



FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20
"LA MARGARITA"

EFICIENCIA DE DORZOLAMIDA/TIMOLOL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DE RECIENTE DIAGNÓSTICO

BUAP

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
Oftalmología

PRESENTA:
Dr. José de Jesús Silva Quiroz

DIRECTOR:
Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida
Médico Cirujano Oftalmólogo de base adscrito al Hospital General de Zona número 20.
Profesor Titular de la especialidad de Oftalmología

ASESORES:
M.C. Patricia Seefoó Jarquín
CCEIS. Adscrita al Hospital General de Subzona con UMF 8/OOAD Tlaxcala

Dr. Rafael Silva Quiroz
Doctor en Ciencias de la Tierra. Centro de la Complejidad.
Universidad Nacional Autónoma de México

Heroica Puebla de Zaragoza. octubre 2023





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2108**.
H GRAL ZONA NUM 20

Registro COFEPRIS 19 CI 21 114 054
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 001 20201117**

FECHA **Lunes, 07 de noviembre de 2022**

Dr. Carlos Teodoro Yopez Labastida

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFICIENCIA DE DORZOLAMIDA/TIMOLOL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DE RECIENTE DIAGNÓSTICO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-2108-059

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. SANTILLANA ARCE JOSE GERMAN
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2108

Inprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTATAL PUEBLA
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20**

PUEBLA, PUEBLA; OCTUBRE DEL 2023

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

**Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida
M.C. Patricia Seefoó Jarquín**

DE LA TESIS TITULADA:

**Eficiencia de dorzolamida/timolol en el tratamiento de pacientes con glaucoma
primario de ángulo abierto de reciente diagnóstico**

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

Dr. José de Jesús Silva Quiroz

DE LA ESPECIALIDAD DE:


Oftalmología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO CON EL
NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:


R-2022-2108-059

PROPORCIONADO POR EL SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO EN LÍNEA DE LA COMISIÓN DE
INVESTIGACIÓN EN SALUD (SIRELCIS).

AUTORIZO SU IMPRESIÓN
ASESORES:


Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida
NOMBRE, FIRMA Y FECHA


M.C. Patricia Seefoó Jarquín
NOMBRE, FIRMA Y FECHA


Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
OFTALMOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Rafael y Marina, por el apoyo incondicional en la salud y enfermedad, por permitirme realizar mis objetivos con el respaldo seguro de una familia, a mi hermano, Rafael, por la guía e inspiración para seguir creciendo y buscar nuevos horizontes, a mi hermana, Sandra, por la compañía y amistad incondicional a lo largo de toda mi vida. Apoyo que ha germinado en el resultado final que he alcanzado con este trabajo, con el cual culminare mi formación.

Al Instituto Mexicano de Seguridad Social, OOAD Puebla por permitir el crecimiento profesional en esta loable especialidad en la que he de encaminar mi vida profesional.

A todos mis maestros, que, en este trayecto de tres años, han nutrido con su conocimiento y experiencia este camino, con especial mención:

Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida, Dra. E. Carolina Cantú García, Dr. Eduardo Torres Porras.

CONTENIDO

RESUMEN	6
ANTECEDENTES.....	7
JUSTIFICACIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
OBJETIVOS	16
HIPÓTESIS.	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
CRITERIOS DE UNIDAD DE POBLACIÓN Y MUESTRA	19
MUESTREO.....	20
VARIABLES	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	23
ASPECTOS ÉTICOS	23
RECURSOS HUMANOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS	44
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	47

RESUMEN

Autores: ¹Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida, ²Dr. José de Jesús Silva Quiroz, ³Dra. Patricia Seefoó Jarquín.

¹Profesor Titular de la Especialidad de Oftalmología del Hospital General de Zona N° 20. ²Médico residente de primer año de Oftalmología, Hospital General de Zona N° 20. ³ CCEIS. Adscrita al Hospital General de Subzona con UMF 8 OOAD Tlaxcala.

- **Introducción:** El glaucoma primario de ángulo abierto es la forma más frecuente de un padecimiento que impacta drásticamente la calidad visual y de vida de quien lo padece. La combinación dorzolamida/timolol ofrece efectos hipotensores en la presión intraocular, sin embargo, se desconoce con exactitud el grado de descenso de la presión intraocular que produce en población mexicana

- **Objetivo:** Se determinó la eficiencia de la combinación timolol/dorzolamida en el manejo terapéutico del glaucoma de ángulo abierto de reciente diagnóstico.

- **Material y métodos:** Se realizó un estudio, analítico, cuasiexperimental, longitudinal, unicéntrico, prospectivo y homodémico. Se llevó a cabo en el Hospital General de Zona N° 20 / UMAA en el servicio de Oftalmología. Se incluyeron pacientes mayores de 40 años con diagnóstico definitivo de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) con presión intraocular medida por tonometría de Goldmann que tengan asignado tratamiento con el medicamento tópico dorzolamida/ timolol, en solución oftálmica. Se recolectaron datos de identificación y mediciones de PIO; la primera en el momento de aceptar ingresar al protocolo de investigación, y a los 30 días y 60 días. para valorar la eficiencia del medicamento se medirá el descenso de esta en mmHg.

- **Resultados:** Se incluyó a 75 pacientes mayores de 40 años con diagnóstico definitivo de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) con presión intraocular (PIO), mayor o igual a 21 mmHg, medida por tonómetro de Goldmann y a quienes se asignó tratamiento con la combinación medicamentos tópicos dorzolamida/ timolol, solución oftálmica: encontrándose con una respuesta hipotensora del 38 % con respecto a la PIO basal.

-**Conclusión:** la combinación dorzolamida y timolol en solución oftálmica resulta una alternativa eficiente para el tratamiento de glaucoma de reciente diagnostico al presentar un efecto hipotensor adecuado, además confirma datos la similitud en la respuesta del medicamento con otros estudios y poblaciones diferentes a la mexicana

Palabras clave: glaucoma, dorzolamida, timolol, tonometría, presión intraocular.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

El glaucoma es un grupo de desórdenes caracterizados por la pérdida de células ganglionares de la retina, que conlleva la degeneración de la cabeza del nervio óptico, adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina y cambios visuales: consecuencia de presión intraocular elevada, que disminuye la perfusión sanguínea y aumenta el gradiente a través de la lámina cribosa causando hipoperfusión papilar, remodelado de la lámina y alteración del transporte axonal.

(1) Los poros anteriores de la cribosa son prominentes en el caso del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) (2)

La pérdida de la capa de células nerviosas de la retina supone la pérdida de campo visual, primero en la periferia, para finalmente afectar, progresivamente, la zona visual central (visión en túnel). (3)

Es considerada una de las principales causas de pérdida visual irreversible, en 2020 se calcularon cerca de 79.6 millones de personas afectadas (4). El riesgo de desarrollar glaucoma aumenta con la edad, con mayor prevalencia en el grupo etario de 40 a 80 años. Se clasifica de acuerdo con el ángulo camerular; que yace entre el iris y la periferia posterior de la córnea, es en estas estructuras que se encuentran la malla trabecular, el canal de Schlemm y parte de la vía uveoescleral. La importancia del ángulo iridocorneal o camerular radica en las estructuras mencionadas, que funcionan como vías de drenaje del humor acuoso. Por otro lado, los termino ángulo abierto o cerrado hace referencia a la apariencia macroscópica del mismo; en el primero se observa un ángulo amplio, mientras que en el segundo

existe un bloqueo mediado por el iris. También se clasifica como en primario o secundario (5). De los mencionados, el glaucoma primario de ángulo abierto es la forma predominante, más frecuente en mujeres y en individuos con ascendencia africana (6).

Existen factores de riesgo para glaucoma, entre los principales están los siguientes: miopía alta, edad avanzada, antecedentes familiares de glaucoma, presión intraocular elevada, la etnia, el género. La presión intraocular es el único factor de riesgo modificable en el glaucoma (7)

Esta enfermedad es diagnosticada por oftalmólogos generales como por glaucomatologos, por lo que se han desarrollado guías de práctica clínica con el objetivo de uniformar los parámetros de su tratamiento, así como determinar el valor óptimo de la presión intraocular, tanto en personas sanas como en afectadas por las formas más frecuentes de este padecimiento (8).

