

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE SEGUNDA  
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA  
EN OFTALMOLOGÍA**

---

**Uso de latanoprost con preservante como factor de riesgo para disfunción de  
glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del  
Hospital II Chocope**

---

**Área de Investigación:**

**Medicina Humana**

**Autor:**

M.C. VANESSA DE LOS ANGELES ISHIKANE FLORES

**Asesor:**

Vásquez Charcape, Manuel

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3717-0826>

**TRUJILLO – PERU**

**2022**

## **I.- DATOS GENERALES:**

### **1. Título y nombre del proyecto:**

Uso de latanoprost con preservante como factor de riesgo para disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del Hospital II Chocope

### **2. Línea de investigación:**

Enfermedades crónicas

### **3. Tipo de investigación**

#### **3.1 De acuerdo a la orientación o finalidad**

Aplicada

#### **3.2 De acuerdo a la técnica de contrastación**

Observacional

### **4. Escuela profesional y Departamento académico**

Unidad de Segunda Especialidad \_ Facultad de Medicina Humana

### **5. Equipo investigador**

#### **5.1 Autor**

M.C Vanessa De Los Ángeles Ishikane Flores

#### **5.2 Asesor:**

Profesor contratado de la Cátedra de Oftalmología en Universidad Privada Antenor Orrego.

### **6. Institución donde se ejecuta el proyecto**

Departamento de Oftalmología del Hospital II Chocope – EsSalud

### **7. Duración: 6 meses**

**7.1 Fecha de inicio:** 1 de mayo 2022

**7.2 Fecha de término:** 30 de octubre 2022

## **II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:**

### **1. Resumen ejecutivo del proyecto de tesis:**

Proponemos conducir un estudio para determinar si el uso de latanoprost con preservante es factor de riesgo para disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del Hospital II Chocope; se tendrá en consideración una población de pacientes con hipertensión ocular y glaucoma en el Departamento de Oftalmología del Hospital II Chocope por el periodo de mayo – octubre 2022 y que acaten los criterios de selección. Será analítico observacional de cohortes prospectivas. El estudio se ejecutará en una muestra de 38 pacientes expuestos a latanoprost con preservante y 38 pacientes expuestos a latanoprost sin preservante. En el análisis estadístico se empleará la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ) para variables cualitativas; las asociaciones serán establecidas significativas en el caso que la posibilidad de errar es menos del 5% ( $p < 0.05$ ). Se conseguirá el riesgo relativo del uso de latanoprost con preservante en relación con disfunción de glándulas de meibomio, así como el intervalo de confianza al 95%.

### **2. Planteamiento del problema:**

La manifestación de molestias en la superficie ocular es un hallazgo frecuente en pacientes con glaucoma en terapia usando fármacos anti glaucomatosos tópicos. En Norteamérica la disfunción de glándulas de meibomio tiene una prevalencia general del 42% (rango 20-59%) en pacientes con glaucoma y se clasifica como grave en el 36% de los pacientes (rango 14-66%)<sup>1</sup>.

También debe tenerse en cuenta que la presencia de disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con glaucoma se suma a la importante carga social, económica y de salud pública de estas enfermedades; en Australia, el 39 % de

los pacientes con glaucoma padecían de disfunción de glándulas de meibomio, y se calculó que la carga económica asociada era de 330,5 millones de dólares australianos por año; además, la disminución de la productividad laboral ha sido bien documentado; en todos los continentes, una revisión exhaustiva de la literatura demuestra la prevalencia generalizada de estas 2 comorbilidades oculares significativas y respalda la importancia del reconocimiento y tratamiento tempranos<sup>2</sup>.

La disfunción de glándulas de meibomio y el glaucoma a menudo coexisten y ambos se manifiestan típicamente con la edad avanzada. Al observar datos que combinan signos y síntomas de ojo seco, la prevalencia de sequedad ocular generalmente varía en todo el mundo del 8% al 30% en la población normal, con una mayor prevalencia en las poblaciones del sudeste asiático. Los estudios muestran consistentemente una mayor incidencia de alteración del tiempo de rotura lagrimal y una mayor tinción corneal<sup>3</sup>.

