



BUAP

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

**"EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DORZOLAMIDA/TIMOLOL VERSUS
LATANOPROST EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE
ÁNGULO ABIERTO"**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
Oftalmología.**

**PRESENTA:
Dr. Luis Andrés Lara Hermosillo.**

**DIRECTOR:
Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida.
Médico cirujano Oftalmólogo, adscrito al Hospital General de Zona no. 20.**

**ASESORES:
MC. Patricia Seefoó Jarquín.
CCEIS. Adscrita a Hospital General de Subzona con UMF 8. OOAD Tlaxcala.**

**Número de Registro Institucional
R-2023-2108-160**

Heroica Puebla de Zaragoza. Noviembre 2024.



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE:



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 **CONBIOÉTICA 21 CEI 001 20201117**

FECHA **Viernes, 24 de noviembre de 2023**

Doctor (a) Carlos Teodoro Yopez Labastida

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DORZOLAMIDA/TIMOLOL VERSUS LATANOPROST EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO"** 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-2023-2108-160

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

Doctor (a) SANTILLANA ARCE JOSE GERMAN
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2108

Imprimir

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 A 2 DE DICIEMBRE DE 2024

LOS ASESORES:

DR. CARLOS TEODORO YEPEZ LABASTIDA
DRA. PATRICIA SEEFOÓ JARQUÍN

DE LA TESIS TITULADA:

**"EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DORZOLAMIDA/TIMOLOL VERSUS
LATANOPROST EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO
ABIERTO"**

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE
DR. LUIS ANDRÉS LARA HERMOSILLO

DE LA ESPECIALIDAD DE:
OFTALMOLOGÍA

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

R-2023-2108-160

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

AUTORIZO SU IMPRESIÓN

DR. CARLOS TEODORO YÉPEZ LABASTIDA

MC. PATRICIA SEEFOÓ JARQUÍN



Dra. Socorro Méndez Martínez
COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN
Y ENLACE INSTITUCIONAL
Ced. Esp. 4584580
Mat. 11278974

DR. CARLOS TEODORO YÉPEZ LABASTIDA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA.

AGRADECIMIENTOS.

A mamá y papá, porque les debo todo.

A Julián, Layla y Luca, por cuidar de casa a su manera.

A Brissia, por su amor incondicional, ser mi motor y acompañarme en este viaje.

Al resto de mi familia, por su apoyo y palabras de aliento.

A los nuevos y viejos amigos, por las risas y las cervezas.

A mis maestros por su paciencia y darme la oportunidad de equivocarme.

A cada uno de los pacientes, por su confianza y permitirme aprender de todos ellos.

A los que ya no están; pero estuvieron.

A los que siempre han estado.

A Luis Andrés, porque se lo merece.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES GENERALES	2
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	6
3. JUSTIFICACIÓN	13
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
5. HIPÓTESIS	15
6. OBJETIVOS	15
7. MATERIAL Y METODOS	16
8. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL	16
9. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO	16
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
11. ESTRATEGIA DE MUESTREO	18
12. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	19
13. ESTRATEGIA DE TRABAJO	20
14. RECOLECCIÓN DE DATOS	21
15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
16. LOGÍSTICA	22
17. ASPECTOS ÉTICOS	23
18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	27
19. RESULTADOS	28
20. DISCUSIÓN	32
21. CONCLUSIÓN	36
22. BIBLIOGRAFÍA	37

RESUMEN

EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DORZOLAMIDA/TIMOLOL VERSUS LATANOPROST EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

AUTORES: ¹Dr. Yépez-Labastida C, ²MC. Seefoó-Jarquín P, ³Dr. Lara-Hermosillo L, ¹Médico Oftalmólogo adscrito al Hospital General de Zona número 20, ²CCEIS. Adscrita al Hospital General de Subzona con UMF 8, OOAD Tlaxcala, ³Residente de Oftalmología del Hospital General de Zona número 20.

ANTECEDENTES: El glaucoma se caracteriza por el aumento de la excavación de la cabeza del nervio óptico y el daño del campo visual. El único tratamiento del que hay evidencia, para detener o retrasar la progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa es reducir la presión intraocular, esto se logra con mayor frecuencia con medicación tópica ya sea como monoterapia o como terapia combinada. Pocos ensayos han comparado los efectos reductores de la presión intraocular de los análogos de las prostaglandinas vs. el inhibidor de la anhidrasa carbónica más la terapia de combinación de dosis fija de betabloqueadores a través de la perimetría estandar automatizada.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de dorzolamida/timolol en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto comparado con latanoprost.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevo a cabo en el servicio de oftalmología en el Hospital General de Zona Número 20 “La Margarita”. Se incluyeron hombres y mujeres mayores 18 años, a los cuales se les identifico datos sociodemográficos cuando acudieron al departamento con el diagnostico de glaucoma de ángulo abierto y se encontraban en tratamiento con latanoprost cada 24 horas por la noche o dorzolamida-timolol cada 12 horas desde hace al menos un año. Se valoró la adherencia al tratamiento, se midió la presión intraocular y se realizó campimetría para con este último determinar la eficacia de los tratamientos. El muestreo del presente protocolo fue consecutivo no probabilístico, el análisis estadístico fue descriptivo e inferencial con U Mann-Whitney.

RESULTADOS: Se incluyeron 126 sujetos con predominancia del género femenino y una mediana de edad de 54 años (21-91 años), a los cuales se les realizó toma de presión intraocular donde la mayoría presentó presiones menores a 14mmHg y con la campimetría se observó que la combinación dorzolamida/timolol y el latanoprost tienen comportamientos similares en cuanto a la progresión y control del glaucoma, prueba de U de Mann-Whitney con p valor mayor a 0.05.

CONCLUSIÓN: La eficacia de dorzolamida/timolol en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto comparado con latanoprost fue similar.

PALABRAS CLAVE: glaucoma, latanoprost, dorzolamida, timolol, campimetría.

1. ANTECEDENTES GENERALES

La definición de glaucoma, ha sido testigo de muchos cambios con la evolución de las tecnologías a lo largo del tiempo. Durante los siglos XVII y XVIII, la enfermedad se definía por la presión intraocular. A finales del siglo pasado, por primera vez, la Academia Americana de Oftalmología propuso que la neuropatía óptica glaucomatosa es la única característica definitoria del glaucoma, ni los defectos del campo visual ni el nivel de presión intraocular están en la nueva definición (1).

El término glaucoma incluye una amplia gama de enfermedades crónicas que causan daño progresivo del nervio óptico, muerte de las células ganglionares de la retina y defectos del campo visual correspondientes (2), estas difieren en su causa, factores de riesgo, demografía, síntomas, duración, tratamiento y pronóstico (3). Colectivamente representan una de las causas irreversibles más comunes de ceguera en todo el mundo (4).

Hay muchas formas de clasificar el glaucoma, primario o secundario, o de acuerdo con la morfología del ángulo de la cámara anterior en ángulos abierto o cerrado. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el tipo de glaucoma más común en todo el mundo (5).

Las características comunes de todas las formas de glaucoma son la pérdida de células ganglionares de la retina, el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina,

el aumento de la excavación del disco óptico con sus patrones de pérdida de visión correspondientes (3).

Los defectos del campo visual resultantes se correlación con a la ubicación del daño del nervio óptico. El daño leve puede ser asintomático, pero a medida que empeora, los síntomas comienzan a desarrollarse, incluida la pérdida irregular de la visión periférica (6).

