

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Fase IV
REPORTE FINAL DE INVESTIGACIÓN
Maestría de Oftalmología

“Solución acuosa contra solución gel de Timolol en la disminución de la presión intraocular en pacientes con Glaucoma de Ángulo abierto del Hospital Roosevelt, año 2003”.

Dr. Marcel Bará Weil.
Residente de Cuarto Año de Oftalmología.
Guatemala, 30 de Marzo del 2004.

INDICE

Contenido

- I. Titulo
- II. Resumen
- III. Introducción
- IV. Antecedentes
- V. Objetivos e hipótesis
- VI. Materiales y métodos
- VII. Resultados
- VIII. Análisis y discusión de resultados
- IX. Conclusiones
- X. Recomendaciones
- XI. Referencia Bibliográfica
- XII. Anexos

Paginas

1
2
3
4
11
12
20
31
33
34
35
41

I. TÍTULO

“Solución acuosa contra solución gel de Timolol en la disminución de la presión intraocular en pacientes con Glaucoma de Ángulo abierto del Hospital Roosevelt, año 2003”.

II. RESUMEN

El presente trabajo tuvo por objetivos comparar la disminución de la Presión Intraocular obtenida con Timolol acuoso y Timolol gel en pacientes con Glaucoma de Ángulo Abierto que acudieron a la clínica de Glaucoma del Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt y Comparar dicha disminución durante el transcurso del estudio.

Un total de 39 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en uno o en ambos ojo (68 ojos) fueron incluidos en este ensayo clínico ciego para el medico que toma la PIO y para la persona que tabula los datos, recibiendo tratamiento con Timolol solución acuosa o Timolol gel, mediante una asignación aleatoria en bloque completo, realizando las tomas de presión según lo establecido en la hoja de recolección de datos.

En ambos grupos las disminuciones obtenidas de manera global y durante los diversos controles fueron muy similares, no apreciándose diferencias significativas entre ambas presentaciones, observándose valores de T que oscilaron entre 0.258 a 0.949 a lo largo del estudio, por lo que se concluye que no existen diferencias en las disminuciones de la PIO entre el tratamiento con Timolol gel al 0.1% y el tratamiento con Timolol 0.5% solución acuosa estándar durante el estudio.

III. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se realizó con el objetivo de determinar si la nueva presentación disponible de Timolol gel; que combina, una menor dosis (86, 90 91, 92), con menor concentración (9, 16), y un nuevo vehículo (10, 17, 18, 20) tiene el mismo efecto en la disminución de la presión intraocular, que la solución acuosa estándar usada durante más de dos décadas en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, esto con el fin de lograr en los pacientes de la clínica de Glaucoma del Hospital Roosevelt, una disminución confiable de la PIO, con la mayor facilidad en el cumplimiento por parte de estos y con los menores riesgos de efectos adversos, que aunque poco frecuentes, pueden darse con la solución acuosa de Timolol, y que teóricamente pueden ser minimizados o casi eliminados con la forma gel de este medicamento.

El presente estudio de tipo ensayo clínico(58), se realizó con los pacientes atendidos en la clínica de Glaucoma del Hospital Roosevelt, siendo tomada la muestra mediante una asignación en bloque completo(84), con el fin de establecer grupos de pacientes con una u otra opción de tratamiento en número bastante homogéneo, el presente estudio fue ciego para el médico designado a la toma de la PIO y para la persona que tabula los datos obtenidos, todo esto con el objeto de evitar posibles sesgos o manipulaciones.

IV. ANTECEDENTES

Existen diversos estudios sobre el glaucoma y su tratamiento a nivel internacional en donde se evalúan las diversas opciones de terapia medica del glaucoma primario de ángulo abierto, las cuales van dirigidas a la disminución de la presión intraocular, la cual es el factor más implicado en la progresión de esta patología; no encontrándose ningún estudio en nuestro medio sobre este tópico; por lo que es necesario el inicio de investigaciones de este tipo en nuestra región ya que esto contribuirá a prevenir una de las principales causa de ceguera no solo de nuestro país sino del mundo entero.

