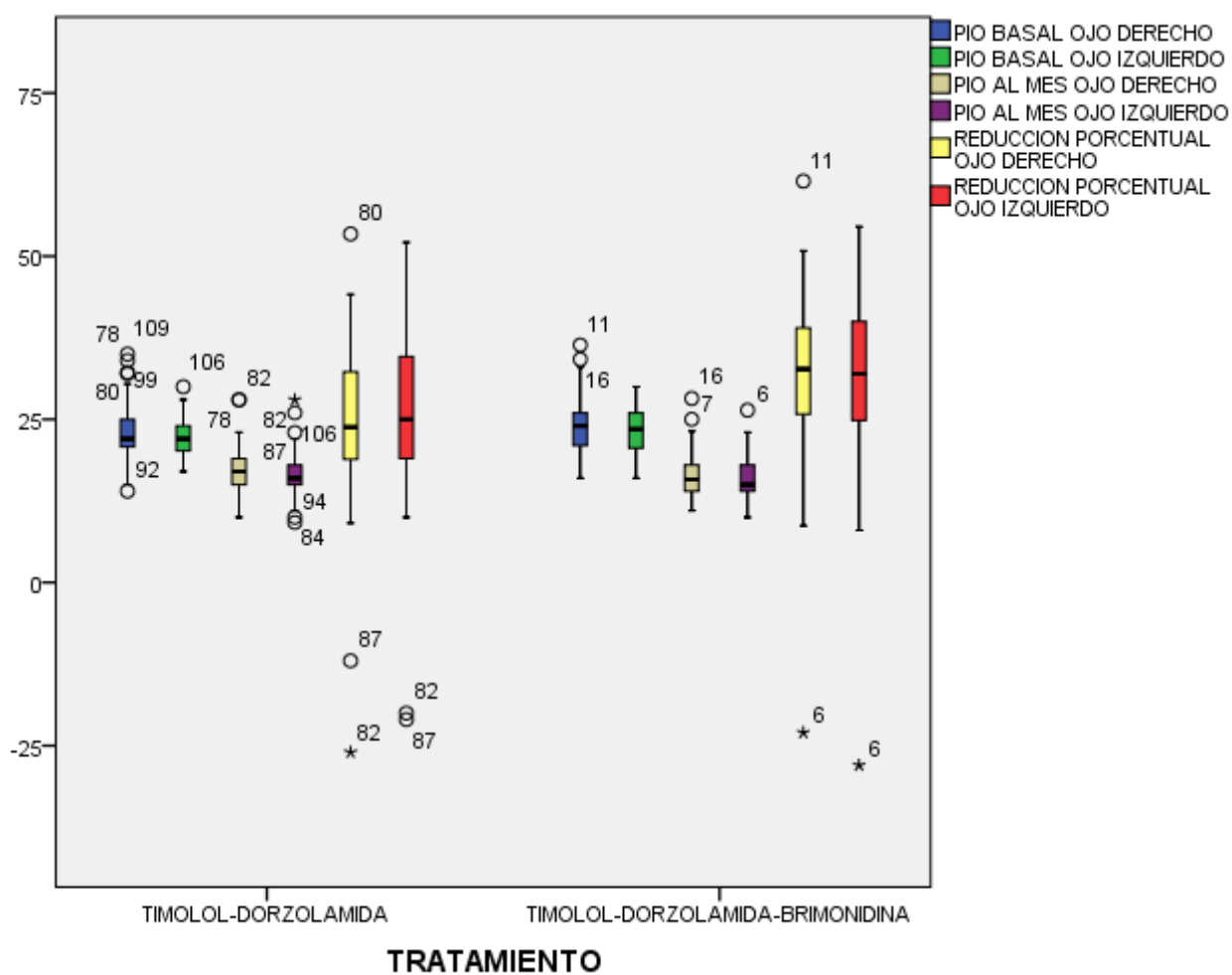


TABLA 3**Distribución de ojos Respondedores y grupo de tratamiento en pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto****Instituto Regional de Oftalmología.
2015 - 2016**

| Respondedores | Grupo de tratamiento | | *Valor p |
|--------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------|
| | TDB | TD | |
| Ojo derecho (T) | 70 ojos | 70 ojos | |
| (Si/T) | 61 (87,1%) | 48 (68,6%) | 0,008 |
| Ojo izquierdo (T) | 69 ojos | 71 ojos | |
| (Si/T) | 61 (88,4%) | 50 (70,4%) | 0,009 |

*X²; TDB Timolol-Dorzolamida-Brimonidina; TD Timolol-Dorzolamida.