La gran mayoría de las personas con glaucoma se percatan de la enfermedad en etapas avanzadas, después de que ya se hayan desarrollado los déficits funcionales (6). Si la presión intraocular elevada no se trata, a menudo conducirá a una ceguera irreversible. Incluso entre los pacientes que se someten a tratamiento, casi el 15% desarrollará ceguera en al menos un ojo dentro de los 20 años (7).

El glaucoma se ha convertido en la causa más frecuente de ceguera irreversible en todo el mundo (3). En 2010, 2 millones de personas alrededor del mundo perdieron la vista secundario a glaucoma (8). En 2015, el glaucoma contribuyo con el 8.49% de la ceguera en adultos mayores de 50 años. Se estima que cerca de 80 millones de personas se vieron afectadas en 2020, de las cuales al menos el 10% fueron clasificadas como ciegas (4).

Debido al rápido aumento del envejecimiento de la población en todo el mundo, se espera que en el futuro el número de personas que padecen esta enfermedad incremente (9), aunque una gran proporción de los casos de glaucoma en todo el mundo permanecen sin diagnosticar o no se manejan de manera óptima. Esto es particularmente común en muchos países en vías de desarrollo (10).

La estimación precisa de la prevalencia actual del glaucoma y las proyecciones futuras del número de personas con glaucoma son fundamentales para la formulación de políticas de salud adecuadas adaptadas a las diversas poblaciones en todo el mundo (9).

El número de casos de GPAA en la población adulta (40–80 años) se estimó en 52,68 millones en 2020 y 79,76 millones en 2040, lo que representa un aumento del 74% del 2013 al 2040. La prevalencia de GPAA basada en la población varía ampliamente entre estudios individuales, debido a variaciones en factores de riesgo como edad, género y ubicación geográfica de la población (9).

Asia tiene el mayor porcentaje de individuos que padecen glaucoma, 53%, y África cuenta con la prevalencia más alta (9), sin embargo, las personas con descendencia latina experimentan un mayor aumento en la prevalencia de GPAA por década de vida en comparación con las personas de ascendencia africana y se pronostica que se convertirá en el grupo demográfico más grande afectado por glaucoma para 2050 (11).

Los Angeles Latin Eye Study (LALES) evaluó sujetos latinoamericanos. LALES reportó una prevalencia de glaucoma de ángulo abierto en sujetos de ascendencia latina del 4,74%, aumentando con la edad al 22% en sujetos mayores de 80 años frente a aquellos entre 40 y 49 años. Este estudio también encontró que, de los sujetos diagnosticados con glaucoma, aproximadamente las tres cuartas partes no sabían que tenían la enfermedad (10). Además, también se ha observado ciertas diferencias entre el comportamiento de la

repuesta de los colirios antiglaucomatosos entre las diferentes poblaciones, entre ellas la mexicana y la asiática (11).

Entre otros factores de riesgo a considerar son los familiares de primer grado, la presión intraocular, errores refractivos, síndrome de pseudoexfoliación y de dispersión pigmentaria. Las personas con antecedentes familiares de primer grado positivos tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar glaucoma. En cuanto a las personas con miopías de -4 dioptrías tienen un riesgo dos a tres veces mayor de glaucoma. Y por otro lado el síndrome de pseudoexfoliación aumenta el riesgo de glaucoma de ángulo abierto de 4 a 6 veces (6).

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Desde un punto de vista fisiopatológico y terapéutico, la presión intraocular es el principal factor de riesgo modificable, ya que la progresión del glaucoma suele detenerse si dicha presión se reduce un 30-50% de base (3).

Como la pérdida de visión no se puede revertir, es imperativo detectar e iniciar un tratamiento rápido y temprano. El objetivo del tratamiento es reducir la presión intraocular, ya sea disminuyendo la producción de humor acuoso o mejorando el flujo de salida (7). Actualmente, es el único método basado en la evidencia para disminuir el riesgo de progresión del campo visual para tratar el glaucoma (13).

La perimetria es la prueba que ayuda a detectar la pérdida de visión periférica y además de diagnosticar el glaucoma, permite monitorearlo a través de gráficos e índices. Se ha visto que, así como la calidad visual y la sensibilidad al contraste mejoran tras iniciar la terapia hipotensora, lo hace de la misma forma la desviación media (14), y esta mejoría es paralela con otros estudios paraclínicos como la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral o los potenciales visuales evocados (15).

A su vez, también se ha documentado que cuando existe un deterioro la desviación media permite su detección de forma más temprana que la desviación estándar del patrón o el índice de campo visual (16).

La reducción de la presión intraocular se logra mediante tratamiento farmacológico, terapia con láser o cirugía. La meta es una reducción hacia un nivel objetivo individual en el que es poco probable que progrese más el daño del nervio óptico glaucomatoso. La presión meta para un ojo en particular se estima en función de la presión intraocular previa al tratamiento, la gravedad del daño, la presencia de factores de riesgo de progresión, la esperanza de vida y la posibilidad de efectos adversos del tratamiento (3).

Tenemos la obligación de eliminar la creencia incorrecta de que el valor de PIO de 21 mmHg es significativo o representa un punto de referencia para el tratamiento, debemos determinar la PIO en cada persona y cada ojo y debe establecerse y lograrse un objetivo razonable de reducción (16).

El objetivo del estudio Ocular Hypertension Treatment era reducir los casos sospechosos de glaucoma en un 20% y <21 mm Hg, que es un rango objetivo inicial razonable para muchos ojos con GPAA tempranos. Sin embargo, el rango objetivo se adaptó al grado de lesión por glaucoma en el Estudio Colaborativo de Tratamiento Inicial de Glaucoma, extendiéndose a una reducción del 40 % para aquellos con daño severo al inicio (16).

Para el manejo inicial en búsqueda de la reducción de la presión intraocular hay múltiples esquemas terapéuticos para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, desde monoterapia hasta abordajes intensivos donde en estos últimos casos los cambios han sido evidentes desde el primer mes (17). Sin embargo, sin importar el tratamiento elegido, el resultado depende en gran medida de los niveles de presión intraocular basales (18).

Hay disponibles varias categorías de fármacos tópicos para reducir la presión intraocular. La elección del medicamento se ve afectada por el costo, los efectos adversos y los horarios de dosificación (13).

Entre los muchos medicamentos hipotensores, los análogos de prostaglandinas han sido recomendados como terapia de primera línea en glaucoma e hipertensión ocular por las guías de la Sociedad Europea de Glaucoma, en términos de su eficacia para reducir la PIO, bajo riesgo de efectos adversos sistémicos, buena tolerancia y conveniente dosificación una vez al día (13).

Entre ellos, el latanoprost fue el primero de los análogos de la prostaglandina F2 tópica (PGF2 α) actualmente disponible que se lanzó para el glaucoma o la hipertensión ocular y que aún representa la mayoría de las prescripciones (13). Los análogos de prostaglandinas promueven la salida del humor acuoso a través de la vía uveoescleral y la red trabecular (20).

Desde 1998, está demostrada la seguridad y eficacia de la aplicación del latanoprost una vez al día tras un año de tratamiento en el manejo del glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular (21).

El control inadecuado de la PIO con un solo fármaco a menudo justifica la adición de otros fármacos antiglaucomatosos (20), la reducción inefectiva de la PIO exige la adición de más de un hipotensor ocular, lo que conduce a un aumento en la frecuencia y el perfil de

efectos secundarios con la carga adicional de un mayor costo. Estos factores afectan el cumplimiento con una adherencia cuestionable (22).

En tales casos, las combinaciones de dos fármacos en un solo frasco son preferibles a la adición de un segundo fármaco único para facilitar la administración y minimizar los efectos secundarios relacionados con los conservadores (20).