Actualmente se considera que una media de 14-17 mmHg se considera como un valor de corte normal para PIO, sin embargo, existe controversia en determinar el punto de corte en el que se debe considerar una presión intraocular como anómala y el momento certero para intervenciones médicas con la finalidad de retrasar el desarrollo del glaucoma o bien detener su progresión (9). Se considera clásicamente que 21 mmHg es una presión intraocular límite superior y más allá de este valor se considera como hipertensión intraocular cuando no existe evidencia funcional y estructural de daño glaucomatoso. La presión intraocular debe ser medida preferiblemente por tonometría de aplanamiento (Goldmann) varias veces durante el día con la finalidad de obtener la mejor lectura y no perder la curva más alta de PIO.

El diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto requiere cumplir con los siguientes criterios: antecedentes familiares o no, excavación de la papila óptica superior a 0.5, medición de la presión intraocular con valores mayores a 21 mmHg, gonioscopia con la finalidad de evaluar el ángulo camerular y especificar si se trata de un ángulo abierto o cerrado, valoración del grosor de la capa neuronal de la retina y del anillo neuroretiniano mediante tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés), así como medición del campo visual del paciente mediante campimetría de Humphrey 24-2(10).

En general el glaucoma de ángulo abierto no presenta síntomas a menos que exista un daño muy importante en contraste con el glaucoma de ángulo cerrado. De existir defectos de campo visual estos no son encontrados en las mismas zonas de cada ojo por lo que la visión binocular cubre este defecto; es esta la razón de que la mayoría de quienes padecen GPAA lo desconocen y una proporción importante de ellos incluso presenta estadios avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico. (11)

El tratamiento está encaminado en detener la progresión del daño a la retina y el nervio óptico e intervenir el único componente modificable en la patogénesis del glaucoma, que es la presión intraocular, cuyos valores fluctúan *entre individuos*. (12) Los tratamientos enfocados en este parámetro modificable son tópicos y se usan en monoterapia o combinados, antes de considerar otras intervenciones. Los siguientes son terapias farmacológicas disponibles en la actualidad: betabloqueador (timolol, lebuvonol, carteolol, levobetaxol, betaxolol), análogos de las prostaglandinas (latanoprost, travoprost, bimatoprost, tafluprost), agonistas alfa

adrenérgicos (brimonidina, apraclonidina) e inhibidores de la anhidrasa carbónica (dorzolamida, acetazolamida, brinzolamida). (13)

Al considerar un tratamiento se debe establecer una presión objetivo que se define como aquel valor expresado en milímetros de mercurio en el que el proceso patogénico del glaucoma se ve detenido o en el que la progresión se ve lo más limitada posible, cifras que varían entre individuos y etnias, sin embargo, se considera que presiones < 21 mmHg son un punto de referencia, es decir; PIO objetivo aceptable para glaucomas leves de reciente o no diagnóstico en los que no hay cambios visuales detectables por campimetría, <18 mmHg para formas moderadas y <15 mmHg para formas severas.(14)

De todas las opciones de tratamiento tópico los betabloqueadores y los análogos de las prostaglandinas son los más usados como terapias iniciales, en monoterapia, con mayor afinidad por los segundos que por los primeros. (15)

Existen también tratamientos por láser y quirúrgicos, especialmente reservados para estadios avanzados, refractarios u otros tipos de glaucoma, entre los primeros están: la trabeculoplastia láser, la iridectomía, la iridotomía láser, y la ciclofotocoagulación. Los tratamientos quirúrgicos son: la ciclocriocoagulación, la colocación de válvulas, la trabeculectomía. (15)

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El tratamiento tópico es el primer paso en el abordaje del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), los betabloqueadores y los análogos de prostaglandinas son los más usados en monoterapia y frecuentemente después del diagnóstico inicial de la enfermedad ocular. Además, el uso de combinaciones de varios medicamentos es una constante en las últimas décadas, de entre todas estas destaca la conformada por el maleato de timolol al 0.5% (betabloqueador no selectivo, BB) y la dorzolamida al 2% (inhibidor de la anhidrasa carbónica, IAC). La combinación de dorzolamida y timolol (CDT), es una de las muchas combinaciones de medicamentos tópicos que actualmente existen. (1,2,16)

La dorzolamida fue desarrollada a partir de la búsqueda de un inhibidor de la anhidrasa carbónica que no contará con efectos sistémicos indeseables al ser aplicados por vía óptica, se trata así de un tiofeno con actividad potente sobre la isoforma de la anhidrasa carbónica tipo II (AC-II); esta isoenzima está estrechamente relacionada en la producción de humor acuoso por lo que su bloqueo reduce la formación de bicarbonato, movilización de sodio y líquidos, asimismo ejerce una menor actividad pero considerable sobre las isoformas de la anhidrasa carbónica tipo IV y XII (AC-IV, AC-XII). Diversos estudios refieren una eficacia para reducir la presión intraocular que varía de entre 17% y 32 %. (17)

Por otro lado, el timolol es un potente inhibidor de los receptores betaadrenérgicos no selectivo cuyo efecto farmacológico se refleja al disminuir la producción de humor acuoso a través de un mecanismo de acción en la reducción del flujo sanguíneo al cuerpo ciliar y la mediación en la producción de AMPc, sin embargo, no existe claridad total los mecanismos involucrados en su efecto sobre la PIO. La eficacia

para reducir la PIO con una eficacia alrededor del 20% al 28 %. Las principales contraindicaciones de los betabloqueadores son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, hipotensión y bradicardia. (18,19,20)

Boyle et al realizaron un estudio comparativo entre los componentes de CDT y la misma combinación, obteniendo una eficacia para reducir PIO por la mañana para timolol de 22 %, dorzolamida de 15 % y 32 % para CDT. Otro estudio arroja los siguientes datos: 17% para CDT, 7% para dorzolamida y 6% para timolol. (21) Actualmente no existen suficientes ensayos clínicos que exploren la eficacia del tratamiento con CDT para GPAA.

Los análogos de las prostaglandinas (PG) son otros medicamentos por vía tópica que tienen una amplia aceptación en el tratamiento del GPAA como de primera línea junto a los betabloqueadores, son además considerados los agentes farmacológicos más potentes disponibles en la actualidad en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión intraocular. El latanoprost y el travoprost son los más conocidos, análogos de la prostaglandina 2Fa (PG2Fa), sus efectos sobre el control de la presión intraocular se deben a que aumentan el flujo de salida del humor acuoso a través de la vía uveoescleral y de la malla trabecular, al unirse a los receptores de prostaglandinas EP y PE del músculo ciliar, por lo que provocan relajación de este último, y por consiguiente aumentando el flujo por la vía uveoescleral; el efecto sobre la vía convencional se debe a que aumenta la contractilidad celular en la malla trabecular y disminuye por el contrario la del endotelio adyacente, facilitando el flujo de salida por esta vía, sin embargo sigue en estudio este efecto de las prostaglandinas. En términos generales la eficacia para disminuir la presión intraocular de las PG se encuentra entre un 25 y 33%. (20)

Los efectos secundarios de las PG son menores en comparación con otros medicamentos, a pesar de ello existen y los más frecuentes son: alargamiento de las pestañas, exacerbación de la uveítis o infecciones herpéticas, hiperpigmentación de párpados y edema de mácula. (2,5,11)

El tratamiento con uno u otro en glaucoma de reciente diagnóstico es válido, sin embargo, a pesar de que son medicamentos que tienen comprobada eficacia en el control de la PIO se carece de información robusta que determine el grado de hipotensión que logra cada uno de los medicamentos en específico. (2)