FUENTE: Instituto Regional de Oftalmología - Archivos historias clínicas: 2015-2016.

IV. DISCUSIÓN

Entre los múltiples factores que favorecen la progresión del Glaucoma la Presión Intraocular (PIO) es la de mayor importancia por ser modificable con el uso de tratamiento farmacológico logrando evitar un mayor daño de las células ganglionares de la retina y axones, minimizando el riesgo de pérdida visual¹². Actualmente contamos con diversos fármacos antiglaucomatosos con diferentes mecanismos de acción: son los análogos de prostaglandina, betabloqueantes, agonistas alfa-adrenérgico y los inhibidores de la anhidrasa carbónica; además las terapias combinadas poseen mayor eficacia y seguridad que las monoterapias²⁶. Conociendo la importancia de la disminución de la PIO, en nuestro estudio se analizó la PIO resultante en dos grupos de pacientes con diagnósticos de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) tratados con las combinaciones de timolol-dorzolamida-brimonidina (TDB) y timolol-dorzolamida (TD) por un periodo de un mes establecido por los autores por conveniencia propia.

En nuestro análisis se estudió un total de 280 ojos de 144 pacientes demostrando que TDB obtuvo una mayor reducción de la PIO (OD -7.76mmhg, 31.62% y OI -7.45mmhg, 31.43%) comparada con TD (OD -5.80mmhg, 24.44% y OI -5.71mmhg, 25.44%); desde la PIO basal hasta un mes de tratamiento (OD $p=0,001$ y OI $p=0,005$). Si bien TDB tuvo mayor efecto reductor, ambos grupos tuvieron una significativa disminución de la PIO como tratamientos electivos para el GPAA. **Baiza-Durán Et al**³⁸ en un estudio similar demostró que TDB (42.3%) tuvo una mayor reducción de la PIO comparada con TD (28.8%) a seis meses de tratamiento en pacientes con GPAA, en su estudio concluye en que TDB es más efectivo y seguro que TD. En otro estudio por el mismo autor³⁹; donde evaluó la combinación

TDB comparada Timolol-Brimonidina (TB) en pacientes con GPAA en tres meses de tratamiento, encontró una mayor reducción en el grupo de TDB (-4.3mmhg, 22.63%) comparada con la combinación fija de TB (-2.3mmhg, 12.04%) demostrando tener mayor efectividad y seguridad el grupo TDB. Sin embargo, **Seymenoğlu G**⁴³, concluye que en su grupo de pacientes tratado con TD obtuvieron una mayor reducción de 36% a un mes de tratamiento y 38% después de los doce meses. Si bien nuestro estudio no se alargó a tres meses, pero podemos decir que el grupo de pacientes estudiados por él tuvieron una PIO basal superior a la nuestra 29.83mmhg, en nuestro estudio se obtuvo una PIO basal de 23.04mmhg; además los pacientes estudiados por Seymenoğlu G estuvieron sometidos a Inyección Intravítrea de Acetonida de Triamcinolona (ATIV).

En nuestro estudio hemos encontrado que el grupo TDB obtuvo 87.77% (122/139 ojos) respondedores al tratamiento comparado con TD que obtuvo 69.50% (98/141 ojos). Ambos grupos de pacientes obtuvieron un buen número de respondedores esto es que superaron la reducción mínima del 20% establecida como meta por un medicamento antiglaucomatoso²¹; Mostrando que el grupo de TDB obtuvo una mayor cantidad de respondedores comparada con el grupo TD.

La tolerabilidad de los medicamentos estudiados también fue analizada en ambos grupos de pacientes demostrando no tener diferencias significativas entre ambos grupos (P=0,630); esto significa la buena respuesta y la poca producción de molestias por los fármacos estudiados que alienta al paciente a continuar con su uso cotidiano del medicamento. **Rivera-Castro et al**³⁷ en su estudio farmacocinético demostró que la combinación fija de TDB posee una buena biodisponibilidad del medicamento en su trayecto por la córnea hasta el humor

acuoso con un pase rápido, buen tiempo de vida y buen porcentaje de biodisponibilidad con diferencias por sus propiedades fisicoquímicas corroborando la buena tolerabilidad del paciente.