Para los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que requieren más de un medicamento para alcanzar su presión intraocular objetivo, la terapia de combinación ofrece varias ventajas. Los estudios han encontrado que menos botellas y gotas diarias conducen a un mejor cumplimiento. Actualmente, existen varios agentes combinados disponibles para el tratamiento del glaucoma (23).

Uno de los fármacos antiglaucomatosos tópicos más conocidos que retardan la producción de humor acuoso, es la combinación de inhibidor de la anhidrasa carbónica más betabloqueador, que son igualmente eficaces para la reducción de la presión intraocular que sus componentes por separado (20).

El conjunto de dorzolamida-timolol se convirtió en la primera combinación para reducir la presión intraocular aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y sigue siendo uno de los medicamentos más utilizados en todo el mundo (24).

Se han formulado combinaciones de dos, y recientemente tres, medicamentos reductores de la presión intraocular para lograr una mayor reducción que la obtenida con agentes individuales, para permitir menos dosis, reducir la exposición a conservadores y optimizar la adherencia (24).

La satisfacción del paciente es importante para garantizar el adecuado apego al tratamiento y la cooperación con los médicos (25). El poco cumplimiento se considera la barrera más importante para el éxito de la terapia médica (24).

El desafío de la falta de apego de los regímenes terapéuticos sigue siendo una importante preocupación de atención médica mundial. En los Estados Unidos, se ha estimado que la falta de adherencia cuesta entre 100 y 300 mil millones de dólares cada año y causa alrededor de 125 mil muertes por año (26).

La persistencia terapéutica es un fenómeno multifactorial complicado que puede verse influenciado por una serie de variables, relacionadas con el paciente, con la terapia, con las comorbilidades, del sistema de salud y los factores sociales y económicos (26).

La evidencia publicada de varias especialidades médicas sugiere que casi la mitad de los pacientes con enfermedades crónicas asintomáticas no toman sus medicamentos según lo prescrito. Se sabe que la adherencia a la terapia antiglaucoma es baja incluso cuando se compara con el cumplimiento a la terapia para otras afecciones crónicas (4).

La tolerabilidad reducida de la medicación para el glaucoma es común, y los pacientes que reportan síntomas tienen menos probabilidades de cumplir con el tratamiento. La enfermedad de la superficie ocular y la hiperemia son los efectos secundarios más comunes de la medicación tópica (24).

Se ha documentado un cumplimiento deficiente en pacientes con glaucoma en términos de atención médica y uso de medicamentos (25). Entre el 28 y el 55 % de los pacientes con glaucoma que reciben terapia tópica a largo plazo no se adhieren a las terapias establecidas por sus médicos tratantes (26), casi el 20% de los pacientes no visitan a su oftalmólogo en los 18 meses posteriores al diagnóstico de glaucoma, y solo el 10% de los pacientes con glaucoma renuevan continuamente su receta dentro de los 12 meses, lo que sugiere que no están tomando sus medicamentos según lo prescrito (25).

La adherencia a los regímenes de medicación tópica para el glaucoma comprende un espectro de comportamientos de los pacientes. Los pacientes deben surtir y resurtir sus recetas y administrar la dosis adecuada en el ojo correcto a la hora adecuada todos los días. El cumplimiento a la medicación consta de cuatro pasos: obtener la medicación, usar la medicación todos los días, programar las dosis de forma adecuada e infundir con éxito la medicación en el ojo. Esto significa que, si algo interfiere con el medicamento que entra en contacto con el ojo, como no surtir una receta, omitir una dosis o pasar demasiado tiempo entre dosis, el paciente no cumple con los requisitos (25).

La adherencia inadecuada puede disminuir la eficacia del fármaco y empeorar los problemas de salud, aumentando el costo de la atención médica. De hecho, la disminución

de esta puede contribuir significativamente a la progresión de la ceguera en pacientes tratados con glaucoma (26).

La falta de apego se ha relacionado con pacientes que reciben múltiples medicamentos. El éxito terapéutico entre los pacientes con glaucoma disminuyó del 81% con un medicamento al 50% con cuatro medicamentos. En comparación con la administración concomitante de dos medicamentos separados, las combinaciones fijas se han asociado con un mejor cumplimiento del tratamiento. Los requisitos de dosificación más simples pueden reducir la falta de adherencia debido al menor potencial de administración inadecuada de múltiples gotas (25).

En las últimas tres décadas, las combinaciones se han convertido cada vez más en una terapia establecida en el glaucoma, debido al éxito de la dorzolamida/timolol (23). Incluso después de 22 años, dorzolamida-timolol es un medicamento para reducir la PIO más recetados en todo el mundo. (23). El cambio de monoterapias con prostaglandinas a dorzolamida-timolol es una opción clínica bien establecida y popular, aunque no ha recibido la aprobación reglamentaria

formal para esta indicación. Otro escenario clínico popular es el empleo de dorzolamida-timolol como terapia adyuvante en pacientes tratados con prostaglandina que requieren una reducción adicional sustancial de la PIO para detener una mayor progresión (23).

La terapia médica exitosa y de por vida en el glaucoma sigue siendo un desafío clínico importante (26).

3. JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es la causa principal de ceguera irreversible en el mundo. Durante 2010, 60 millones de personas se vieron afectadas por glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC).

Aunque al comparar las dos primeras décadas de este siglo no ha habido cambios en la prevalencia global de glaucoma primario de ángulo abierto, se ha visto que la prevalencia de esta enfermedad va al alza debido a la mayor esperanza de vida y el envejecimiento generalizado de la población. De hecho, se estima que el número de personas con glaucoma en todo el mundo aumentará en 2040 de forma desproporcionada hasta un 74%, resultando en 111,8 millones de afectados siendo cada vez más frecuente encontrar esta enfermedad en la población.

Actualmente existe una amplia gama de opciones terapéuticas, desde un extenso número de gotas hasta cirugías filtrantes; pero son pocos los estudios que comparan dos de los tratamientos de primera línea vigentes, latanoprost y el combinado dorzolamida/timolol.

Por lo tanto, se ha decidido comparar la eficacia de la combinación dorzolamida/timolol comparado con latanoprost en el tratamiento de pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El objetivo de los regímenes terapéuticos actualmente disponibles de glaucoma es preservar la función visual mediante la reducción de la presión intraocular. El tratamiento elegido debe lograr este objetivo con el menor riesgo, la menor cantidad de efectos adversos y la menor interrupción de la vida del paciente, teniendo en cuenta el costo de la terapia. Generalmente, el tratamiento inicial de la hipertensión ocular y de la mayoría de los glaucomas suele implicar el uso de medicamentos.

La combinación dorzolamida/timolol fue la primera aprobada para disminuir la presión intraocular por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos y después de 25 años en el mercado, todavía sigue vigente como una de los medicamentos más comúnmente utilizadas y con mayor éxito para reducir la presión intraocular en todo el mundo.

Sin embargo, los análogos de prostaglandinas son considerados la terapia de primera línea para disminuir la presión intraocular en pacientes con glaucoma, ya que son altamente eficaces, bien tolerados, se administran una vez al día y también son relativamente seguros.

A partir de las estas premisas surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia de la combinación dorzolamida/timolol y latanoprost en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto?

5. HIPÓTESIS

Ho: No hay diferencia de la eficacia de la combinación dorzolamida/timolol en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto comparado con latanoprost.

H1: Hay diferencia de la eficacia de la combinación dorzolamida/timolol en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto comparado con latanoprost.

6. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia de la combinación dorzolamida/timolol versus latanoprost en el tratamiento de pacientes del glaucoma primario de ángulo abierto.

Objetivos específicos:

- Evaluar la eficacia de dorzolamida/timolol cada 12 horas durante 6 meses en pacientes que acudan al servicio de Oftalmología con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.
- Evaluar la eficacia de latanoprost cada 24 horas por la noche durante 6 meses en pacientes que acudan al servicio de Oftalmología con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.
- Comparar la eficacia de dorzolamida/timolol cada 12 horas durante 6 meses versus latanoprost por la noche en pacientes que acudan al servicio de Oftalmología, con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Por el objetivo general: Comparativo

Por maniobra que realizará el investigador: observacional.

Por la temporalidad: longitudinal.

Por la conformación: homodémico.

Por la obtención de los datos: prospectivo.

Por el número de centros a participar: unicentrico.

8. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

El presente protocolo se llevó a cabo en el servicio de Oftalmología del Hospital General de Zona no. 20 y la Unidad Médica de Atención Ambulatoria “San Alejandro” del ÓOAD en Puebla, a partir de que se autorizó el protocolo por el CLIS y hasta terminar de otorgar el tratamiento con latanoprost o dorzolamida/timolol cada uno de los grupos de pacientes durante 6 meses.

9. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO

Población de estudio: Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que acudan al servicio de Oftalmología del Hospital General de Zona no. 20 “La Margarita” y la Unidad Médica de Atención Ambulatoria “San Alejandro” del ÓOAD en Puebla, durante el período que dure el presente estudio.

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes tanto del género masculino como femenino.
2. Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social mayores de 18 años de edad.
3. Que acudieron al servicio de Oftalmología del Hospital General de Zona no. 20 “La Margarita” y la Unidad Médica de Atención Ambulatoria “San Alejandro” para seguimiento de glaucoma primario de ángulo en manejo con dorzolamida/timolol o latanoprost.
4. Aceptaron participar en el estudio y firmen carta de consentimiento informado (Anexo 1).

Criterios de exclusión:

1. Alergia y/o intolerancia conocidas a la dorzolamida, timolol y/o latanoprost indicado en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto.
2. Paciente con tratamiento combinado de dorzolamida/timolol y latanoprost.
3. Paciente con cualquier tipo de tratamiento para glaucoma primario de ángulo abierto que no sea dorzolamida/timolol o latanoprost.

Criterios de eliminación:

1. Derechohabientes que soliciten su egreso voluntario.
2. Datos incompletos necesarios para el seguimiento.
3. Pacientes con cualquier tipo de condición física o mental que impida el seguimiento de las indicaciones médicas y que no tenga persona o tutor responsable.

11. ESTRATEGÍA DE MUESTREO

Tamaño de la muestra

Se puede calcular el tamaño de la muestra, en términos no complicados y generales, para una población finita o para una población infinita, debiendo desglosar la fórmula correspondiente. Ejemplo:

Se calculará el tamaño de la muestra de 186 pacientes registrados con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto en el año 2022 atendidos en el servicio de Oftalmología del Hospital General de Zona no. 20 “La Margarita” y la Unidad Médica de Atención Ambulatoria “San Alejandro”, obteniendo pacientes como muestra:

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

Donde N es el total de la población correspondiente a 186 pacientes registrados con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto en el año 2022 atendidos en el servicio de Oftalmología del Hospital General de Zona no. 20 “La Margarita” y la Unidad Médica de Atención Ambulatoria “San Alejandro”.

Z_{α} es igual a 1.96 (seguridad 95%).

P es la probabilidad de que ocurra el evento (50%).

q es 1- p la probabilidad de que no ocurra el evento (50%).

d es la precisión (5%).

Tamaño de la muestra: 125 pacientes.

Tipo de muestreo

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

12. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor o medida
Presión intraocular	$P=F/A$	Valor al realizar tonometría de Goldmann	Numérica	Cuantitativa discreta	1. mmHg
Genero	Características fenotípicas que diferencia a un hombre de una mujer	Diferencias físicas entre hombres y mujeres que encontramos durante la exploración física, definiéndose como hombre y mujer	Nominal	Cualitativa 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, determinándose solo en años	Numérica	Cuantitativa discreta	1. Años
Campimetría	Estudio del campo visual y la detección de sus defectos	Resultado en los índices de campos visuales (MD y VFI)	Numérica	Cuantitativa discreta	1. dB 2. %
Eficacia	Capacidad de lograr el efecto que se desea o espera.	Disminución presión intraocular y/o sin cambios en índices campímetros	Numérica	Cuantitativa discreta	1. mmHg 2. % dB
Adherencia	Cumplimiento del tratamiento	Apego al tratamiento del hipotensor ocular como está indicado en la receta	Nominal	Cualitativa dicotómica	1. Sí. 2. No.

13. ESTRATEGIA DE TRABAJO

El presente protocolo de estudio se sometió a evaluación por parte del Comité Local de Ética e Investigación. Una vez autorizado, se realizó la siguiente estrategia de trabajo durante los siguientes 6 meses.

- Se incluyeron a todos los derechohabientes mayores de edad que acudieron o fueron referidos a los servicios de Oftalmología del Hospital General de Zona no. 20 y la Unidad Médica de Atención Ambulatoria “San Alejandro” y que cumplieron con los criterios de selección.
- Se les atendió y se les invitó a ingresar al protocolo de estudio, previa explicación clara y detallada.
- En caso de aceptar ingresar al protocolo de estudio, se les dió a leer y firmar la Carta de Consentimiento Informado, tanto al paciente como a su acompañante responsable.
- Se les solicitaron datos personales tales como domicilio y número(s) telefónico(s).
- Con los datos obtenidos durante la historia clínica, nota de ingreso y se llenó la hoja del instrumento de recolección de datos.
- Se delimitó la muestra de acuerdo con los criterios de selección.
- De manera consecutiva los pacientes se dividieron en dos grupos; un grupo fue de aquellos pacientes con latanoprost y el otro, aquellos con la terapia combinada de dorzolamida/timolol.
- A los pacientes pertenecientes de dorzolamida/timolol (65 pacientes) se envió a su domicilio con el siguiente tratamiento: 1 gota de dorzolamida/timolol cada 12 horas.

- A los pacientes pertenecientes al grupo de latanoprost (61 pacientes) se envió a su domicilio con el siguiente tratamiento: 1 gota de latanoprost cada 24 horas por la noche.
- Posteriormente, al día 90 y 180 de iniciado el estudio se le dio seguimiento a los pacientes de forma presencial citándolos y valorando: presión intraocular, y campos visuales (VFI y MD).
- Una vez obtenidos los resultados se realizó análisis estadísticos, análisis de resultados y finalmente, discusión y conclusiones.

14. RECOLECCIÓN DE DATOS

El proceso de recolección de datos finalizó en el momento en que se terminó de reclutar a los 62 pacientes que recibirán en el tratamiento con latanoprost con su respectivo par con tratamiento dorzolamida/timolol.

15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, para variables cuantitativas utilizamos medidas de tendencia central y de dispersión; para cuantitativas, porcentajes. Se concentraron en tablas.

Toda la información recolectada en las hojas del Instrumento de Recolección de Datos (Anexo 3), las características de los participantes y de los resultados se efectuará mediante medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la distribución de los datos se vaciará en el programa estadístico SPSS v.25, donde se procesarán todos los datos.

Después del análisis univariado se realizó el análisis inferencial, se llevarao a cabo en dos etapas, primero mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes previo análisis de normalidad de los datos, con un nivel de significancia de 0.05.