Tang W., realizó un meta análisis en el que realizó la comparación entre diferentes análogos de prostaglandinas en donde comparó latanoprost (0.005%) frente a bimatropost (0.3%) y travoprost (0.04%) en el que incluyó 17 estudios con un total de 2433 pacientes en donde encontró una mejor eficiencia en reducir la PIO del bimatropost en contraste con latanoprost y el travoprost, sin embargo el primero de los previamente mencionados es el mejor tolerado, puesto que representa menos efectos adversos en la superficie ocular, como el ojo seco o hiperemia conjuntival. (2)

Yi Xing en un metaanálisis de mediana calidad realizado con 16 estudios en los que se compararon diferentes combinaciones de hipotensores con supresores acuosos, en estos casos el timolol; teniendo las siguientes con travoprost/timolol, (TVTM), latanoprost/timolol; bimatropost /timolol (BiTM)y dorzolamida/ timolol (DZ/TM): los resultados arrojan un grado de hipotensión similar entre LT/TM TVTM y DZ/TM y mayor hipotensión intraocular que BiTM de aproximadamente 0.76 mmHg. (8)

Yan-Xiu Qi et al realizó un metaanálisis en el que analiza la combinación dorzolamida/timolol y su posible uso como medicamento de primera opción en

glaucoma primario de ángulo abierto en donde analiza diferentes datos obtenidos por análisis de estudios previos, sin embargo, concluye que existen pocos datos en la actualidad y que el metaanálisis permitirá iniciar a dilucidar la eficiencia y eficacia de esta combinación como terapia inicial en el glaucoma primario de ángulo abierto.

(21)

Bell K. y colaboradores compararon la dorzolamida tópica genérica al 2% contra la marca Trusop que contiene el mismo principio activo en un estudio clínico de fase III, se demostró que no existen diferencias estadísticas significativas entre uno y otro, sin embargo, se trata de formulaciones no disponibles en todo el mundo, pero abre el camino al desarrollo y testeo de medicamentos nuevos o genéricos. (22)

JUSTIFICACIÓN

El glaucoma primario de ángulo abierto es una de las primeras causas de ceguera irreversible a nivel mundial, de discapacidad, así como una carga socioeconómica para los individuos que la padecen y para los servicios de atención a la salud.

Anualmente la cifra de diagnosticados se suma por miles sólo en nuestro país, por lo que el diagnóstico oportuno de glaucoma es primordial para evitar las secuelas más severas de este desorden. Existen numerosas estrategias de tratamiento, dependiendo de la gravedad del paciente, entre las que el uso de medicamentos tópicos son el primer eslabón de la cadena terapéutica: estos son sustancias activas que actúan sobre diversos mecanismos fisiopatológicos del glaucoma y permiten un grado de hipotensión intraocular más o menos marcado. Entre los principales activos con los que se cuenta en el Instituto Mexicano del Seguro Social están la formulación compuesta por dorzolamida y timolol, los cuales se pueden usar en monoterapia o combinados, sin embargo, aunque se trata de una opción que disminuyen la presión intraocular por debajo de la meta terapéutica, el grado de hipotensión intraocular en pacientes mexicanos de reciente diagnóstico permanece sin ser dilucidada. Es por ello por lo que determinar el grado de efecto terapéutico de este activo permitirá una mejor elección de tratamiento, un ahorro económico tanto a nivel individual como colectivo, es decir, al instituto; y en particular al Hospital General de Zona N° 20, con consecuencia directa de un menor riesgo de avance del glaucoma en pacientes de todas las edades, con la subsecuente protección de la calidad de vida del paciente y también de su desenvolvimiento socioeconómico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El glaucoma de ángulo abierto es tratado con hipotensores oculares de diferentes clases, en el medio público hospitalario mexicano es frecuente el uso de la combinación timolol/ dorzolamida, u otros compuestos, incluso su combinación con otros hipotensores tópicos en glaucomas de difícil tratamiento, sin embargo, el uso de la combinación dorzolamida/timolol en pacientes de reciente diagnóstico con presiones intraoculares mayores de 21 mmHg no ha sido del todo considerada pues no sé cuentan con valores exactos en mmHg que documentan el grado de tensión intraocular en pacientes con presiones superiores a las mencionadas.

Puesto que existen estudios en otras regiones del mundo con resultados mixtos o inconclusos; es importante establecer el desenlace de la presión intraocular (es decir, presiones menores de 21 mmHg) en el GPAA en la población mexicana, específicamente en los derechohabientes del Hospital General de Zona N° 20, cuyas características étnicas difieren de otras, dentro de la misma República Mexicana e incluso del propio estado de Puebla; por lo que se hace la siguiente pregunta de investigación:

¿La eficiencia de la combinación dorzolamida/timolol es adecuada en pacientes con diagnóstico de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto De reciente diagnóstico?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- a) Se determinó si la combinación timolol/dorzolamida tiene adecuada eficiencia en el tratamiento de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto de reciente diagnóstico

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Se midió el descenso de la PIO en milímetros de mercurio por debajo de las metas terapéuticas para glaucoma leve, moderado y severo a los 60 días con la combinación timolol/dorzolamida (solución oftálmica), en pacientes con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto de reciente diagnóstico en la unidad hospitalaria HGZ 20/UMAA
- b) Comparar con latanoprost la eficiencia de esta combinación fija

HIPÓTESIS.

H₁ La combinación de hipotensores oculares del tipo timolol/dorzolamida tiene adecuada eficiencia en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto de reciente diagnóstico.

H₀ La combinación de hipotensores oculares del tipo timolol/dorzolamida no tiene adecuada eficiencia en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto de reciente diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

- Por el objetivo general: Analítico.
- Por maniobra que realizará el investigado: Cuasiexperimental
- Por el número de veces que se medirán las variables: Longitudinal.
- Por la conformación: Unicéntrico
- Por la obtención de los datos: Prospectivo.
- Por número de centros a participar: Homodémico

UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente protocolo se llevó a cabo en el servicio de Oftalmología del HGZ 20/ UMAA, OOAD Puebla, a partir de que se autorizó el protocolo por el CLIS y hasta el término de este.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO

Población de estudio: Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que acudieron a los servicios de Oftalmología del HGZ 20/ UMAA del OOAD Puebla, durante el período comprendido de enero a abril de 2023.

CRITERIOS DE UNIDAD DE POBLACIÓN Y MUESTRA

Criterios de Inclusión:

- Derechohabientes mayores de 40 años.
- De género masculino o femenino.
- Con diagnóstico definitivo de glaucoma primario de ángulo abierto (neuropatía óptica, cambios visuales, valoración de ángulo iridocorneal y PIO)
- Con registro de presión intraocular mayor o igual a 21 mmHg por tonometría de Goldmann
- Tratamiento previo (no mayor a 30 días) establecido con un solo, con la combinación dorzolamida/timolol.
- Sin criterios para envío a tercer nivel de atención.

Criterios de exclusión:

- Menores de 40 años.
- Con *diagnóstico de sospecha* de glaucoma de ángulo abierto. (Excavación papilar sospechosa)
- Con criterios de envío a tercer nivel.
- Con presencia o antecedentes de válvula de Ahmed, trabeculectomía, iridotomía o iridectomía.
- Catarata densa, procesos inflamatorios oculares, tumores de órbita, superficie ocular o intraoculares
- Hipersensibilidad a timolol, dorzolamida

- Uso de lentes de contacto
- Cualquier otro tipo de glaucoma diferente al GPAA
 - Glaucoma por trauma
 - Glaucoma inducido por corticoesteroides
 - Glaucoma congénito
 - Glaucoma neovascular
 - Glaucoma por síndrome de pseudo-exfoliación

Criterios de eliminación:

- Datos incompletos necesarios para el seguimiento.
- Pacientes que no acudan a una consulta de valoración subsecuente
- Incumplimiento de tratamiento por más de un mes

MUESTREO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

En este protocolo de estudio se realizó el cálculo del tamaño de muestra finita, utilizando la siguiente formula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

En México no existen datos confiables de la prevalencia de glaucoma; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud indica que existe una prevalencia aproximada de glaucoma en nuestro país en personas mayores de 40 años de

aproximadamente 2 % a 4 %. Por otro lado, el estado de Puebla cuenta con una población de 2,157,050 de personas mayores de 40 años en el año 2020, de acuerdo con datos del INEGI; de manera que en el estado de Puebla existen aproximadamente 86 282 personas afectadas por el GPAA:

N es la población calculada afectada por GPAA	86 282	q es 1-p (1-0.05)	95% (0.95)	d es la precisión	5% (0.05)
Zα es 1.96	Seguridad del 95 %	p es la proporción esperada	5% (0.05%)	Tamaño de muestra	75

El tipo de muestreo del presente protocolo será consecutivo no probabilístico.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor o medida
Género	Características fenotípicas que diferencian a mujeres y hombres entre sí	Diferencias físicas entre hombres y mujeres que encontramos durante la exploración física	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Mujer. 2. Hombre

Edad	Tiempo de vida de un ser vivo desde que nace hasta la fecha.	Número de años vividos hasta el día de su atención médica.	Cuantitativa	Razón	1. Años
Presión intraocular (PIO)	Es un término estadístico que hace referencia al rango de PIO esperable en la población general, y que no es aplicable a un sujeto en concreto.	Presión calculada mediante tonometría de aplanamiento o indentación, expresada en milímetros de mercurio	Cuantitativa	Razón	1. Milímetros de mercurio
Hipertensión intraocular	PIO mayor de 21 mmHg sin indicios de causas secundarias u otros hallazgos clínicos	Presión calculada mediante tonometría de aplanamiento o indentación, expresada en milímetros de mercurio que es mayor al límite normal sin otras alteraciones	Cuantitativa	Razón	1. Milímetros de mercurio
Diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto	Neuropatía óptica asociada a la edad que se caracteriza por excavación progresiva del nervio óptico, déficit visual y ángulo iridocorneal abierto en la gonioscopia.	Paciente que cumple con los criterios definitorios de la enfermedad, es decir, cambios visuales, excavación del disco óptico y	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No

		ángulo iridocorneal abierto en la gonioscopia			
Tratamiento farmacológico (grupo con dorzolamida/timolol)	Medicamentos (dorzolamida/timolol) otorgados para el tratamiento de los síntomas de una enfermedad al no existir tratamiento curativo.	Fármacos utilizados generalmente para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de glaucoma: timolol, dorzolamida, latanoprost, travoprost, acetazolamida, brimonidina, etc.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva para las variables cuantitativas, reportando medias y desviación estándar para aquellas variables que seguían una distribución normal, y medianas para aquellas con distribución no normal. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes.

Se realizaron pruebas de normalidad para evaluar la distribución de las variables. Para comparar los promedios de la presión intraocular (PIO) entre las mediciones en diferentes momentos (basal, 30 días y 60 días), se utilizó la prueba t de Student pareada para datos dependientes, dado que se trató de mediciones repetidas en los mismos pacientes y los datos seguían una distribución normal.

Para las comparaciones entre los tres momentos de medición (PIO basal, 30 días y 60 días) en los que se utilizó Friedman. Esta prueba se aplicó debido a que se trataba de mediciones repetidas en el mismo grupo de pacientes, pero con una distribución no normal de los datos. Si se detectaron diferencias significativas, se realizó un análisis post-hoc con la prueba de Wilcoxon para comparar de manera específica las diferencias entre las mediciones de PIO.

Para evaluar la asociación entre las metas terapéuticas y variables como género y edad, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para determinar si existía una relación significativa entre estas variables categóricas y las categorías de metas terapéuticas. En caso de que se detectaran frecuencias esperadas menores a 5 en alguna de las celdas de la tabla de contingencia, se aplicó la prueba exacta de Fisher para garantizar la validez del análisis.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue sometido para su aprobación al comité local de investigación en salud.

La investigación fue de riesgo mínimo, estudio prospectivo que empleó el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

El presente trabajo de investigación estuvo apegado en todo momento a:

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud.

Título segundo, capítulo 1, artículo 17, fracción II (Diario Oficial de la Federación de 1983).

Los lineamientos generales para la realización de investigación médica en las áreas de epidemiología y servicios de salud, clínica, biomédica y educativa en las

instalaciones del IMSS. La información será confidencial, se protegerá la privacidad de los pacientes involucrados en el estudio.

Apegó a la declaración de Helsinki modificada por la 64ª Asamblea General de Fortaleza, Brasil en octubre del 2013 y a las normas éticas internacionales y a las normas institucionales relacionadas con la investigación científica.

La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial compromete al médico con las palabras “La salud de mi paciente será mi primera consideración”, y el Código Internacional de Ética Médica declara que “Un médico debe actuar solo en el interés del paciente al proporcionar atención profesional que pudiese tener el efecto de debilitar el estado físico y mental del paciente”.

ARTICULO 18.- El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

RECURSOS HUMANOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

- Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida, Cirujano Oftalmólogo, Profesor Titular de la Especialidad de Oftalmología, Hospital General de Zona N° 20.
- M.C. Patricia Seefoó Jarquín, CCEIS. Adscrita al Hospital General de Subzona con UMF 8, OOAD Tlaxcala, Asesora Metodológica.
- Dr. José de Jesús Silva Quiroz, Residente de Oftalmología del Hospital General de Zona N° 20/UMAA.

Recursos materiales

- Medicamento (dorzolamida/timolol)
- Material bibliográfico,
- Hojas de recolección de datos,
- Papelería, computadoras,
- Microsoft Office y Microsoft Excel
- Impresora y paquete de análisis estadístico R.

Recursos financieros

- Los propios del Instituto Mexicano del Seguro Social.

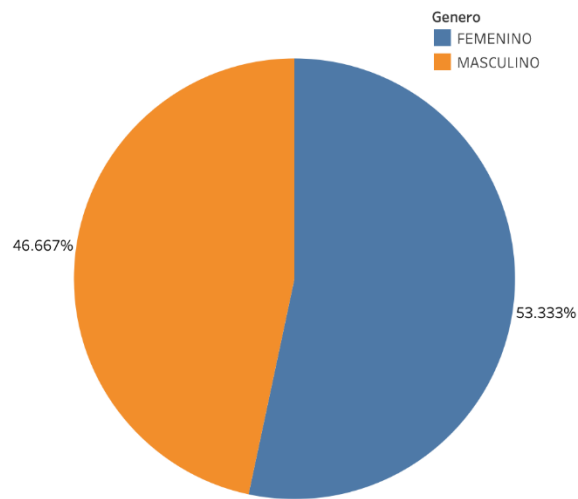
Factibilidad

La presente investigación fue factible, dado que se cuenta con los insumos materiales (medicamentos dorzolamida/timol, incluido en el cuadro básico del IMSS y disponibles en nuestra unidad hospitalaria) y humanos suficientes, así como la infraestructura necesaria donde se llevó a cabo la investigación (HGZ 20/UMAA).

RESULTADOS

Los resultados de este estudio denominado: “Eficiencia de dorzolamida/timolol en el tratamiento de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto de reciente diagnóstico”; evaluó a 75 pacientes, en los cuales no hubo exclusión, encontrándose un rango de edad de 40 a 84 años, edad promedio de 58.01 años, con una desviación estándar de ± 10.39 años. Por género se encontró un 53.33 % de mujeres afectadas por glaucoma y 46.667 % de hombres. (Ver graficas 1 y 2)