En el Departamento de Oftalmología del Hospital II Chocope durante el periodo comprendido entre los meses de enero a diciembre del 2019 se identificaron a 168 casos de pacientes atendidos con el diagnóstico de glaucoma con hipertensión ocular, de los cuales en más del 50% de los casos fueron pacientes a quienes se les indicó latanoprost con preservante.

### **Problema**

¿Es el uso de latanoprost con preservante factor de riesgo para disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del Hospital II Chocope?

### **3. Antecedentes del problema:**

Aptel F, et al (Reino Unido, 2019); compararon el efecto sobre la presión intraocular y la seguridad de la combinación fija de latanoprost-timolol sin

conservantes (T2347) con la combinación fija de latanoprost-timolol conservada con cloruro de benzalconio (BPLT) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular; en un estudio de aleatorizado, de grupos paralelos, con investigador enmascarado en 10 países. Un total de 242 pacientes de 18 años o más con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en ambos ojos controlados con una combinación fija de latanoprost-timolol conservada ( $15,7 \pm 2,4$  mm Hg en general antes de la inclusión) se aleatorizaron el día 0 sin período de lavado para recibir la alternativa sin conservantes T2347 (N=127) o permanecer en el comparador con conservantes (N=115) durante 84 días. La puntuación total de los síntomas oculares fue mejor para T2347 que para BPLT tras la instilación en el día 84 (45,9 %/44,3 %/9,8 % de pacientes con mejoría/sin cambios/empeoramiento frente a 33,6 %/47,3 %/19,1 %;  $P=0,021$ ), reflejando mejoras en los síntomas individuales como irritación, ardor, escozor ( $P<0.001$ ) y picazón ( $P<0.01$ ) en el día 84<sup>4</sup>.

Aptel F, et al (Reino Unido, 2017); comparó la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de una formulación de latanoprost sin conservantes con una formulación establecida que contiene cloruro de benzalconio (BAK) para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular en un estudio piloto de fase II, aleatorizado, cruzado, enmascarado por el investigador, multicéntrico. Un total de 30 pacientes adultos no tratados (edad  $\geq 18$  años) con glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo, glaucoma pigmentario o hipertensión ocular recibieron latanoprost sin conservantes o con conservantes una vez al día en ambos ojos durante 6 semanas, antes de cruzar para recibir el otro tratamiento. Ambos tratamientos dieron como resultado una reducción en la PIO que fue similar para la formulación sin conservantes y con conservantes en todos los puntos temporales. No hubo diferencias en la valoración de la eficacia global ni en la seguridad y tolerancia de cada tratamiento ( $p>0.05$ )<sup>5</sup>.

Uusitalo H, et al (Norteamérica, 2017); evaluaron si los pacientes con glaucoma que sufrían sintomatología de enfermedad de la superficie del ojo mientras usaban latanoprost con preservantes en el ojo se beneficiaron de cambiar a gotas para los ojos de tafluprost sin conservantes; el análisis se basó en 339 pacientes con glaucoma inscritos en dos ensayos IIIb. Los pacientes debían tener dos síntomas, o un signo y un síntoma de enfermedad de la superficie ocular al inicio y al menos 6 meses antes del tratamiento con latanoprost con cloruro de benzalconio. Todos los pacientes elegibles fueron cambiados de latanoprost a tafluprost sin conservantes durante un total de 12 semanas. Después de 12 semanas de tratamiento con tafluprost sin conservantes, las incidencias de Irritación/ardor/escozor, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, picazón y sensación de ojo seco disminuyeron a un tercio de los informados para latanoprost conservado al inicio del estudio. La disfunción de glándulas de meibomio se aliviaron durante el tratamiento con tafluprost sin conservantes ( $p < 0.05$ ) y una gran mayoría de pacientes (72 %) prefirieron tafluprost sin conservantes sobre latanoprost conservado<sup>6</sup>.