16.LOGÍSTICA

Recursos humanos

- Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida, médico Oftalmólogo adscrito al Hospital General de Zona no. 20.
- MC. Patricia Seefoó Jarquín, Adscrita al Hospital General de Subzona con UMF 8, OOAD Tlaxcala.
- Dr. Luis Andrés Lara Hermosillo, Residente de Oftalmología del Hospital General de Zona no. 20.

Recursos materiales

Se contó con las instalaciones de la unidad médica, lampara de hendidura, medicamento (dorzolamida/timolol, latanoprost), tonómetro de goldmann, campímetro, material bibliográfico, hojas de recolección de datos, papelería, computadoras, impresora y paquete de análisis estadístico SPSS v.25.

Recursos financieros

Los propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y de los investigadores.

Factibilidad

La presente investigación fue factible, dado que se contó con los insumos materiales (medicamento dorzólamida/timolol y latanoprost) y humanos suficientes, así como la

infraestructura necesaria donde se llevo a cabo la investigación (Hospital General de Zona número 20 y Unidad de Atención Ambulatoria). Este estudio sirvió como preámbulo a nuevas investigación y seguimiento de nuestra población derechohabiente.

17.ASPECTOS ÉTICOS

La bioética es el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y del cuidado de la salud, examinada a la luz de los valores y de los principios morales. El presente estudio está sujeto a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial; estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

El presente estudio observa los principios enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) adoptada por la 18a Asamblea General de la AMM, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29a Asamblea de la AMM, Tokio, Japón, octubre 1975, 35a Asamblea de la AMM, Venecia, Italia, octubre 1983, 41a Asamblea general de la AMM, Hong Kong, septiembre 1989, 48a Asamblea Somerset West, África, octubre 1996, 52a asamblea de la AMM, Edimburgo, Escocia, octubre 2000; 53a asamblea general de la WMA, Washington 2002 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 29); 55a asamblea General de la AMM, Tokio, Japón 2004 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 30), 59a Asamblea General de la AMM, Seúl, octubre 2008. La cual es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras

personas que realizan investigación médica en seres humanos y establece que el deber del médico es promover y velar por la salud de las personas y los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. Así mismo, se apega a las normas éticas propuestas en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título primero (Disposiciones Generales) artículo 3o, apartado II, al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, Título Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, artículo 13o (en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar); considerando también el artículo 16, donde dice que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN

PARA LA SALUD: De acuerdo a este Reglamento, títulos del primero al sexto y noveno de 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Atención a la Salud. En el Artículo 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. El presente protocolo de estudio se considera que es una investigación con riesgo mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento. En el Artículo 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.

DECLARACIÓN DE HELSINKI: Con base en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para la investigación en salud en seres humanos con última revisión en Escocia, octubre 2000. En su Artículo 100: La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;
- III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;
- IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación;

- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación;
- VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

CÓDIGO DE NÜREMBERG: El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

INFORME DE BELMONT: Es importante distinguir entre investigación biomédica y del comportamiento, por una parte y, por la otra, la práctica de una terapia aceptada; ella para saber qué actividades deben sufrir revisión para protección de los sujetos humanos de investigación. La distinción entre investigación y práctica se desdibuja en parte porque a menudo ambas se dan juntas (como en la investigación diseñada para evaluar una terapia) y también, porque con frecuencia se llama "experimental" a un alejamiento notable de la práctica estándar, sin haber definido cuidadosamente los términos "experimental" e "investigación".

Finalmente, en esta investigación todos los individuos serán tratados como personas autónomas, se les detallarán las características del estudio informándoles que ha sido registrado y aprobado ante el CLIS y que su decisión de participar será libre y voluntaria, señalando que pueden retirarse del estudio en el momento que lo deseen, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad; en caso de aceptar participar en este estudio, se manejarán sus datos con estricta

confidencialidad, exponiéndoles que su participación permitirá la obtención de nuevo conocimiento en beneficio de ellos mismos y de otros pacientes y que, en el transcurso del estudio, podrán solicitar información actualizada sobre el mismo. Cumpliendo así con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y Códigos y Normas Nacionales e Internacionales vigentes para las buenas prácticas de la investigación clínica.

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DORZOLAMIDA/TIMOLOL VERSUS LATANOPROST EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO						
Actividades	Primer semestre	Segundo semestre	Tercer semestre	Cuarto semestre	Quinto semestre	Sexto semestre
Busqueda bibliográfica	x	x	x	x	x	x
Redacción del protocolo	x					
Aprobación del protocolo		x	x			
Recolección de información				x	x	
Análisis de datos					x	
Escrito final						x

19. RESULTADOS

Se incluyeron 126 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, con predominio del género femenino sobre el masculino, **tabla 1**.

Tabla 1. Distribución por género.

	Femeninos	%	Masculinos	%
Tratamientos	83	65.8	43	34.2
Latanoprost	53	86.8	8	13.2
Dorzolamida/timolol	30	46.1	35	53.8

Se analizaron en dos grupos de tratamiento diferentes, obteniendo una discreta mayor población de pacientes en el grupo de tratamiento combinado, aunque equiparable, 61 en el grupo de latanoprost y 65 en el grupo dorzolamida-timolol. La edad media fue de 54 ± 13.4 años. La **tabla 2** desglosa las características sociodemográficas, así como la dispersión completa de los resultados expresado en números enteros y porcentajes.

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población.

Variable		Resultado	
Género	Masculino	43	34.2%
	Femenino	83	65.8%
Edad	Media	54	
	Desviación estándar	13.4	
Tratamiento	Latanoprost	61	48.4%
	Dorzolamida-timolol	65	51.5%

A cada uno de los grupos en cada una de las visitas se documento en uno de los ojos la presión ocular, además de que se realizo campimetria Humphrey o perimetría estandar automatizada (PSA) donde se valoraron los siguientes dos índices: desviación media e índice de campo visual.

En cuanto a la presión intraocular se registro la cantidad y el porcentaje de pacientes en cada uno de los puntos de corte en función a los resultados obtenidos para cada uno de los grupos de estudio y para cada uno de los géneros, **tabla 3**. En el presente estudio observamos como durante las primeras dos intervenciones el comportamiento en ambos grupos y ambos generos no tuvo cambios ya que la proporción preponderante fue la de pacientes con presión intraocular por debajo de 14mmHg, sin embargo, en la última de las mediciones en todos los subgrupos a excepción del subconjunto femenino del esquema de dorzolamida-timolol la mayor cantidad de pacientes se ubicaron por encima de los 14mmHg.

Tabla 3. Presión intraocular.

		0 meses				3 meses				6 meses			
		<14 mmHg		>14 mmHg		<14 mmHg		>14 mmHg		<14 mmHg		>14 mmHg	
Muestra (n)	Tratamientos	93	73.8%	33	26.2%	71	56.3%	55	43.6%	58	46.0%	68	53.9%
	Latanoprost	44	72.1%	17	27.8%	37	60.6%	24	39.3%	29	47.5%	32	52.4%
	Dorzolamida-timolol	49	75.3%	16	24.6%	34	52.3%	31	47.7%	29	44.6%	36	55.3%
Masculinos (43)	Tratamientos	29	67.4%	14	32.5%	22	51.1%	21	48.8%	15	34.8%	28	65.1%
	Latanoprost	6	13.9%	2	4.6%	6	13.9%	2	4.6%	4	9.3%	4	9.3%
	Dorzolamida-timolol	23	53.4%	12	27.9%	16	37.2%	19	44.8%	11	25.5%	24	55.81%
Femeninos (83)	Tratamientos	62	74.6%	21	25.3%	46	55.4%	37	44.5%	41	49.3%	42	50.60%
	Latanoprost	38	45.7%	15	18.0%	30	36.1%	23	27.7%	25	30.1%	28	33.73%
	Dorzolamida-timolol	24	28.9%	6	7.2%	16	19.2%	14	16.8	16	19.2%	14	16.86%

De acuerdo a los resultados obtenidos en la perimetría se analizó el comportamiento de los índices campimetricos a través del tiempo, donde se registro el promedio, la moda y el

rango de estos cambios a lo largo de este estudio para cada uno de los indicadores en cada una de las mediciones, **tabla 4**.