Edad

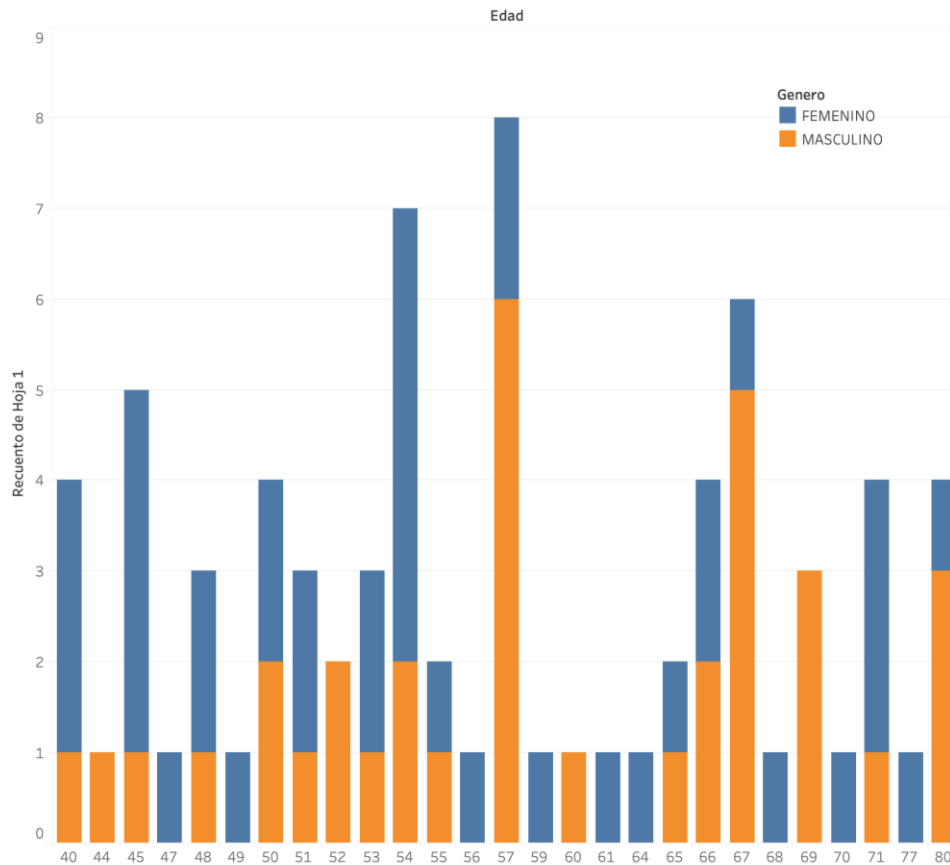


Grafica 1

Medida	Edad
Media	58.0133333
Mediana	57
Moda	57
Desviación estándar	10.3981461
Varianza	108.121441
Rango	40
Mínimo	40
Máximo	80

Tabla 1

Histograma edades



Grafica 2 (histograma de edades)

Las situaciones típicas en las que se utiliza la prueba t de Student pareada incluyen:

1. Estudios antes y después del tratamiento: Por ejemplo, medir el nivel de una variable en un grupo de personas antes de administrar un tratamiento y luego medir nuevamente después del tratamiento para ver si hubo una diferencia significativa.
2. Comparación de dos métodos o condiciones en los mismos sujetos: Puedes usar la prueba t de muestras pareadas para evaluar si dos métodos diferentes tienen un impacto significativo en una variable de interés cuando se aplican a las mismas personas o elementos.

3. Evaluación de la diferencia entre dos momentos en el tiempo: Puedes utilizar esta prueba para comparar las mediciones tomadas en dos momentos diferentes, como antes y después de un evento, en el mismo grupo de individuos.

El proceso de realizar una prueba t de Student pareada implica los siguientes pasos:

1. Obtener una muestra de datos emparejados o relacionados.
2. Calcular las diferencias entre los pares de datos para cada observación. Esto crea una nueva muestra de diferencias
3. Realizar una prueba t estándar en la muestra de diferencias.

Posteriormente se aplicaron los pasos previamente descritos y se determinó si el valor resultante de la prueba es menor que un nivel de significancia predefinido (generalmente 0.05).

La prueba t de Student pareada es una herramienta útil para detectar cambios significativos en los datos cuando se trabaja con observaciones relacionadas, ya que tiene en cuenta la correlación entre las medidas emparejadas y puede ser más poderosa que la prueba t de dos muestras independientes en tales casos.

Medida	Reducción PIO (mmHg)	Reducción PIO (%)
Media	7.706666667	34.51717934
Mediana	8	34.7826087
Moda	8	36.36363636
Desviación Es	1.440470394	6.047467765
Varianza	2.074954955	36.57186637
Rango	6	28.26086957
Mínimo	5	21.73913043
Máximo	11	50

Dado que en la presente tesis se tomaron mediciones en pacientes en un momento previo, uno intermedio y un momento final, emplearemos la prueba t de student pareada.

Siguiendo el procedimiento anteriormente mencionado:

1. Se obtuvo un conjunto de datos relacionado: 75 mediciones independientes para la PIO en un momento inicial (basal), se administró un tratamiento y se vuelve a medir la PIO en el momento final (60 días después).

2. Se calculo la diferencia ($d_i=y_i-x_i$) entre las dos observaciones para cada paciente y de este nuevo conjunto de datos se calcula el promedio $\langle d \rangle = -8.56$

De este nuevo conjunto d_i , se calculó la desviación estándar (DE) de las diferencias d_i , la cual se usa para calcular entonces el error estándar de las diferencias de las ($n=75$) mediciones:

$$\text{Error Estándar}(d_i) = EE (d_i) = \frac{DE}{\sqrt{n}} = \frac{1.61}{\sqrt{75}} = 0.1859$$

Posteriormente, se calculó el estadístico T, el cual está dado por la expresión:

$$T = \frac{\langle d_i \rangle}{EE(d_i)} = \frac{-8.56}{0.1859} = -46.04$$

Finalmente quedo comparar T con el valor de la distribución t, considerando n-1 grados de libertad. Considerando una significancia estadística 0.05 y n-1=74 grados de libertad, el valor encontrado en tablas es de 1.66 lo que lleva a determinar que

el valor $T=-46.04$ es menor que el valor de la distribución t con $p=0.05$ y $n-1=74$ grados de libertad. Esto conlleva a desestimar la hipótesis nula y concluir que si hay diferencia entre el momento inicial y el final.

Por tanto, se obtuvieron los siguientes resultados al utilizar la prueba t de student: eficiencia global de hipotensión intraocular de esta combinación de medicamentos oftálmicos fue del 38.8 %, además de encontrarse una mediana de 38.10% y moda de 36.36% y una desviación estándar de 1.66. encontrándose una presión intraocular promedio de 22.32 mmHg, desviación estándar de 1.41 mmHg; presión intraocular promedio a los 30 días de 14.8 mmHg, desviación estándar de 1.83 mmHg, finalmente a los 60 días de iniciado el tratamiento se encontró una presión intraocular promedio de 13.76 mmHg con una desviación estándar de 1.53 mmHg. Además del análisis global de valoró la eficiencia de estos medicamentos frente a puntos de corte de presión intraocular límite de acuerdo con el daño glaucomatoso presente, por lo que para presiones intraoculares mayores a 21 mmHg se encontró una eficiencia del 100 %, para presiones menores o iguales a 18 mmHg fue de 99 %, para menor o igual de 15 mmHg fue de 88 % y para presiones menores o iguales de 12 mmHg fue de 20 %.

Pruebas de normalidad arrojaron hipótesis nula por lo que no se considera que los datos siguen normalidad, se decidió usar pruebas no para métricas, como se describe en la tabla siguiente

	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PIO basal	,229	75	,000	,769	75	,000
PIO 30 días	,201	75	,000	,944	75	,002
PIO 60 días	,156	75	,000	,959	75	,017

Se buscó si existía asociación entre edad, género y la PIO, por lo que se aplicaron chi cuadrada y prueba de Kruskal-Wallis; resultados, en las siguientes tablas.

	Cantidad	Porcentaje (%)	Edad Promedio	Reducción PIO (mmHg)
Glaucoma Leve (19-21 mmHg)	1	1.333333333	51	11
Glaucoma Moderado (15-18 mmHg)	36	48	58.05555556	6.833333333
Glaucoma Severo (<14 mmHg)	38	50.66666667	58.15789474	8.447368421

Variable Analizada	Prueba Estadística	Valor p	Resultado
Género vs. Metas Terapéuticas	Prueba de Chi-cuadrado (χ^2)	0.237	<input type="checkbox"/> No hay asociación significativa
PIO (mmHg) vs. Metas Terapéuticas	Prueba de Kruskal-Wallis	0.000001	<input checked="" type="checkbox"/> Hay diferencias significativas
PIO (%) vs. Metas Terapéuticas	Prueba de Kruskal-Wallis	0.000	<input checked="" type="checkbox"/> Hay diferencias significativas
Edad vs. Metas Terapéuticas	Prueba de Kruskal-Wallis	0.732	<input type="checkbox"/> No hay diferencias significativas

Prueba de Friedman

La prueba de Friedman es una prueba no paramétrica utilizada para comparar más de dos muestras relacionadas cuando la distribución de los datos no es normal. Se utiliza en este caso para evaluar cambios en la PIO en diferentes momentos de seguimiento.