Misiuk M, et al (Reino Unido, 2019); evaluaron la tolerabilidad y la eficacia después de un cambio de cloruro de benzalconio-latanoprost a latanoprost sin conservantes en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular en un total de 140 pacientes con glaucoma o hipertensión ocular controlados con cloruro de benzalconio-latanoprost quienes durante al menos 3 meses cambiaron a tratamiento con latanoprost sin conservantes. Las evaluaciones se realizaron en días 15, 45 y 90. El tiempo de ruptura de la película lagrimal tuvo mejoría o permaneció sin modificaciones respecto a la línea de base en 92% de los pacientes en D45 y en 93% en D90. Se constató disfunción de glándulas de meibomio en el 56,8 % de los pacientes en D0, pero esta cantidad se redujo a 13,7 %, 2,2 % y 1,6 % en D15, D45 y D90, de forma respectiva. El análisis subjetivo de la tolerabilidad (escala de 0 a 10) señaló una mejora con la modificación de tratamiento (puntuación media: 5,3 (desviación estándar = 2,2) en D0 versus 1,9 (desviación estándar = 1,7) en D90;  $p < 0,0001$ )<sup>7</sup>.

#### **4. Justificación del proyecto:**

La hipertensión ocular y glaucoma son desordenes oftalmológicos reportados con frecuencia durante la atención en el ámbito ambulatorio, si bien existe una amplia variedad de agentes terapéuticos efectivos, el latanoprost representa un fármaco de elevada capacidad terapéutica, sin embargo existe evidencia de que los conservantes y preservantes empleados de manera concomitante como el cloruro de benzalconio puede ocasionar alteración de la funcionalidad del aparato lacrimal y específicamente de las glándulas de meibomio lo que condiciona un deterioro en la calidad de vida y una limitación funcional considerable por el perfil clínico asociado, en este sentido consideramos pertinente corroborar esta asociación en nuestro contexto hospitalaria a fin de reconsiderar la pertinencia de la prescripción de conservantes en fármacos anti glaucomatosos, teniendo en consideración que no se han encontrado estudios en nuestro medio es que nos proponemos realizar esta investigación.

Los beneficiarios directos de los resultados de la investigación serían los médicos especialistas quienes contarán con nuevo conocimiento para la mejora de sus decisiones y los indirectos, serían los pacientes; a quienes al aplicarse el nuevo conocimiento se logrará mayor seguridad en el tratamiento.

#### **5. Objetivos**

##### **a. Objetivos generales:**

Establecer si el uso de latanoprost con preservante es factor de riesgo para disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del Hospital II Chocope

Determinar variables intervinientes asociadas a disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del Hospital II Chocope

**b. Objetivos específicos:**

Establecer la incidencia de disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma expuestos a latanoprost con preservante

Determinar la incidencia de disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma no expuestos a latanoprost con preservante

Comparar la incidencia de disfunción de glándulas de meibomio entre pacientes con hipertensión ocular y glaucoma expuestos o no expuestos a latanoprost con preservante

Comparar edad, genero, obesidad, diabetes e hipertensión arterial entre pacientes con hipertensión ocular y glaucoma expuestos o no expuestos a latanoprost con preservante

**6. Marco teórico:**

El uso a largo plazo de fármacos anti glaucomatosos tópicos puede inducir modificaciones en los tejidos de la superficie ocular y los anexos, como la conjuntiva, la córnea, los párpados, la piel periocular y las glándulas de meibomio. Estos cambios pueden ser causados por el ingrediente activo, así como por los conservantes utilizados en los medicamentos comerciales. Sin embargo, los mecanismos implicados y las funciones respectivas de los compuestos activos y los conservantes en la inducción de los posibles efectos alérgicos, tóxicos o proinflamatorios de las soluciones oftálmicas todavía se debaten<sup>8</sup>.

Entre los agentes hipotensores oculares actualmente disponibles, los análogos de prostaglandinas (PGA) son la elección de primera línea para el manejo, debido a su fuerte efecto reductor de la presión intraocular, menos efectos secundarios sistémicos y la necesidad de una dosificación menos frecuente<sup>9</sup>. Recientemente, los análogos de prostaglandinas sin conservantes se han utilizado ampliamente.

Sin embargo, las preparaciones se han conservado tradicionalmente con cloruro de benzalconio, que daña el tejido ocular al inducir la apoptosis y aumentar las concentraciones de marcadores inflamatorios. Los PGA también pueden estar potencialmente involucrados en la disfunción de las glándulas de meibomio, un trastorno de los párpados provocado por la inflamación<sup>10</sup>. Las alteraciones en la superficie del ojo debidos al uso de medicamentos anti glaucomatosos se informaron anteriormente, pero nunca se estudiaron los factores asociados con el cumplimiento de la medicación<sup>11</sup>.