Tabla 4. Rangos y medias de índices campimétricos.

		Latanoprost		Dorzolamida-timolol	
		Moda		Moda	
Desviación media (dB)	0 a 3 meses		-1		-1
		Rango	10 (-4 a 6)	Rango	9 (-4 a 5)
	3 a 6 meses	Moda	1	Moda	1
		Rango	10 (-6 a 4)	Rango	7 (-3 a 4)
	0 a 6 meses	Moda	0	Moda	2
		Rango	14 (-7 a 7)	Rango	8 (-3 a 5)
<i>Visual field index (%)</i>	0 a 3 meses	Moda	1	Moda	2
		Rango	16 (-9 a 7)	Rango	27 (-6 a 21)
	3 a 6 meses	Moda	2	Moda	1
		Rango	24 (-12 a 12)	Rango	13 (-6 a 7)
	0 a 6 meses	Moda	1	Moda	1
		Rango	21 (-10 a 11)	Rango	30 (-8 a 22)

El hallazgo más relevante de esta investigación fue evidenciar que no existe diferencia estadísticamente significativa en la perimetría en ninguno de los índices campimétricos entre los tratamientos hipotensores involucrados.

Tabla 5. Promedio índices campimétricos.

		Latanoprost	Dorzolamida-timolol	<i>p</i>
Desviación media (dB)	0 a 3 meses	0.6	0	0.862
	3 a 6 meses	-0.03	0.6	0.119
	0 a 6 meses	0.6	0.6	0.935
<i>Visual field index (%)</i>	0 a 3 meses	-0.02	1.69	0.132
	3 a 6 meses	-0.6	-0.1	0.766
	0 a 6 meses	-0.61	1.63	0.581

Por último se valoro y documento la adherencia terapeutica en cada uno de los tratamientos, así como su distribución por género donde se encontro una buena adherencia en cada uno de los conjuntos.

Tabla 6. Adherencia en cada uno de los grupos y distribución por género.

	Tratamientos				Latanoprost				Dorzolamida-timolol			
	Buena		Mala		Buena		Mala		Buena		Mala	
Muestra (n)	111	88.0%	15	11.9%	55	90.1%	6	9.8%	56	86.1%	9	13.8%
Masculinos	38	30.1%	5	3.9%	6	9.8%	2	3.2%	32	49.2%	3	4.6%
Femeninos	73	57.9%	10	7.9%	49	80.3%	4	6.5%	24	36.9%	6	9.2%

20. DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó la eficacia de dos tratamientos hipotensores, latanoprost y dorzolamida/timolol, para el glaucoma primario de ángulo abierto.

La información del presente estudio aporta datos de utilidad para la atención de derechohabientes del Hospital General de Zona no. 20 “La Margarita” del Instituto Mexicano del Seguro Social, aunque es relevante enfatizar la ausencia de mas alterantivas dentro del espectro terapéutico de esta patología.

En este estudio los parámetros seleccionados para valorar la eficacia de los tratamientos hipotensores fueron los índices campímetricos de la perimetria estandar automatizada (desviación media y *visual field index*), que norman cuanto se debe disminuir la presión intraocular, y en segundo termino el comportamiento de esta última.

La literatura médica sugiere que existen diferencias en el control y la progresión del glaucoma entre hombres y mujeres, influenciadas por factores biológicos y hormonales. Los estudios en modelos animales realizados por Rodrigo y colaboradores han mostrado que los machos tienden a tener una presión intraocular más alta y una mayor pérdida estructural y funcional de la retina en comparación con las hembras en modelos de glaucoma crónico inducido. Esto sugiere que las diferencias de sexo pueden influir en la neurodegeneración ocular.

Zhao y colaboradores han descrito qué en humanos las hormonas sexuales parecen jugar un papel significativo. Se ha observado que el estrógeno puede tener un efecto protector en el glaucoma, asociado con un menor riesgo y una presión intraocular más baja en mujeres, especialmente durante fases de la vida con niveles más altos de estrógeno, como el embarazo y antes de la menopausia. Por otro lado, los hombres, que tienen niveles

más altos de testosterona, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar glaucoma, como se ha observado en estudios que muestran una asociación positiva entre la presión intraocular y los niveles de testosterona.

Además, Khachatryan y colaboradores han encontrado estudios epidemiológicos donde reportan que los hombres pueden tener un mayor riesgo de glaucoma de ángulo abierto primario en ciertas poblaciones. En el presente estudio ha sido complejo realizar una comparativa fidedigna de género debido a la proporción de pacientes captados.

En el monitoreo de la progresión del glaucoma, tanto los campos visuales como la presión intraocular tienen roles importantes, pero sirven para propósitos diferentes y complementarios, cada uno con sus ventajas y limitaciones.

La campimetría, que evalúa el campo visual, es fundamental para detectar cambios funcionales en la visión del paciente. Es el estándar para evaluar la progresión del daño glaucomatoso. Sin embargo, la campimetría puede ser variable y requiere múltiples pruebas para establecer una tendencia clara de progresión.

La presión intraocular es el factor de riesgo modificable más importante para el inicio y la progresión del glaucoma, su reducción ha demostrado ser efectiva para ralentizar la progresión del daño del campo visual y del disco óptico. Sin embargo, la presión por sí misma no siempre predice la progresión del glaucoma, ya que algunos pacientes continúan progresando a pesar de tenerla controlada. Además, las fluctuaciones de la misma, especialmente las medidas a lo largo de 24 horas, pueden proporcionar información adicional sobre el riesgo de progresión del glaucoma.

Una vez que se inicia el tratamiento para el glaucoma, es común observar fluctuaciones en la presión intraocular. Estas fluctuaciones pueden ocurrir tanto a corto como a largo plazo. La literatura médica indica que los valores pueden variar significativamente a lo largo del día y entre diferentes días, incluso con tratamiento.

Además, un estudio realizado por Muniesa y colaboradores comparó las fluctuaciones de la presión intraocular en pacientes tratados médicamente versus quirúrgicamente, encontrando que las fluctuaciones eran mayores en aquellos tratados con medicamentos en comparación con los que se sometieron a cirugía. Tal como es el caso de los pacientes del presente estudio, aun con campimetrías sin cambios, la presión intraocular tuvo variaciones importantes a lo largo de los meses.

Estas fluctuaciones son importantes porque se ha demostrado que la variabilidad a largo plazo de la presión es un factor de riesgo independiente para la progresión del campo visual en el glaucoma avanzado, incluso cuando los valores promedio se mantienen bajos.

Estudios realizados por Kim y colaboradores han demostrado que una presión intraocular de 14 mmHg esta asociada con un riesgo significativamente reducido en ciertas poblaciones. Sin embargo, es indispensable considerar siempre los factores individuales para establecer una presión meta. En la presente investigación, durante la mayor parte de las intervenciones, la población se mantuvo debajo de estos rangos.