Estadístico	Valor
Chi-Cuadrado	132.168
Grados de Libertad	2
p-valor	0.00

Resultados principales del test de Friedman en tu análisis:

- N (tamaño de la muestra): 75 pacientes
- Chi-Cuadrado: 132,168
- Grados de libertad (df): 2
- Significancia asintótica (p-valor): 0.000

Interpretación:

Dado que el valor de $p < 0.05$, se rechaza la hipótesis nula, lo que indica que existen diferencias significativas en la PIO entre los diferentes momentos de medición (basal, 30 días y 60 días).

Prueba de Wilcoxon

La prueba de Wilcoxon Signed-Rank es una prueba no paramétrica que se usa para comparar dos mediciones relacionadas. Se aplicó para realizar comparaciones pareadas entre la PIO en diferentes momentos.

Comparación	Z-Estadístico	p-valor
PIO 30 días vs PIO basal	-7.596	0.00
PIO 60 días vs PIO basal	-7.573	0.00
PIO 60 días vs PIO 30 días	-5.736	0.00

Resultados principales del test de Wilcoxon en tu análisis:

Comparaciones pareadas:

1. PIO 30 días vs PIO basal

- Z: -7,596
- p-valor: 0.000

2. PIO 60 días vs PIO basal

- Z: -7,573
- p-valor: 0.000

3. PIO 60 días vs PIO 30 días

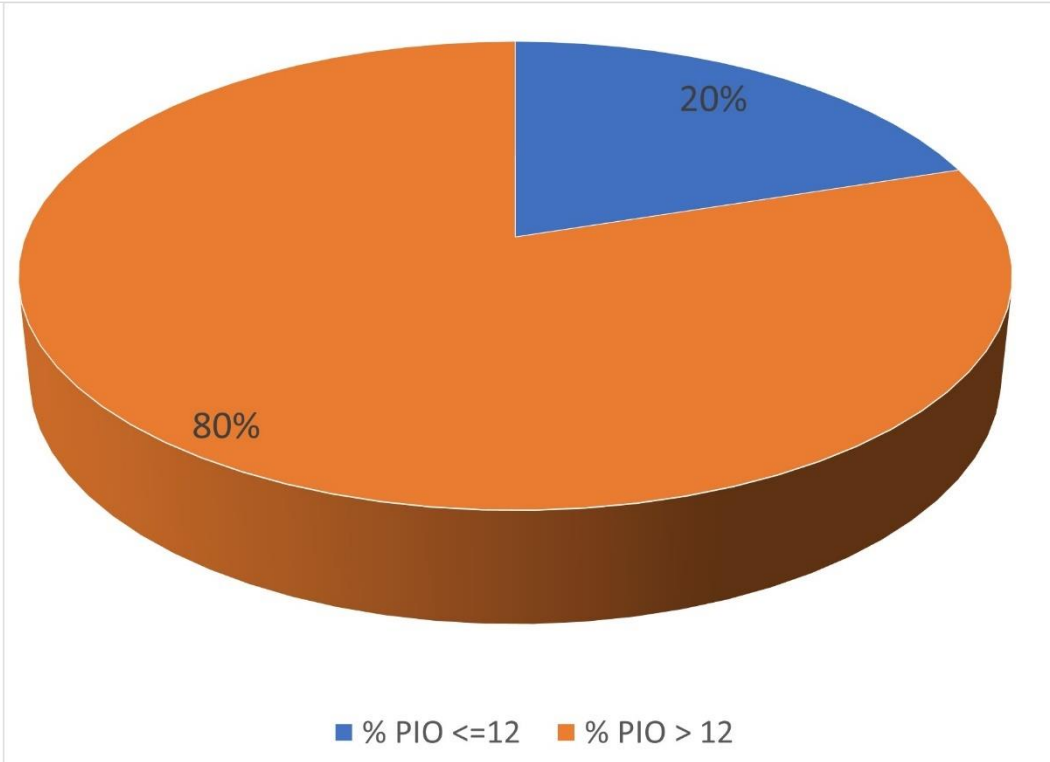
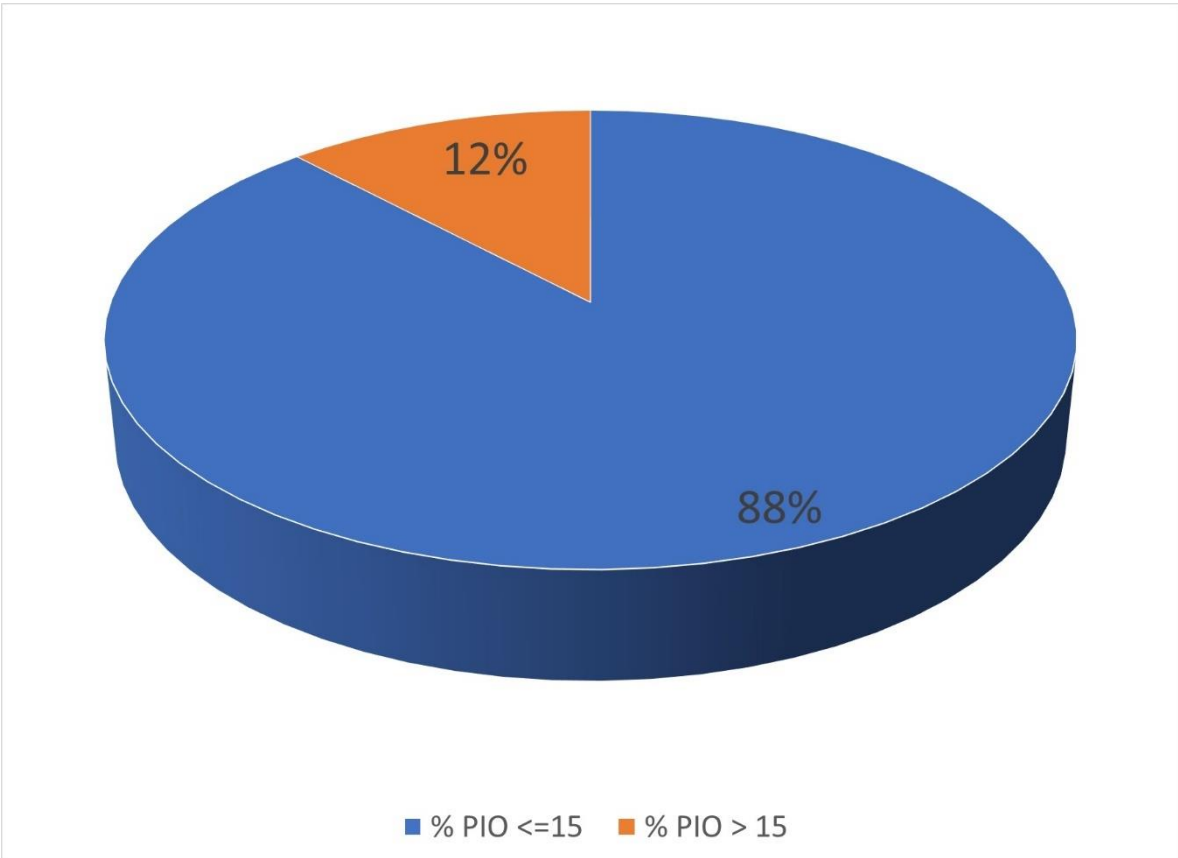
- Z: -5,736
- p-valor: 0.000