Los signos examinados varían y difieren entre los estudios, pero las pruebas clínicas estándar realizadas en todos los estudios son tinción corneal con fluoresceína y prueba Schirmer I; también se han examinado otros parámetros, incluidas medidas de cantidad, calidad y estabilidad de la película lagrimal; algunos autores han utilizado cuestionarios generales, por ejemplo, el National Eye Institute Visual Function de 25 ítems, pero la mayoría ha implementado instrumentos específicos para enfermedades, de los instrumentos específicos de enfermedad más utilizados se encuentran el índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI)<sup>12,13</sup>.

En la actualidad contamos con un topógrafo multiusos con el que realizamos el examen de meibografía, una prueba no invasiva que no requiere de dilatación pupilar ni el contacto físico con el ojo del paciente, y que permite visualizar las glándulas de meibomio mediante el uso de luz infrarroja. Las cuales se visualizan como conglomerados con forma de racimos con acinos dirigidos hacia el borde palpebral lineal o con ligera tortuosidad e hiperreflécticos<sup>14</sup>.

La terapia médica del glaucoma puede alterar profundamente la homeostasis de la película lagrimal y la superficie ocular.<sup>15</sup> Las principales alteraciones estructurales por el uso crónico de estos colirios incluyen la disfunción y pérdida de la célula caliciforme, la glándula de Meibomio y las glándulas lagrimales accesorias. Además, esto conduce a la disrupción del epitelio corneal y a una

reducción de la sensibilidad corneal, lo que posteriormente provoca la disrupción de la película lagrimal y el adelgazamiento de las capas mucosa, acuosa y lipídica<sup>16</sup>.

Aunque la evidencia preliminar sugiere que un análogo de prostaglandina puede tener el menor efecto sobre la fibrosis conjuntival, se ha demostrado que induce disfunción obstructiva de las glándulas de meibomio. Se han demostrado características anormales de las glándulas de meibomio en ojos con medicamentos tópicos anti glaucomatosos, con un grado menor en combinación fija (timolol/prostaglandina) y gotas sin conservantes, en comparación con un régimen con timolol y prostaglandina por separado. Del mismo modo, la pilocarpina y el timolol afectan directamente a las células epiteliales de meibomio y pueden influir en su morfología, supervivencia y capacidad proliferativa. Estos hallazgos respaldan el uso de regímenes sin conservantes para mejorar el cumplimiento y minimizar los efectos adversos de las gotas oculares anti glaucomatosas en las glándulas de meibomio<sup>17</sup>.

El conservante más empleado, el cloruro de benzalconio (BAK), puede dañar gravemente la superficie del ojo y alterar la sensibilidad corneal. Se ha sugerido su toxicidad celular, incluso a bajas concentraciones, se ha señalado experimentalmente en estudios in vitro de líneas celulares continuas derivadas de conjuntiva humana. BAK es un compuesto de amonio cuaternario que ha demostrado que altera ampliamente las estructuras de la superficie ocular y tiene un efecto especialmente adverso en la córnea. El uso crónico de medicamentos anti glaucomatosos que contienen BAK podría afectar gravemente la sensibilidad de la córnea<sup>18</sup>.

## 7. Hipótesis

### Hipótesis alterna (Ha):

El uso de latanoprost con preservante es factor de riesgo para disfunción de glándulas de Meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del Hospital II Chocope

### Hipótesis nula (Ho):

El uso de latanoprost con preservante no es factor de riesgo para disfunción de glándulas de Meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del Hospital II Chocope