Finalmente, una de las variables que más interés ha resultado en este estudio es el nivel de fluctuaciones que producen los grupos de estudio, siendo el grupo de TDB el que mayor fluctuación presentó durante el día comparada con el grupo TD. **Asrany Sanjay**⁴⁴ en su estudio de los factores de riesgo asociados con las variaciones de la PIO en pacientes con GPAA demostró que las fluctuaciones durante el día de la PIO son factores de riesgo independientes para la progresión de la enfermedad. Posteriormente **Boland MV y Quigley HA**⁴⁵ en su estudio de los factores de riesgo en GPAA confirmaron los resultados demostrados por Asrany que también concluyó que los pacientes con fluctuaciones diurnas de PIO de $\pm 5,4$ mmHg presentan hasta seis veces mayor riesgo de progresión de glaucoma que los que tienen una fluctuación de $\pm 3,1$ mmHg. Además **Srinivasan S. et al**⁴⁶ en su estudio analizó la fluctuación de la PIO diurna durante 2 semanas demostrando que en pacientes con GPAA posee una fluctuación de 4.47 ± 1.69 mmhg además en pacientes con Glaucoma de Angulo Cerrado (GAC) una fluctuación de 4.64 ± 1.92 mmhg, esto significa que en pacientes con diagnósticos de glaucoma de ángulo abierto y ángulo cerrado presenta mayor fluctuación durante el día comparada con pacientes de PIO normal y sin glaucoma, aunque ese estudio tuvo cierta limitación al no tener un grupo comparativo de pacientes con PIO normales pero sí contó con un grupo de pacientes con sospecha de algún tipo de glaucoma el cual su nivel de fluctuación fue de 3.62 ± 1.47 mmhg. Por último, **Yuri Fujino et al**⁴⁷ en la evaluación de la progresión del glaucoma estudió un total de 1348 ojos de 805 pacientes con GPAA demostró que el rápido progreso del glaucoma estaba

asociado a las fluctuaciones, aunque también demostró que este no era el caso cuando el promedio de la PIO estaba debajo de 15mmhg. Ahí radica la importancia en la reducción de la PIO para evitar el progreso del glaucoma, así como también controlar las fluctuaciones beneficia este propósito.

Las limitaciones del presente estudio fueron: Primero el diseño al ser un diseño observacional y retrospectivo no se ha logrado controlar los posibles sesgos que con lleva este tipo de estudios. Segundo el tiempo de estudio es relativamente corto, un estudio a largo plazo debería mostrar mejores resultados en cuanto a la comparación de efectividad y seguridad. Tercero las fluctuaciones solo se registraron al finalizar el tratamiento por lo que este estudio no cuenta con el nivel de fluctuaciones del paciente al iniciar el tratamiento. Se tendría que hacer un seguimiento a cada grupo de pacientes en cortos periodos de tiempo valorando y registrando la PIO máxima y la PIO mínima del día para un mejor estudio de las curvas de PIO. Quinto los datos obtenidos fueron basados en lo descrito en las historias clínicas previa anamnesis y verificando la conformidad del paciente en cada visita asumiendo el cumplimiento a cabalidad por parte del paciente, pudiendo haber falta de registro. Un estudio con controles más seguidos en cortos periodos de tiempo podría controlar mejor el uso adecuado del medicamento por parte del paciente. Sexto las PIO fueron tomadas por diferentes observadores en diferentes días y momentos, un estudio prospectivo con un número definido de observadores nos proporcionaría mayor confiabilidad de las tomas de PIO. Séptimo las calibraciones de los tonómetros usados no fueron comprobadas, pero si se obtuvo referencias de haber sido calibradas en los días programados por parte del servicio técnico de la institución. Una calibración personalizada de cada instrumento evaluador nos proporcionaría mayor fidelidad en los resultados obtenidos.