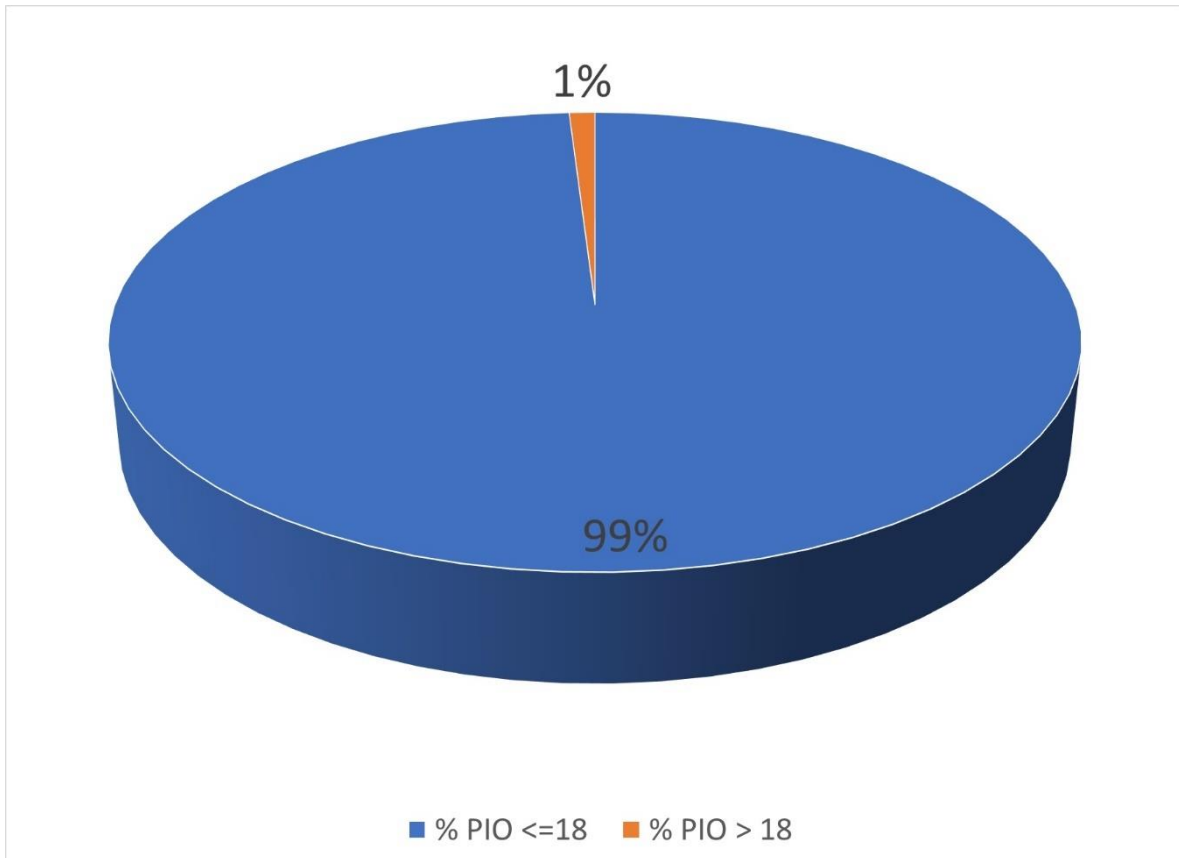
Interpretación:

- En todos los casos, el valor de $p < 0.05$, lo que indica que hay una reducción significativa en la PIO en cada intervalo de tiempo evaluado.

- La mayor reducción ocurre entre la PIO basal y los 30 días, seguida de una disminución adicional a los 60 días.
- La diferencia entre 60 días y 30 días también es significativa, lo que sugiere una tendencia continua a la reducción de la PIO con el tiempo.

“Se realizó la prueba de Friedman para evaluar cambios en la PIO en diferentes momentos de seguimiento, mostrando diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2 = 132.168$, $df = 2$, $p < 0.001$). Posteriormente, se realizaron comparaciones post hoc con la prueba de Wilcoxon, encontrándose diferencias significativas entre la PIO basal y la PIO a los 30 días ($Z = -7.596$, $p < 0.001$), así como entre la PIO basal y la PIO a los 60 días ($Z = -7.573$, $p < 0.001$). También se identificó una diferencia significativa entre la PIO a los 30 y 60 días ($Z = -5.736$, $p < 0.001$), lo que indica una reducción progresiva de la PIO en el tiempo.”





DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran que la presión intraocular (PIO) disminuyó significativamente en los pacientes tratados con dorzolamida/timolol.

- La prueba de Friedman mostró una diferencia significativa entre las mediciones de PIO basal, PIO a los 30 días y PIO a los 60 días ($p < 0.05$), lo que confirma que la PIO disminuyó progresivamente con el tiempo.
- La prueba de Wilcoxon aplicada a comparaciones específicas (Basal vs. 30 días, Basal vs. 60 días) también arrojó valores p significativos, lo que indica que la

reducción observada no es producto del azar, sino que el tratamiento fue efectivo en reducir la PIO.

Metas Terapéuticas y Respuesta al Tratamiento

Los análisis de Kruskal-Wallis revelaron que la reducción de PIO en mmHg y porcentaje fue significativamente diferente entre las distintas metas terapéuticas ($p < 0.05$). Esto sugiere que algunos pacientes experimentaron una mayor reducción de PIO que otros, lo cual puede estar relacionado con factores individuales como PIO basal, respuesta al tratamiento o adherencia.

- El género no influyó significativamente en el logro de las metas terapéuticas ($p = 0.237$), lo que sugiere que la efectividad del tratamiento es similar en hombres y mujeres.
- La edad tampoco tuvo un impacto significativo ($p = 0.732$), indicando que la reducción de PIO fue similar en todos los grupos etarios.

Implicaciones Clínicas

Estos hallazgos confirman que el uso de dorzolamida/timolol es eficaz en reducir la PIO en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, alcanzando valores cercanos a las metas terapéuticas establecidas.

- La reducción significativa en los tres momentos evaluados respalda la utilización de este tratamiento en el sistema de salud pública.

- La variabilidad en la respuesta sugiere que se debe evaluar de forma individual la adherencia y factores adicionales que puedan influir en la eficacia del tratamiento.

CONCLUSIÓN

El estudio realizado sobre la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto muestra que el tratamiento con dorzolamida/timolol en combinación tiene una reducción significativa de la PIO, con resultados consistentes con los valores observados en estudios previos, que reportan una reducción de la PIO en el rango de 24% a 30%. Este hallazgo resalta la eficacia de este tratamiento combinado en el control de la PIO en pacientes con glaucoma.

La comparación con latanoprost monoterapia, que muestra una reducción de PIO en el rango de 20% a 34%, se realizó con el objetivo de evaluar la eficiencia de dorzolamida/timolol en relación con este tratamiento bien establecido. Los resultados indican que la eficiencia de dorzolamida/timolol es comparable a la de latanoprost, con ambas terapias mostrando reducciones significativas de la PIO. Sin embargo, la combinación dorzolamida/timolol parece estar más cerca del límite superior de la reducción observada con latanoprost, sugiriendo que puede ser tan eficiente como latanoprost en términos de reducción de PIO.

Además, género y edad no tuvieron un impacto significativo en la eficacia, lo que subraya la eficiencia general del tratamiento en diversas poblaciones. La

variabilidad en la respuesta entre pacientes sigue siendo un factor importante, lo que resalta la necesidad de una evaluación individualizada en la elección del tratamiento.

En conclusión, la combinación dorzolamida/timolol ofrece una eficiencia comparable a la de latanoprost, mostrando una reducción significativa de la PIO, y constituye una opción terapéutica efectiva y viable para el manejo del glaucoma primario de ángulo abierto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahabadi N, Foris LA, Tripathy K. Open Angle Glaucoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/>
2. Tang W, Zhang F, Liu K, Duan X. Efficacy, and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul 26;98(30): e16597.
3. Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy, and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018 May;96(3): e277–84.