En el presente estudio no existió diferencia estadística en los estudios funcionales. Estos datos coinciden con lo reportado en la literatura internacional, por ejemplo, la Sociedad Europea de Glaucoma, recomienda los análogos de prostaglandinas como terapia de

primera línea, en términos de su eficacia para reducir la presión intraocular, bajo riesgo de efectos adversos sistémicos, buena tolerancia y conveniente dosificación una vez al día.

Según las guías de la Academia Americana de Oftalmología, los análogos de prostaglandinas son considerados el tratamiento de primera elección como medicamento hipotensor ocular para el glaucoma primario de ángulo abierto. Esto se debe a su alta eficacia para reducir la presión intraocular, su conveniencia (aplicación una vez al día) y su perfil de seguridad.

Además, la Academia Americana, sugiere que las combinaciones de fármacos hipotensores oculares en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto se utilicen cuando la monoterapia no es suficiente para controlar la presión intraocular. Aunque no existe una única “combinación de primera elección” para todos los pacientes, una de las combinaciones fijas más utilizadas y recomendadas es la asociación de dorzolamida con timolol.

La combinación de betabloqueador e inhibidor de anhidrasa carbónica es respaldado por Konstas y colaboradores, donde se reporta que son igualmente eficaces para la reducción de la presión intraocular que sus componentes por separado.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo es un estudio descriptivo que puede estar sujeto a sesgo de la información proporcionada por los pacientes, no se identificó ni garantizó el abastecimiento de los fármacos así como la farmacia de los mismos. Además las mediciones se realizaron solamente en uno de los dos ojos, y la campimetría es un estudio que tiene una curva de aprendizaje variable en cada uno de los pacientes.

21. CONCLUSIÓN.

El estudio presentado retrata el comportamiento de dos tratamientos hipotensores para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto.

Los resultados del presente estudio en cuanto a la relación que de la presión intraocular y el tratamiento con análogos de prostaglandinas (latanoprost) o beta bloqueadores + inhibidores de la anhidrasa carbonica (dorzolamida - timolol) son similares a las de la literatura internacional por lo que podemos considerar cualquier de los dos esquemas terapéuticos como de primera línea en nuestra población.

A su vez, la presente investigación responde a la necesidad de captar de forma oportuna al paciente sospechoso o con factores de riesgo para desarrollar esta entidad, ya que es una condición que hay aumentado su incidencia a lo largo de los últimos años y eventualmente puede convertirse en una enfermedad incapacitante.

Una referencia oportuna del derechohabiente al departamento de oftalmología es fundamental en términos de pronóstico para la calidad de vida, y es un área de oportunidad que debiese mejorarse.

Con el fin de beneficiar al paciente se espera que en un futuro el abanico terapéutico institucional pueda expandirse.

22. BIBLIOGRAFÍA

1. Sekhar G. Glaucoma definition: Implications for equitable care. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:1025-1026. 10.4103/ijo.IJO_3771_20
2. Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. *J Ophthalmol* 2020;1-14. <https://doi.org/10.1155/2020/6138132>
3. Jonas B, Aung T, Bourne R, et al. Glaucoma. *Lancet* 2017;390:2083-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31469-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31469-1)
4. Tapply I, Broadway D. Improving Adherence to Topical Medication in Patients with Glaucoma. *Patient Prefer Adherence* 2021;15:1477-1489 DOI:10.2147/PPA.S264926
5. Lee E, Wang S, Chang R. Interpreting Deep Learning Studies in Glaucoma: Unresolved Challenges. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2021;10:261-267. 10.1097/APO.0000000000000395
6. Shuster A, Wagner F, Pfeiffer N, et al. Risk factors for open-angle glaucoma and recommendations for glaucoma screening. *Ophthalmologe* 2021;118:145-152. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01251-x>
7. Haga C, Waller T, Ahuja A, et al. There's Danger in the Drops: Systemic Effects of Ophthalmic Drops Used to Treat Glaucoma. *Cureus* 2021;14:e20945. doi: 10.7759/cureus.20945
8. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, et al. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:225-234. doi: 10.3238/arztebl.2020.0225

9. Zhang N, Wang J, Li Y et al. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Nature* 2021;11: 13762. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92971-w>
10. Delgado M, Mostafa A, Terahi M, et al. Management Of Glaucoma in Developing Countries: Challenges and Opportunities For Improvement. *Clinicoecon Outcomes Res* 2019;11:591-604. Doi: 10.2147/CEOR.S218277
11. Hedman K, Larsson LI. The effect of latanoprost compared with timolol in African-American, Asian, Caucasian, and Mexican open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients. *Surv Ophthalmol.* 2002;47 Suppl 1:S77-89. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00310-7.
12. Wurster P, Harris A, Gonzalez A, et al. Risk Factors for Open-angle Glaucoma in Persons of Latin American Descent. *J Glaucoma* 2020;29:217-25. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001429>
13. Yang X, Zhao L, Wang L, et al. Efficacy and safety of 0.0015% tafluprost versus 0.005% latanoprost in primary open angle glaucoma, ocular hypertension: a Meta-analysis. *Int J Ophtalmol* 2020;13:474-480. 10.18240/ijo.2020.03.16
14. Prata TS, Piassi MV, Melo LA Jr. Changes in visual function after intraocular pressure reduction using antiglaucoma medications. *Eye (Lond).* 2009;23(5):1081-5. doi: 10.1038/eye.2008.226.
15. Waisbourd M, Ahmed OM, Molineaux J. Reversible structural and functional changes after intraocular pressure reduction in patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(6):1159-66. doi: 10.1007/s00417-016-3321-2.

16. Gardiner SK, Demirel S. Detecting Change Using Standard Global Perimetric Indices in Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017;176:148-156. doi: 10.1016/j.ajo.2017.01.013.
17. Lindén C, Heijl A, Jóhannesson G. Initial intraocular pressure reduction by mono- versus multi-therapy in patients with open-angle glaucoma: results from the Glaucoma Intensive Treatment Study. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(6):567-572. doi: 10.1111/aos.13790.
18. Heijl A, Leske MC, Hyman L. Intraocular pressure reduction with a fixed treatment protocol in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(8):749-54. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01852.x.
19. Quigley H. 21st century glaucoma care. *Nature* 2019;33:254-260. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0227-8>
20. Sultan P, Gungel H, Ciftci F. Comparison of the efficacy of latanoprost versus dorzolamide/timolol fixed combination therapy in patients with pseudoexfoliative glaucoma according to glaucoma stage. *Arq Bras Oftalmol* 2022; S0004-27492022005010207. 10.5935/0004-2749.2021-0230
21. Camras CB, Alm A, Watson P. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology* 1996;103(11):1916-24. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30407-7
22. Mehran N, Sinha S, Razeghinejad R. New glaucoma medications: latanoprostene bunod, netarsudil and fixed combination netarsudil-latanoprost. *Nature* 2020; 34:72-88. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0671-0>