V. CONCLUSIONES

- La combinación fija de timolol-dorzolamida-brimonidina obtuvo una mayor reducción media de la presión intraocular comparada con la combinación fija de timolol-dorzolamida durante el tiempo de estudio.
- El grupo de timolol-dorzolamida-brimonidina obtuvo mayor número de pacientes con fluctuaciones durante el día de control comparada con los pacientes tratados con timolol-dorzolamida durante el periodo de tiempo estudio.
- Ambos grupos de pacientes que estuvieron expuestos a las combinaciones fijas estudiadas mostraron buena tolerabilidad y no mostraron cambios en la superficie ocular, siendo recomendable por su seguridad y poder reductor de la presión intraocular en pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.
- El grupo de timolol-dorzolamida-brimonidina obtuvo mayor número de pacientes respondedores al tratamiento comparado con el grupo de timolol-dorzolamida durante el periodo de tiempo estudiado.

VI. RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar estudios con un tiempo de observación mayor para lograr determinar el beneficio del tratamiento con TDB, si realmente es superior en el tiempo con relación a la combinación TD en cuanto a su poder hipotensor.
- Se necesita realizar estudios prospectivos para corroborar el nivel de fluctuaciones que se generan con el uso de estas terapias; debido a que es muy importante reducir la PIO, pero si al hacer esto producimos un aumento de las fluctuaciones diarias, estaríamos progresando el daño a la retina ocasionada por el glaucoma.
- Se sugiere realizar estudios donde se evalúe el costo efectividad entre ambos grupos de fármacos debido a la gran diferencia que tienen con respecto a su costo en el mercado peruano.
- Sería interesante realizar estudios a largo plazo para valorar sus efectos adversos y la toxicidad que podría producir en nuestra población.

VII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS

1. Bourne R., Flaxman S., Braithwaite T., Cicinelli M., Das A., Jonas J., et al.; Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep; 5(9): e888–97.
2. Yih T. et al. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040, *Ophthalmology*. Nov 2014; 121(11): 2081-2090.
3. Quigley H. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar; 90(3): 262-7.
4. Campos B, Cerrate A, Montjoy E, DulantoGomero V, Gonzales C, Tecse A, et al. Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. 2014; Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/9647>.
5. Rojas J, Saucedo A. (2014). *Oftalmología*. México, D.F., México: Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.
6. Varma R, Paz S, Azen S, Klein R, Globe D, Torres M, et al. Evaluación del espesor corneal central y su influencia en la presión intraocular en pacientes del hospital. *Ophthalmology*. 2004, 111(6): 1121-31.
7. Riordan E, Emmett t, Cunningham jr, Vaughan y Astury *Oftalmología General*, 18ª edición, McGraw Hill 2012, 11:230-231.
8. McMonnies C. Glaucoma history and risk factors. *J Optom* 2016; OPTOM-184:1-8.
9. Razeghinejad M, Nowroozzadeh M. Editorial: Update on Glaucoma Diagnosis and Management. *Open Ophthalmol J*. 2016 Feb; 10 (Suppl 1: M1): 33-4.
10. Turati M., Gil F, Jiménez J, Guadalupe C. Estudio comparativo de la determinación de la fluctuación de la presión intraocular, entre curva tensional horaria, prueba de sobrecarga hídrica y el método de estimación de la presión intraocular (Borrone), en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en un hospital de concentración, *RevMexOftalmol*. 2015; 89(2):95-100.
11. Yokoyama Y, Maruyama K, Konno H, Hashimoto S, Takahashi M, Kayaba H, et al. Characteristics of patients with primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma at a university hospital: a cross-sectional retrospective study. *BMC Res Notes* 2015 Dic; 8(1). Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/360>.
12. Pérez L. El glaucoma: un problema de salud mundial por su frecuencia y evolución hacia la ceguera. *MEDISAN* 2014; 18(2):249.