## 8. Material y métodos:

### Diseño de Estudio

#### a. Tipo de estudio:

Analítico, observacional, longitudinal, prospectivo, de cohortes

G	FACTOR DE RIESGO
G1	X1
G2	X1

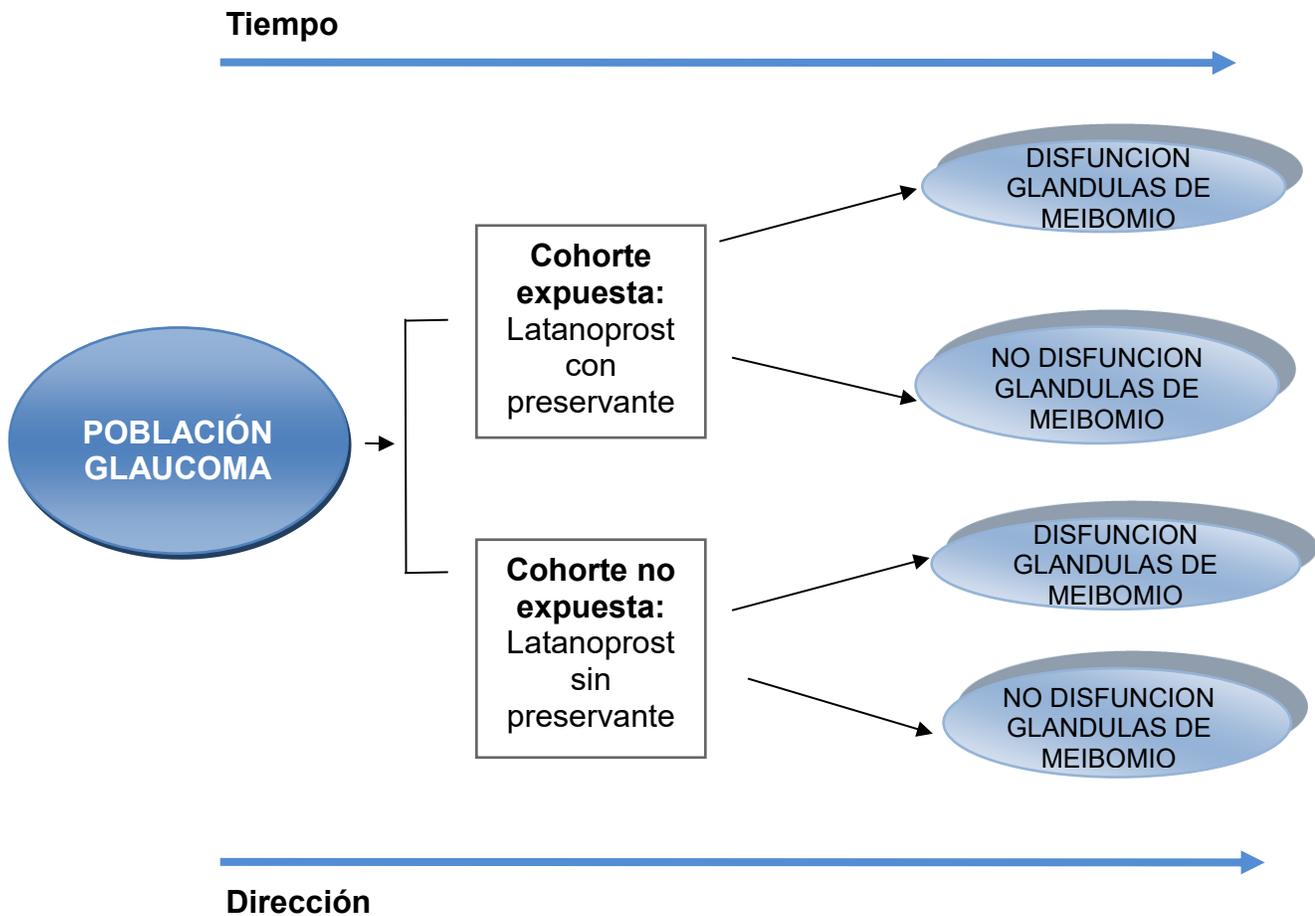
P: Pacientes con glaucoma

G1: Latanoprost con preservante

G2: Latanoprost sin preservante

X1: Disfunción de glándulas de meibomio

## ESQUEMA DEL DISEÑO



### b. Población muestra y muestreo

#### **Población universo:**

Pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma con atención médica en el Departamento de Oftalmología del Hospital II Chocope durante el periodo Mayo – octubre 2022.