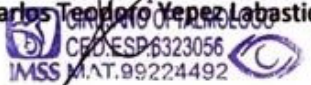
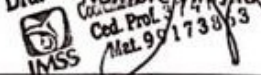
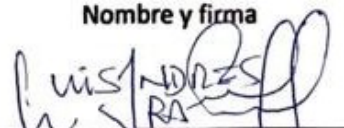
23. Xing Y, Zhi L, Zhang K, et al. The efficacy of the fixed combination of latanoprost and timolol versus other fixed combinations for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020;15:e0229682. doi10.1371/journal.pone.0229682
24. Konstas A, Schmetterer L, Katsanos A, et al. Dorzolamide/Timolol Fixed Combination: Learning from the Past and Looking Toward the Future. *Adv Ther* 2021;38:24-51. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01525-5>
25. Stalmans I, Lemij H, Clarke J, et al. Signs and Symptoms of Ocular Surface Disease: The Reasons for Patient Dissatisfaction with Glaucoma Treatments. *Clin Ophthalmol* 2020;14:3675-3680. 10.2147/OPTH.S269586
26. Robin A, Muir K. Medication adherence in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2019;14:199-210. <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1635456>
27. Konstas A, Schmetterer L, Costa V, et al. Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:1445-1460. 10.1080/14740338.2020.1826928

ANEXO 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)	
Nombre del estudio:	“EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DORZOLAMIDA/TIMOLOL VERSUS LATANOPROST EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO”
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla. 2023.
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: Eficacia de la combinación dorzolamida/timolol versus latanoprost en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. Este estudio tiene la finalidad de ver qué medicamento es más útil para controlar su enfermedad, la presión del ojo elevada.
Procedimientos:	Cuando Usted llegue a su consulta de Oftalmología se le invitara participar en el presente estudio, en caso de que su respuesta sea afirmativa, le pediremos datos personales como el teléfono y dirección de su casa donde podamos localizarlo. Lo estaremos citando cada 3 meses por 6 meses para evaluar el efecto de los medicamentos donde se le realizaran estudios de campos visuales, se le tomara la presión intraocular y se revisara fondo de ojo para valorar la progresión de su enfermedad.
Posibles riesgos y molestias:	Es probable que Usted tenga un poco de ardor al momento de colocarle gotas de tetracaína, el cual es un anestésico, para evitar el dolor, pero es necesario para que pueda tomarse su presión intraocular sin mayor problema. Si es la primera vez que le realizamos un estudio de campos visuales, es normal que se sienta confundido; pero puede preguntar las veces que considere necesarias las instrucciones.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Con su apoyo y participación Usted ayudará con una mejora en la calidad de la atención médica de los pacientes que tiene diagnóstico de presión alta del ojo, incluyéndose a usted y su familia o personas conocidas.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si Usted quiere, al finalizar el estudio, se le dará una copia de los resultados obtenidos, la cual deberá solicitar a los investigadores responsables de este estudio, así como, si los resultados de este estudio son favorables para alguno de los medicamentos, se podrá otorgar este tratamiento.
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. Seguirá recibiendo la atención necesaria.

Privacidad y confidencialidad:	Tenga Usted por seguro que mantendremos la confidencialidad y privacidad de sus datos que nos proporcionó. No daremos a conocer ni a publicar ningún dato personal si no es bajo su propia autorización. Solo nosotros, los responsables del estudio, tendremos acceso a sus datos personales, nadie más.
Declaración de consentimiento: Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio: No acepto participar en el estudio. Si acepto participar y que se revise mi laboratorio y/o expediente para este estudio. Si acepto participar y que se tome la información para este estudio y estudios futuros, conservando sus datos hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Investigadora o Investigador Responsable: Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida / Médico especialista en Oftalmología Hospital General de Zona No 20/ carlos.yepes@correo.buap.mx / Matricula: 99224492 / Teléfono Celular: 222 123 3605	
Colaboradores: MC. Patricia Seefó Jarquín / CCEIS. Adscrita a Hospital General de Subzona con UMF 8/ amiserena28@hotmail.com / Matricula: 99173863/ Teléfono Celular: 246 156 7081 Dr. Luis Andrés Lara Hermosillo / Médico residente de Oftalmología Hospital General de Zona No 20/ lsndrs.lara@gmail.com / Matricula: 97228318 / Teléfono Celular: 461 169 9083	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 21088 del H.G.Z. 20 del IMSS. Avenida Fidel Velázquez 4211, Col. Infonavit La Margarita, Puebla, Puebla, C.P.: 72560, correo electrónico: cei21088pue@gmail.com	
Nombre y firma del participante Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.	
Clave: 2810-009-013	

ANEXO 2: CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD	
Puebla, Puebla. 2023	
A quien corresponda	
P R E S E N T E:	
Nosotros, Dr. Carlos Teodoro Yopez Labastida, MC. Patricia Seefoo Jarquín, Dr. Luis Andrés Lara Hermosillo, hacemos constar, en relación con el protocolo No. _____ titulado: "EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DORZOLAMIDA/TIMOLOL VERSUS LATANOPROST EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO"	
Nos comprometemos a resguardar y mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los datos, documentos, expediente, reportes estudios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a nuestro cargo, así como a no difundir, distribuir o comercializar los datos personales contenidos en los sistemas de información desarrollados en la ejecución de este.	
Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública (última actualización 2016), la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y demás disposiciones aplicables en la materia.	
A t e n t a m e n t e	
Nombre y firma  Dr. Carlos Teodoro Yopez Labastida 	Nombre y firma  Dra. Patricia Seefoo Jarquín  MC. Patricia Seefoo Jarquín
Nombre y firma  Dr. Luis Andrés Lara Hermosillo	Nombre y firma _____

ANEXO 3: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DORZOLAMIDA/TIMOLOL VERSUS LATANOPROST EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO "		
Iniciales:	Fecha:	Género: M F
NSS:		Edad:
Teléfono:		Dirección:
Ocupación:	Escolaridad:	
Antecedentes Personales Patológicos (alergias, comorbilidades):		
¿Cuánto tiempo tiene con el diagnóstico de glaucoma?	_____ años _____ meses	
¿Qué fármaco se aplica?	Latanoprost	Dorzolamida/timolol
¿Cuánto tiempo lleva usando el fármaco?	_____ años _____ meses	
¿Se coloca las gotas como está establecido?	Sí	No
Presento efectos adversos con el fármaco aplicado	No	Sí, ¿cuáles?
¿Se ha realizado campos visuales?	No	Sí
Campos visuales al ingreso del estudio.		
Tamaño de excavación al ingreso del estudio:	OD _____	OS _____
Presión intraocular al ingreso del estudio:	OD _____mmHg	OS _____mmHg

ANEXO 4: CARTA DE NO INCONVENIENTE



GOBIERNO DE
MÉXICO



ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA ESTATAL EN PUEBLA
Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas
Hospital General de Zona No.20
Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud

Puebla, Puebla a 04 de julio de 2023

Of N° 2010200200/ENS/1614/2023

A quien corresponda

Asunto: Carta de no inconveniente

Por medio de la presente le envío un cordial saludo e informo a usted que no existe inconveniente para que los investigadores:

- Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida. Investigador Responsable ante el IMSS. Médico No Familiar con especialidad en Oftalmología. Hospital General de Zona No. 20. Matrícula: 99224492
- M. C. Patricia Seefoó-Jarquín. Investigador Asociado. Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Hospital General de Subzona c/UMF 8, OOAD Tlaxcala. Matrícula: 99173863
- Dr. Luis Andrés Lara Hermosillo. Residente de Oftalmología del Hospital General de Zona No. 20 IMSS La Margarita. Matrícula: 97228318.

Pueden llevar a cabo la investigación derivado del protocolo "Eficacia de la combinación dorzolamida/timolol versus latanoprost en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto, seguimiento a un año"

Respetando en todo momento la privacidad y el resguardo de información del paciente apegándose a las buenas prácticas clínicas de investigación.

Sin otro particular, le reitero la seguridad de mis respetos.

Atentamente
"Seguridad y Solidaridad Social "

Dra. Miriam Rocío Báez García
Director del Hospital General de Zona No. 20