13. Jampel H. A Quarter Century's Progress in the Treatment of Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2015 Jul; 122(7): 1277-9.
14. Laporte G, El Glaucoma y su tratamiento farmacológico. *Rev Med Costa Rica* 2014;(610): 297-303.
15. Heijl A, Leske M, Bengtsson B, & et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct; 120(10): 1268-79.
16. Kanski J. *Oftalmologia Clinica: Setima Edicion*. Elsevier 2011; (10): 311-400.
17. Clement C, Parker D, Goldberg I. Intra-Ocular Pressure Measurement in a Patient with a Thin, Thick or Abnormal Cornea. *The Open Ophthalmology Journal*, 2016, 10, (Suppl 1: M2) 35-43.
18. Rieger C, Rubio F. Glaucoma: implicaciones farmacológicas. *SEMERGEN - Med Fam*. 2013 Ene; 39(1): 26-33.
19. Cárdenas J, Cañon L. Efectividad y seguridad de dorzolamida para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto y cerrado. *Inst. Eval. Tecn. Salud*, 2013 octubre, 12:1-24.
20. Blanco Y., Méndez T., Casanuevas H., López D., Santisteban I., Arronte T. Actualización en el tratamiento médico del glaucoma pediátrico. *Rev Cuba Oftalmol*. 2013; 26: 605-14.
21. Prum Jr B., Gedde S., Herndon L., Kwon Y., Lim M., Rosenberg L, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect. *American Academy of Ophthalmology*, 2010 Setiembre, 1-32. Available www.aao.org/ppp.
22. Díaz P. Prevención y tratamiento actual del glaucoma. *Rev. Med. Clin. Condes* – 2010; 21(6) 891-900.
23. Avilés G., Encinas S., Vargas P., Puesta al día en Glaucoma Nuevos enfoques en diagnóstico y tratamiento. *Revista UPCH Diagnostico*, 2014, Abril-Junio, 53(2):79-87.
24. Burr J, Mowatt G, Hernandez R, Siddiqui M, & Cook J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Nov; 11(41): 190.
25. Bergström A., Maurel F., Le-Pen C., Lamure E., Kent M., Bardoulat I., et al, Daily costs of prostaglandin analogues as monotherapy or in fixed combinations with timolol, in Denmark, Finland, Germany and Sweden. *Clinical Ophthalmology* 2009;3 471–481.

26. Eisenberg J, Treatments for Open-Angle Glaucoma: A Review of the Research for Adults, 2013 april, Centro de Práctica Basada en la Evidencia de la Universidad Johns Hopkins, AHRQ Pub. No. 12(13)-EHC038-B.
27. Gil M. Guía de manejo-glaucoma crónico-ángulo abierto-departamento de oftalmología. Host-oft-Gu-2, Versión 1:1-6.
28. Instituto Regional de Oftalmología, Guía del manejo de Glaucoma Primario de Angulo Abierto (GPAA). Gobierno Regional de Salud 2011.
29. Kelly J, Ondategui, Pasto, Lop, & Kelly. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. *ClinOphthalmol.* 2011 Feb; 187.
30. Gobierno de Chile, Guía Clínica para el tratamiento Farmacológico del Glaucoma, Ministerio de Salud 2013.
31. Michelessi M, Lindsley K, Yu T, Li T, Combination medical treatment for primary open angle glaucoma and ocular hypertension: a network meta-analysis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD011366. DOI:10.1002/14651858.CD011366.
32. Kass A, Et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol.* 2010 March; 128(3): 276–287.
33. Hatanaka M, Grigera D, Barbosa W, Jordao M, Susanna R. An Eight-week, Multicentric, Randomized, Interventional, Open-label, Phase 4, Parallel Comparison of the Efficacy and Tolerability of the Fixed Combination of Timolol Maleate 0.5%/Brimonidine Tartrate 0.2% Versus Fixed Combination of Timolol Maleate 0.5%/Dorzolamide 2% in Patients With Elevated Intraocular Pressure. *J Glaucoma* 2008; 17:674–679.
34. Takeda S, Mimura T, Matsubara M. Effect of 3 years of treatment with dorzolamide/timolol (1%/0.5%) combination on intraocular pressure. *Clinic Ophthalmology.* 2014 Setiembre; (8)1773–1782.
35. Gobierno Mexicano. Comité de información de Registro Sanitario. Federación Mexicana de Salud, octubre 2007.
36. Natt N, Gupta A, Singh G, Singh T. A pharmacoeconomic analysis to determine the relative cost-effectiveness of bimatoprost 0.03% eye drops and brimonidine 0.2% eye drops in patients of primary open-angle glaucoma/ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62:1136-40.
37. Rivera J., Contreras A., Urquides L., Tornero J., Baiza L., Quintana J., Estudio farmacocinético de una solución oftálmica en combinación fija de tartrato de brimonidina-dorzolamida-timolol. *Rev. Mex. Oftalmol.* 2011, 85(2): 62-68.
38. Baiza L., Alvarez J., Contreras A., Medrano J., Luca A., Casab Homero, et al. The efficacy and safety of two fixed combinations: timolol-dorzolamide-