El glaucoma es la enfermedad ocular consistente en la elevación de la presión intraocular, lo suficientemente elevada como para producir daños irreversibles en el nervio óptico que pueden llevar incluso a la ceguera (1,2,3,4,5), estos cambios se deben principalmente a dos factores:

- a) Mecánico: por la deformidad que sufren las fibras nerviosas a nivel del nervio óptico, al aumentar la presión intraocular.
- b) Isquémico: ya que la presión intraocular es menor que la presión de los vasos que irrigan al disco óptico, si esta aumenta, estos vasos sufren un colapso relativo causando una disminución del aporte de oxígeno a las fibras nerviosas, provocándoles una atrofia progresiva e irreversible.

El glaucoma constituye unas de las tres primeras causas de ceguera a nivel mundial teniendo una prevalencia en la población general que varia según diversos estudios entre el 0.47% a 2.03% (35, 36, 37, 38, 39) y en aquellas personas que tienen un familiar de primera línea con glaucoma entre un 2.8% a 13.8 (40, 41) su incidencia promedio ha sido estimada en un 0.24% por año (42), encontrándose en mucho mayor riesgo aquellas personas que presentan una presión intraocular elevada (43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50) y siendo este el único factor susceptible de control en estos momentos mediante las diversas opciones terapéuticas. En la consulta externa de la clínica de glaucoma el glaucoma primario de ángulo abierto constituye el 64% de la consulta, porcentaje similar al que se observa en la literatura estadounidense y que es de un 70% (51) con el mayor numero de casos entre las edades de 51 a 80 años lo que constituye un 66% de los casos (38, 52), con una frecuencia ligeramente mayor en el sexo femenino con un 53.4% de los casos y que se encuentra acorde con los datos de estudios internacionales (53).

El glaucoma primario de ángulo abierto o glaucoma crónico simple es llamado frecuentemente el ladrón silencioso de la visión (56), ya que por lo general en su inicio no hay síntomas, presentándose como una elevación lenta y progresiva de la presión intraocular, lo que provoca una excavación patológica del disco óptico y alteraciones en los campos visuales; se observa sobretodo en pacientes mayores de 45 años aunque puede encontrarse en personas de menor edad, el factor hereditario es frecuente.

El mecanismo fisiopatológico del glaucoma se piensa es la esclerosis del trabeculado escleral, y ello consiste en que por razones aun no determinadas existe una progresiva esclerosis de la malla trabecular, la cual es el sitio de drenaje del humor acuoso del ojo, con lo que se produce una mayor resistencia al flujo de este y con ello la elevación de la presión intraocular (56, 57).

SÍNTOMAS: no hay manifestación alguna en un inicio, en las etapas mas avanzadas hay disminución de la agudeza visual y reducción del campo visual en su periferia, esto hace que el paciente no mire los objetos que están a los lados y tropieza con facilidad al caminar, percepción de halos o anillos de colores alrededor de las luces, cefalea, etc (56).

SIGNOS: el ojo no presenta signos inflamatorios ni dolor, al examen con el gonioscopio se observa el ángulo iridocorneal abierto. El fondo de ojo revela a nivel del disco óptico la presencia de una excavación glaucomatosa (patológica) de tamaño y profundidad variables en relación con la evolución, lo cual provoca además desplazamientos de los vasos centrales hacia el borde nasal del disco; además ocurren alteraciones en los campos visuales que provocan escotomas que progresan a pérdidas del campo visual periférico (visión tubular), llegando finalmente a la ceguera (56).

El tratamiento por el medico oftalmólogo esta dirigido a la disminución de la presión intraocular deteniéndose con ello el progreso del proceso patológico sin que se logre con ello la recuperación de la función visual ya perdida.

Las opciones terapéuticas en un inicio era limitadas, ampliándose las posibilidades a medida que el avance de la ciencia a producido nuevos fármacos y procedimientos (LASER y cirugías filtrantes) que han venido a revolucionar las pautas de manejo del paciente con glaucoma primario de ángulo abierto (5,6,7).

Las opciones terapéuticas mas importantes están constituidas por (5, 6, 7, 83) :

La terapia medica, la terapia con láser (trabeculoplastia)^(64,65) y la terapia quirúrgica (trabeculectomía)⁽⁶²⁾ debiendo individualizar cada caso para la utilización de cada una de estas opciones (82).