#### **Población de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma en el Departamento de Oftalmología del Hospital II Chocope durante el

periodo Mayo – octubre 2022 y que cumplan con los criterios de selección descritos:

**Criterios de selección:**

- **Criterios de inclusión (cohorte expuesta)**
  - Pacientes expuestos a latanoprost que contenga preservante
  - Pacientes de ambos sexos
  - Pacientes mayores de 18 años
  - Pacientes en cuyas historias clínicas podamos determinar las variables de estudio
  
- **Criterios de inclusión (cohorte no expuesta)**
  - Pacientes expuestos a latanoprost sin preservante
  - Pacientes de ambos sexos
  - Pacientes mayores de 18 años
  - Pacientes en cuyas historias clínicas se puedan precisar las variables en estudio
  
- **Criterios de exclusión (ambos grupos)**
  - Pacientes con queratitis, síndrome de Sjögren, procesos inflamatorios activos
  - Pacientes con infecciones bacterianas, virales o fúngicas que afecten la superficie ocular
  - Pacientes que durante su seguimiento requieran de manejo quirúrgico
  - Pacientes que presenten intolerancia al tratamiento médico
  - Usuario de lentes de contacto
  - Contraindicación para el uso de latanoprost como edema macular cistoide o uveítis activa
  - Uso actual o previo de otros hipotensores oculares

## **Muestra**

### **Unidad de análisis:**

Estará constituido por cada paciente con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma con atención médica en el Departamento de Oftalmología del Hospital II Chocope durante el periodo Mayo – octubre 2022

### **Unidad de muestreo:**

En los meses de mayo a agosto no habrá pacientes, entonces la unidad de muestreo sería la Historia Clínica

### **Tamaño muestral:**

Fórmula<sup>19</sup>:

$$n_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Donde:

p1= proporción del grupo expuesto que desarrolló disfunción de las glándulas de meibomio

p2= proporción del grupo no expuesto que desarrolló disfunción de glándulas de meibomio

n= número de casos

$Z_{\alpha/2}$ = 1,96 para  $\alpha$ = 0.05

$Z_{\beta}$ = 0,84 para  $\beta$ =0.20

$p_1 = 0.56^7$

$p_2 = 0.13^7$

Reemplazando los valores se tiene:

$n = 38$

COHORTE EXPUESTA (latanoprost con preservante) = 38 pacientes

COHORTE NO EXPUESTA (latanoprost sin preservante) = 38 pacientes

**c. Definición operacional de variables**

**Disfunción de glándulas de meibomio:** Se valorará a través de la escala de 5 grados desarrollada por Pult et al<sup>14</sup> que tiene mayor sensibilidad a cambios más pequeños, estadificando en grado 0 cuando no hay pérdida, grado 1 ≤25%, grado 2 del 26-50%, grado 3 del 51-75% y grado 4 >75%, presenta un buen acuerdo intra e interobservador. Porcentaje de área de pérdida de las glándulas de meibomio en base al cálculo automático que realiza el dispositivo Keratograph®.

**Estatus del preservante:** Corresponde al empleo concomitante de cloruro de benzalconio (BAK), un compuesto de amonio cuaternario integrado al Latanoprost<sup>18</sup>.

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>INDICE</b>
<b>DEPENDIENTE:</b> Disfunción de glándulas de meibomio	Cualitativa	Ordinal	Meiboscale: ≤25% 26 -50% 51 – 75% > 75%	Grado I Grado II Grado 3 Grado 4
<b>INDEPENDIENTE:</b> Estatus del preservante	Cualitativa	Nominal	Presencia o no del preservante en la formulación del medicamento	Sin preservante con preservante
<b>COVARIABLE:</b>				

Edad	Cuantitativa	Discreta	Fecha de nacimiento	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Si No
Diabetes	Cualitativa	Nominal	Glucemia >126 Glucemia al azar >200	Si No
Hipertensión arterial	Cuantitativa	Nominal	Presión arterial >140/90	Si No
Obesidad	cuantitativa	nominal	Índice de masa corporal > 30	Si No

#### d. Procedimientos y técnicas

Ingresaarán al estudio los pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma, atendidos en el Departamento de Oftalmología del Hospital II Chocope durante el periodo Mayo – octubre 2022 y que cumplan con los criterios de selección; se solicitará la autorización en el departamento académico correspondiente para luego proceder a:

1. Aprobado el proyecto se solicitará a la Dirección del Hospital autorización para la realización de la investigación.
2. Se solicitará a la unidad de estadística y registro autorización para tener acceso a las historias clínicas.
3. Se seleccionará las historias clínicas de aquellos pacientes que pertenezcan al grupo de pacientes usuarios de latanoprost con preservante y los usuarios de latanoprost sin preservante, acorde al método muestreo aleatorio simple.