- brimonidine versus timolol-dorzolamide. A prospective, randomized, double-masked, multi-center, 6-month clinical trial. *Ann Ophthalmol Skokie*. 2009; 41(3-4): 174-8.
39. Baiza L., Llamas J., Ayala M. Comparison of timolol 0.5% + brimonidine 0.2% + dorzolamide 2% versus timolol 0.5% + brimonidine 0.2% in a Mexican population with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2012 Jul; 1051.
 40. Hartleben C., Prada D, Mancilla R. A 4-year retrospective study of add-on therapy to the fixed combination of dorzolamide/timolol for the treatment of POAG. *Int J. Ophthalmol* 2014; 7(2):330-334.
 41. Garcia A, Paczka J, Jimenez J, Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmology* 2014, 14:161.
 42. Ichhpujani P, Katz J. Efficacy, safety and tolerability of combination therapy with timolol and dorzolamide in glaucoma and ocular hypertension. *Dovemedical express, Drug, Healthcare and Patient Safety*, 2010, 2:73-83.
 43. Seymenoğlu G, Baser E, Öztürk B, & Gülhan C. Comparison of Dorzolamide/Timolol Versus Brimonidine/Timolol Fixed Combination Therapy in the Management of Steroid-Induced Ocular Hypertension: *J Glaucoma*. 2015 Feb; 24(2): 111-6.
 44. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000; 9:134-142.
 45. Boland M, Quigley H. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma*. 2007; 16:406-418.
 46. Srinivasan S. Et al. Diurnal Intraocular pressure fluctuation and its risk factors in angle-closure and open-angle glaucoma. *EYE* 2016; 30, 362-368.
 47. Fujino Y. Et al. Evaluation of Glaucoma Progression in Large-Scale Clinical Data: The Japanese Archive of Multicentral Database in Glaucoma (JAMDIG). *IOVS* 2016 Abril; 57(4):2012-2020.

ANEXOS

ANEXO N° 1

SOLICITA: PERMISO PARA EL DESARROLLO DE PROYECTO DE INVESTIGACION.

Señor:

Eddy Wilfredo De la Cruz Amador

Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Regional de Oftalmología.

Yo, **Flores Ñaupari, Juan Robert** identificado con DNI 43676976, siendo estudiante del doceavo ciclo académico 2016-II de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable el desarrollo de mi proyecto de investigación titulado *“EFECTIVIDAD DEL TIMOLOL-DORZOLAMIDA-BRIMONIDINA COMPARADA CON TIMOLOL-DORZOLAMIDA EN LA DISMINUCION DE LA PRESION INTRAOCULAR”*, para poder optar el título Profesional de Médico Cirujano, recurro a su digno despacho solicitando que me autorice el acceso a las historias clínicas para el desarrollo de dicho proyecto de investigación.

Así mismo informo que el Dr. Barba Chirinos Carlos Enrique, miembro de su staff medico es asesor de este estudio, por lo que solicito se sirva aceptar mi petición.

Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar.

Trujillo, 05 de Octubre del 2016

Juan Robert Flores Ñaupari

DNI: 43676976

ANEXO N° 2
FICHAS DE RECOLECCION DE DATOS
Tto con TIMOLOL-DORZOLAMIDA

| FECHA | HCL | PIO BASAL | PIO control 1 MES | FLUCTUACIONES | TOLERANCIA | RESPONDEDORES |
|-------|-----|-----------|----------------------|---------------|------------|---------------|
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |

Tto con TIMOLOL-DORZOLAMIDA-BRIMONIDINA

| FECHA | HCL | PIO BASAL | PIO control 1 MES | FLUCTUACIONES | TOLERANCIA | RESPONDEDORES |
|-------|-----|-----------|----------------------|---------------|------------|---------------|
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |
| | | OD OI | OD OI | | | |