La terapia medica (1, 2, 5, 63): implica el uso de fármacos que disminuyan la presión intraocular por diversos mecanismos ya sea inhibiendo la producción del humor acuoso (timolol, betaxolol, dorzolamida, acetazolamida, etc) o aumentando el flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular o del tracto uveoescleral (epinefrina, apraclonida, latanoprost, unoprostone isopropilica, etc) y los cuales deben ser usados de manera regular y sin interrupciones, debiéndose según evolución utilizarse uno o varios medicamentos a la vez; existiendo básicamente en la practica 5 grupos de medicamentos: los mióticos, los agonistas adrenérgicos, los beta bloqueadores, las prostaglandinas y los agentes hiperosmóticos que ejercen su acción por uno u otro de los mecanismos arriba señalados (63).

Entre todos los medicamentos antiglaucomatoso, los beta bloqueadores ocupan un lugar muy especial, descubriéndose la utilización de estos para la terapia del glaucoma en 1967, cuando Philipps descubrió el efecto hipotensor ocular del propanolol tras su aplicación sistémica (54); a este descubrimiento siguió luego a finales de los años 70, la introducción de los B-bloqueadores tópicos para la reducción de la PIO (66). Siendo desde entonces los antagonistas tópicos de los B-receptores los medicamentos antiglaucomatosos más recetados y de entre ellos el Timolol al 0.5% es y ha sido considerado no solo el patrón de comparación del grupo de B-bloqueadores^(67, 68, 78), sino el patrón de comparación de todos los grupos de fármacos encaminados al tratamiento de esta patología contándose una experiencia con este medicamento de mas de dos décadas (69, 70); teniendo este su sitio de acción en los receptores B a nivel del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar donde provoca una disminución en el AMPc intracelular a nivel de cuerpo ciliar, lo que disminuye la producción de humor acuoso y con ello logra disminuir la PIO en aproximadamente un 27%, tiene buena absorción sistémica, una vida media plasmática de 4 horas con un inicio de acción a los 20 minutos después de su instalación, no tiene actividad simpático-mimética intrínseca ni estabilizadora de membrana, se aplica cada 12 horas, presentando al igual que los otros medicamentos B-bloqueadores; el efecto de producir taquifilaxis, que consiste en el fenómeno de perder su eficacia en la disminución de la presión intraocular a medida que transcurre el tiempo de uso, y el cual ocurre hasta en un 25% de los pacientes, desconociéndose hasta el momento con

exactitud, la razón por la que ocurre dicha tolerancia; es útil en todos los tipos de glaucoma y su precio gota varía de Q0.56 a Q1.01 por gota.

La solución base acuosa estándar de Timolol al 0.5% contiene:

Maleato de Timolol.....	6.8 mg
Cantidad equivalente en base al Timolol.....	5.0 mg
Fosfato disódico anhídrico.....	11.0 mg
Fosfato monosódico dihidratado.....	8.6 mg
Agua purificada.....	1.0 ml
Agente conservador: cloruro de benzalconio.....	0.1 mg

La solución estándar base acuosa de Timolol al 0.5% tiene el inconveniente de que al ser instilada en saco conjuntival es absorbida rápidamente y asimilada de forma sistémica por la conjuntiva (11), teniendo relativamente corta permanencia en el saco conjuntival por lo que es prácticamente imposible conseguir una concentración óptima en la córnea y en la cámara anterior; encontrándose restos de Timolol en plasma al cabo de unos pocos minutos y siendo por ello que se encuentra en ciertos casos contraindicado dado la variedad de efectos adversos que pueden producirse, incluyendo casos de hasta fallecimientos tras la aplicación tópica de Timolol (12, 13, 76, 77).

El Timolol se encuentra contraindicado en pacientes con:

- ✘ Asma bronquial, antecedentes de asma o neumopatía obstructiva crónica severa.(14, 72, 73, 74, 75).
- ✘ Bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta, choque cardiogénico (13, 72, 73, 74, 76).
- ✘ Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes
- ✘ Fenómeno de Raynaud

Su uso durante el embarazo no ha sido bien documentado por lo que si se desea administrarlo debe valorarse los riesgos-beneficios.