4. Se recogerán la data que corresponde a la disfunción de glándulas de meibomio luego de aplicar el examen de Meibografía previa al inicio del tratamiento y a las 6 semanas del inicio del tratamiento; mediante el Keratograph® (Anexo 2), que se agregará a la hoja de recopilación de datos (Ver anexo 1).

5. Procederemos al llenado de la hoja para recoger datos) registrando las variables intervinientes, hasta tener completos los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio

#### **e. Plan de análisis de datos**

Con los datos registrados en la hoja de recopilación se construirá la base de datos en el programa Excel para posterior traslado al programa SPSS V.26 para ser procesado.

##### **Estadística descriptiva:**

Los resultados serán expuestos en cuadros estadísticos de doble entrada con número de casos en cifras absolutas y porcentuales y en gráficos.

##### **Estadística analítica:**

En el análisis estadístico se empleará la prueba Chi cuadrado ( $X^2$ ) para variables cualitativas; las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de error resulta ser menor al 5% ( $p < 0.05$ ). Si  $P < 0.05$  existirá asociación significativa, para medir el nivel de asociación se obtendrá el riesgo relativo

##### **Estadígrafo de estudio:**

Se determinará el riesgo relativo (RR) del uso de latanoprost con preservantes respecto al riesgo de disfunción de glándulas de meibomio. Se procederá a calcular el intervalo de confianza al 95%.

**f. Aspectos éticos**

Se tendrá la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital II Chocope y de la Universidad Privada Antenor Orrego; teniendo en consideración la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)<sup>20</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>21</sup>.

**9. Cronograma de trabajo**

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo					
			MAY 2022- OCT 2022					
			1m	2m	3m	4m	5m	6m
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR	X	X				
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR			X			
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR - ASESOR				X		
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO					X	
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR						X

DURACIÓN DEL PROYECTO	1	2	3	4	5	6
PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES						

### 10. Presupuesto detallado

Partida	Materiales	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
1.4.4.002	Hojas Bond A4	Millar	01	100.00	Particular
	Lapicero	Unidad	5	15.00	Particular
	Rotuladores	Unidad	03	18.00	Particular
	Correctores	Unidad	04	16.00	Particular
	USB	Unidad	1	50.00	Particular
	Grapas	Paquete	1	6.00	Particular
<b>SUBTOTAL</b>				<b>205.00</b>	
Partida	Servicios	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
1.5.6.030	Internet	1	200.00	200.00	Particular
1.5.3.003	Transporte	30	6.00	180.00	Particular
1.5.6.014	Empastados	13	10	130.00	Particular
1.5.6.004	Copias	250	0.10	25.00	Particular
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	2	300	600.00	Particular
<b>SUBTOTAL</b>				<b>1135.00</b>	

## 11. Bibliografía

1.-Lee T, Sung M, Heo H, Park S. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. PLoS ONE 2018; 13(1): e0191398.

2.-Nijm L. Understanding the Dual Dilemma of Dry Eye and Glaucoma: An International Review, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology: November-December 2020, 9 (6).481-490.

3.-Kitazawa M, Sakamoto C, Yoshimura M, et al. The relationship of dry eye disease with depression and anxiety: a naturalistic observational study. Transl Vis Sci Technol. 2018; 7:35.

4.-Aptel F, Pfeiffer N, Schmickler S, Clarke J, Lavín-Dapena C, Moreno-Montañés J, Żarnowski T, Csutak A, Jugaste T, Volkson L, Astakhov YS, Coupier L, Nordmann JP, Stalmans I; T2347 Study Group. Noninferiority of Preservative-free Versus BAK-preserved Latanoprost-timolol Fixed Combination Eye Drops in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. J Glaucoma. 2019;28(6):498-506.

5.-Aptel F, Choudhry R, Stalmans I. Preservative-free versus preserved latanoprost eye drops in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Curr Med Res Opin. 2017;32(8):1457-63.

6.-Uusitalo H. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. Clinical Ophthalmology 2017;10 445–454.