4. Bak E, Kim YK, Ha A, Han YS, Kim JS, Lee J, et al. Association of Intereye Visual-Sensitivity Asymmetry With Progression of Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Jul 6;62(9):4.
5. Quigley HA. 21st century glaucoma care. *Eye*. 2019 Feb;33(2):254–60.
6. BMJ Publishing Group Ltd. BMA House TS. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun 1;101(6):130–95.
7. Wang Y, Liao Y, Nie X. Comparative evaluation of Latanoprostene Bunod, Timolol Maleate, and latanoprost Ophthalmic Solutions to assess their safety and efficacy in lowering intraocular pressure for the management of Open-Angle Glaucoma. *Clinics*. 2020;75: e1874.
8. Xing Y, Zhu L, Zhang K, Huang S. The efficacy of the fixed combination of latanoprost and timolol versus other fixed combinations for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2020 Feb 27;15(2): e0229682.
9. Pakravan M, Naderi Beni A, Yazdani S, Esfandiari H, Mirshojaee S. Efficacy, and safety of timolol-dorzolamide fixed-combination three times a day versus two times a day in newly diagnosed open-angle glaucoma. *J Drug Assess*. 10(1):91–6.
10. Wy S, Kim YK, Jeoung JW, Park KH, Ha A. Comparison of Two Combinations of Maximum Medical Therapy for Lowering Intraocular Pressure in Primary Open-angle Glaucoma. *Korean J Ophthalmol KJO*. 2020 Feb;34(1):19–26.

11. Mehran NA, Sinha S, Razeghinejad R. New glaucoma medications: latanoprostene bunod, netarsudil, and fixed combination netarsudil-latanoprost. *Eye*. 2020 Jan;34(1):72.
12. Tripathy K, Geetha R. Latanoprost. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540978/>
13. Cai Z, Cao M, Liu K, Duan X. Analysis of the Responsiveness of Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, and Tafluprost in the Treatment of OAG/OHT Patients. *J Ophthalmol*. 2021 May 25;2021:5586719.
14. Park SW, Lee J, Kook MS. Efficacy, Safety and Patient-Reported Outcomes with Preservative-Free (PF) Tafluprost or PF-Dorzolamide/Timolol Compared with Preserved Latanoprost: A Prospective Multicenter Study in Korean Glaucoma Patients with Ocular Surface Disease. *Pharmaceuticals*. 2022 Feb;15(2):201.
15. Hagraas SM, Al-Duwailah OK, Nassief MA, Abdelhameed AG. Crossover randomized study comparing the efficacy and tolerability of preservative-free Tafluprost 0.0015% to Latanoprost 0.005% in patients with primary open-angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Sep;69(9):2475–80.
16. Konstas AG, Boboridis KG, Kapis P, Marinopoulos K, Voudouragkaki IC, Panayiotou D, et al. 24-Hour Efficacy and Ocular Surface Health with Preservative-Free Tafluprost Alone and in Conjunction with Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma Patients Insufficiently Controlled with Preserved Latanoprost Monotherapy. *Adv Ther*. 2017;34(1):221–35.

17. Hou P, Gao P, Yang Q, Zheng F, Peng K. Effect of latanoprost on intraocular pressure, visual acuity and C-reactive protein. *Saudi J Biol Sci.* 2020 Jun;27(6):1569–72.
18. Călugăru D, Călugăru M. What We Have Learned From the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2018 Aug 1;192:248–9.
19. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology.* 1998 Oct 1;105(10):1945–51.
20. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology.* 1998 Oct 1;105(10):1952–9.
21. Qi YX, Liu H wei, Sun Q, Su X jie, Han L. Can dorzolamide/timolol-fixed combination effectively treat primary open-angle glaucoma? *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 20;99(47):e23245.
22. Bell K, Korb C, Butsch C, Giers BC, Beck A, Strzalkowska A, et al. A Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Crossover Phase III Equivalence Study of Generic Dorzolamide 2% versus Innovator Trusopt® Eye Drop Solution in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *J Ophthalmol.* 2022 Jul 20;2022:5249922.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD	
	Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)	
	Nombre del estudio:	EFICIENCIA DE DORZOLAMIDA/TIMOLOL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DE RECIENTE DIAGNÓSTICO
	Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla, 2022	
Número de registro institucional:	En proceso	
Justificación y objetivo del estudio:	Estimado derechohabiente, por este medio se le invita a participar en el presente estudio llamado: Eficiencia de Dorzolamida/timolol en el tratamiento de pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma primario de ángulo abierto. Este estudio tiene la finalidad de ver qué tan buena es la combinación de los medicamentos dorzolamida y timolol para los pacientes con diagnóstico de glaucoma, es decir, para tratar esta enfermedad que padece usted.	
Procedimientos:	A usted se le dará estos medicamentos para el tratamiento del glaucoma, se le proporcionarán indicaciones de cómo aplicar el medicamento y se le citará en un mes para valorar la presión intraocular	
Posibles riesgos y molestias:	Son los propios del medicamento como ardor y sensación de pinchazos en el ojo, alteración del sentido del gusto, erosión corneal, congestión conjuntival, visión borrosa, lagrimeo y prurito ocular.	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Control de la presión intraocular y de la progresión del glaucoma, así como una mejor atención a usted y conocidos que cuenten con el diagnóstico de glaucoma	

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si Usted quiere, al finalizar el estudio se le proporcionará una copia de los resultados obtenidos, el cual deberá solicitar a los investigadores responsables de este estudio, así como, si los resultados del estudio son favorables para la combinación dorzolamida/timolol.
Participación o retiro:	Usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento en que lo decida, teniendo la seguridad de que no habrá ningún tipo de repercusión en los servicios que le brinda el Instituto Mexicano del Seguro Social a Usted y a su familia.
Privacidad y confidencialidad:	Tenga usted por seguro que mantendremos la confidencialidad y privacidad de sus datos que nos proporcionó. No daremos a conocer ningún dato personal si no es bajo su propia autorización.
Declaración de consentimiento: Después de haber leído y habiéndose me explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto participar en el estudio
<input type="checkbox"/>	Sí acepto participar en el estudio
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida (tel.: 2221233605)
Colaboradores:	Dr. José de Jesús Silva Quiroz (tel.: 2221395191), Dra. Patricia Seefó Jarquín (tel.: 2461567081)
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud 2108 del HGZ 20 IMSS: Avenida Fidel Velázquez 4211. Heroica Puebla De Zaragoza, Col. Infonavit La Margarita, Puebla, C.P. 72560. Correo electrónico: cie21088@gmail.com	
Si durante su participación en el estudio, identifica o percibe alguna sensación molesta, dolor, irritación, alteración en la piel o evento que suceda como consecuencia de la toma o aplicación del tratamiento, podrá dirigirse a: Área de Farmacovigilancia, al teléfono (55) 56276900, ext. 21222, correo electrónico: iris.contreras@imss.gob.mx	
Nombre y del participante	José de Jesús Silva Quiroz Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Clave: 2810-009-013	

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL						
EFICIENCIA DE DORZOLAMIDA/TIMOLOL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.						
Iniciales	Género		Fecha		Edad	
NSS			Agregado			
Antecedentes personales patológicos						
Alergias						

Antecedentes oftalmológicos			
Criterios operacionales de glaucoma	Sí	No	
Presión intraocular >21 mmHg	Sí	No	En mmHg:
Reducción PIO <21 mmHg (1 mes) (dorzolamida/timolol)	Sí	No	En mmHg:
Reducción PIO <21 mmHg (3 mes) (dorzolamida/timolol)	Sí	No	En mmHg:
EFFECTOS SECUNDARIOS	¿Cuáles?		

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

EFICIENCIA DE DORZOLAMIDA/TIMOLOL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO DE RECIENTE DIAGNÓSTICO									
Meses	1º	2º	3º	4º	5º	6º	8º	9º	10º
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Redacción del protocolo			X						
Aprobación del protocolo				X					
Recolección de información				X	X	X	X		
Análisis de datos							X	X	
Escrito final							X	X	
Publicación								X	X