Efectos colaterales (1,71):

El trastorno más frecuente relacionado con el medicamento fue la visión borrosa pasajera en un 6% después de la administración según diversos estudios, con duración de 30 a 5 minutos; el resto de reacciones adversas que se mencionan a continuación ocurren en alrededor de un 1% de pacientes, las reacciones oculares más frecuentes son: ardor y pinchazos, secreción, sensación de cuerpo extraño, prurito, resequedad ocular.

Precaución para su uso

La solución estándar de Timolol al 0.5%, como todos los colirios puede penetrar al sistema circulatorio general y producir los mismos efectos sistémicos que un bloqueador B usado sistémicamente de allí la razón para sus contraindicaciones, como ya se menciono anteriormente; por lo que cualquier formulación que disminuya su absorción sistémica y que pueda mantener su eficacia constituiría un avance en la terapéutica antiglaucomatosa.

Presentaciones comerciales

- | | |
|--------------------|------------------|
| 1. Oftimol 0.5 % | 4. Imot 0.5% |
| 2. Alfer-lolo 0.5% | 5. Timoptol 0.5% |
| 3. Nyolol 0.5% | |

Los diferentes laboratorios farmacéuticos a nivel mundial han buscado la manera de hacer una mezcla de Timolol que en todo momento conserve sus propiedades farmacocinéticas responsables de la efectividad en la disminución de la PIO, pero que a la vez minimice o evite todos los efectos adversos y reacciones indeseables que pueden llegar a producirse, concluyéndose que el mejoramiento de la tolerancia y la disminución de los efectos adversos colaterales sistémicos para la mayoría de compuestos puede ser obtenida mediante (11):

- 1) La disminución de la cantidad del medicamento (15, 81).
- 2) La disminución de su concentración
- 3) Aumentando el tiempo de contacto del fármaco con la córnea; ya que ello conlleva a una mayor penetración del medicamento (11) y su acumulación en esta, reduciendo así la dosis total necesaria para la disminución de la presión intraocular (9, 16).

El Timolol gel es una nueva formulación del maleato de Timolol salido al mercado muy recientemente (17, 18, 79, 80) y que combina los tres puntos arriba citados(19), teniendo una concentración de maleato de Timolol al 0.01% y debiendo aplicarse una vez al día; teniendo según diversos estudios actividad equivalente a la solución acuosa estándar (9, 10, 11, 18, 20), con un promedio de disminución de la PIO de 27% al día siguiente del inicio la terapia lo cual es igual al observado con la solución acuosa y de un 35% a la semana 12 comparado con un 37% de la lograda con la solución estándar según diversos estudios entre ellos el de Elena PP et al (9) y teniendo entre sus aparentes ventajas:

- 1) Una sola aplicación diaria (21)
- 2) Menor absorción sistémica, con niveles en plasma de 0.18 ng/ml durante la concentración máxima comparada con 1.72 ng/ml de la solución acuosa, lo que representa prácticamente un 90% menos de exposición sistémica.
- 3) Mejoría en el perfil de seguridad ocular sistémico (22).
- 4) Mayor nivel de cumplimiento por parte de los pacientes (20,23, 24, 25, 26).
- 5) Mejor tolerancia local (20).

El Nyolol gel 0.01% contiene:

Maleato de Timolol.....	0.137 mg
Cloruro de benzalconio.....	0.005 mg
Carbómero.....	0.3 mg
Alcohol de polivinilo.....	1.0 mg

El Carbómero (carbopol 974P) es un ácido poliacrílico de un alto grado de pureza, usado como agente en gel en preparaciones para ojo seco o como constituyente mucoadhesivo para sistemas de suministro de medicamentos oculares (27, 28, 29 30, 31, 32, 33). Su estructura característica de espiral tridimensional tiene propiedades estructurales similares a la mucina natural de la lágrima, que se incorpora libremente a la fase acuosa del Timolol, logrando prolongar el efecto de su elemento activo lo cual ha sido demostrado en estudios preclínicos y clínicos.