- 7.-Misiuk M. The RELIEF study: Tolerability and efficacy of preservative-free latanoprost in the treatment of glaucoma or ocular hypertension. *European Journal of Ophthalmology* 2019; 29(2) 210–215.
- 8.-Bulat N, Cus, nir VV, Procopciuc V, et al. Diagnosing the dry eye syndrome in modern society and among patients with glaucoma: a prospective study. *Rom J Ophthalmol.* 2020; 64:35–42.
- 9.-Ruangvaravate N, Prabhasawat P, Vachirasakchai V, Tantimala R. High prevalence of ocular surface disease among glaucoma patients in Thailand. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018; 34:387–394.
- 10.-Saini M, Vanathi M, Dada T, et al. Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy. *Int J Ophthalmol.* 2018; 10:931–938.
- 11.-Kumar S, Singh T, Ichhpujani P, et al. Correlation of Ocular Surface Disease and Quality of Life in Indian Glaucoma Patients: BAC-preserved versus BAC-free Travoprost. *Turk J Ophthalmol.* 2020; 50:75–81.
- 12.-Enoch J, Jones L, Taylor DJ, et al. How do different lighting conditions affect the vision and quality of life of people with glaucoma? A systematic review. *Eye.* 2020; 34:138–154.
- 13.-Sagara H, Sekiryu T, Imaizumi K, et al. Impact of tear metrics on the reliability of perimetry in patients with dry eye. *Plosone.* 2019;14: e0222467.
- 14.-H. Pult, J.J. Nichols. A review of meibography. *Optom Vis Sci*, 89 (2012), pp. E760-E769

15.-Ozyol P. Evaluation of visual field test parameters after artificial tear administration in patients with glaucoma and dry eye. *Semin Ophthalmol.* 2018; 33:320–324.

16.-Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, et al. Meibomian gland features and conjunctival goblet cell density in glaucomatous patients controlled with prostaglandin/timolol fixed combinations: a case control, crosssectional study. *J Glaucoma.* 2018; 27:364–370.

17.-Lee TH, Sung MS, Heo H, Park SW. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One.* 2018;13: e0191398.

18.-Ha JY, Sung MS, Park SW. Effects of preservative on the meibomian gland in glaucoma patients treated with prostaglandin analogues. *Chonnam Med J.* 2019; 55:156–162.

19.- García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.

20.- Barrios I. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. *Revista Cubana de Salud Pública.* 2016;42(1):132-142

21.-Ley general de salud. N.º 26842. Concordancias: D.S. N.º 007-98-SA. Perú: 2012.

## 12. Anexos

### ANEXO N.º 01

Uso de latanoprost con preservante como factor de riesgo para disfunción de glándulas de meibomio en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma del Hospital II Chocope

#### PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N.º.....

##### I. DATOS GENERALES:

Edad: \_\_\_\_\_

Género:	Masculino ( )	Femenino ( )
Diabetes:	Si ( )	No ( )
Obesidad:	Si ( )	No ( )
Hipertensión arterial:	Si ( )	No ( )

##### II. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Latanoprost con preservante:	Si ( )	No ( )
Latanoprost sin preservante:	Si ( )	No ( )

##### III. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:

Disfunción de glándulas de meibomio: Si ( ) No ( )

**ANEXO N.º 02**

**MEIBOESCALE (KERATOGRAPH®)**

**HIPOSENSOR EN USO:** marcar con una X

<b>LATANOPROST CON PRESERVANTE</b>	
<b>LATANOPROST SIN PRESERVANTE</b>	

**FECHA DE TOMA INICIAL:**

**VALOR EN MEIBOESCALE:** marcar con una X

<b>Grado 0 = no hay pérdida</b>	
<b>Grado 1 ≤ 25%</b>	
<b>Grado 2 = 26 – 50%</b>	
<b>Grado 3 &gt; 75%</b>	

**FECHA DE TOMA (6 SEMANAS DESPUÉS):**

**VALOR EN MEIBOESCALE:** marcar con una X

<b>Grado 0 = no hay pérdida</b>	
<b>Grado 1 ≤ 25%</b>	
<b>Grado 2 = 26 – 50%</b>	
<b>Grado 3 &gt; 75%</b>	