El alcohol de polivinilo no solo es usado con el objeto de aumentar la viscosidad, sino como solución que forma una película, la cual estabiliza la película lagrimal precorneal (mayor tiempo de ruptura de la película lagrimal, BUT) (31) y que se absorbe sobre la superficie de la córnea en presencia de cloruro de benzalconio (31, 33, 34); por lo que ha sido usada para aumentar el tiempo de permanencia de los medicamentos en las lágrimas, coadyuvando a la absorción del medicamento a nivel ocular(31), permitiendo además reestablecer la alteración en el BUT causada por el Timolol (33).

La combinación única de estos dos agentes viscosos facilita la interacción del gel con la mucina de la película lagrimal natural, lo que asegura un tiempo de retención prolongado en la superficie córnea y, por ende, una penetración considerablemente mejor del Timolol activo (11, 16, 28); limitando además la expulsión de Timolol por el ducto lagrimal, lo cual resulta en una absorción sistémica significativamente disminuida.

Todo esto permite que una dosis 10 veces menor (20) de maleato de Timolol aplicada una sola vez al día logre el efecto hipotensor equivalente al Timolol al 0.5% aplicado 2 veces al día según diversos estudios(9) y lo cual fue el objeto de la investigación del presente trabajo en nuestro Hospital durante los meses últimos seis meses del año 2002 y los primeros ocho meses del 2003, con el fin de determinar el mejor manejo médico del glaucoma a ofrecer a nuestros pacientes, lográndose obtener datos reales de nuestro propio medio y que pueden ser comparados con otros estudios similares como los realizados por Stewart WC, Leland TM, Cale EA, Stewart JA en 1998 (13) y con otros que están actualmente realizándose a nivel mundial.

V. OBJETIVOS E HIPOTESIS

OBJETIVOS

Generales:

- 1) Comparar la disminución de la Presión Intraocular obtenida con Timolol acuoso y Timolol gel en pacientes con Glaucoma de Ángulo Abierto en el Hospital Roosevelt.

Específicos:

- 2) Comparar la disminución de la presión intraocular en el transcurso del estudio con Timolol solución acuosa, aplicada dos veces al día y Timolol gel, dosis única diaria en pacientes con Glaucoma de Ángulo Abierto en el Hospital Roosevelt.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: El tratamiento con Timolol gel 0.1% logra un 5% más de disminución de la PIO que la obtenida con el tratamiento con Timolol 0.5% en solución estándar.

Hipótesis nula: No existe diferencia en la disminución de la PIO entre el tratamiento con Timolol gel 0.1% y el tratamiento con Timolol al 0.5% solución acuosa estándar.

VI. MATERIALES Y METODOS

A. TIPO DE ESTUDIO

El Estudio realizado fue de tipo ensayo clínico (58). Ciego para el medico que fue designado a la toma de la PIO y para la persona que tabulo los datos obtenidos; y habiéndose realizado una asignación aleatoria en bloque completo (84); El estudio se realizo en la Clínica de Glaucoma del Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt. Durante el periodo de Enero del 2002 a Junio del 2003. Los pacientes fueron separados en dos grupos:

- A) Los que recibieron tratamiento con Timolol 0.5% solución acuosa estándar, dos aplicaciones al día;
 - B) Los que recibieron tratamiento con Timolol Gel 0.1%, aplicación diaria única;
- distribuidos uniformemente al azar por métodos ya mencionados de distribución aleatoria de acuerdo a códigos.

B. POBLACIÓN O UNIVERSO

Todos los pacientes con Glaucoma de Ángulo Abierto que acudieron a la Clínica de Glaucoma del Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

C. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:⁽⁸⁴⁾

Para el cálculo de la muestra (ojos) se empleo la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \pi(1-\pi)}{\varepsilon^2}$$

Donde:

π = es la proporción de mejoría a esperar.

ε = es la diferencia mínima significativa entre los dos grupos.

α = 0.05

β = poder de la prueba estadística 70%

π = 0.95 se espera que un 95% mejore.

ε = 0.15; 15% se considera como la diferencia mínima significativa.

n = 27 ojos por grupo.

Realzándose la asignación a cada grupo en forma aleatoria en bloque completo.

Se espero un 20% de pérdida de pacientes por seguimiento para el cálculo de la muestra

$$n = \frac{27}{1 - 0.2}$$

$$n = 34 \text{ ojos por grupo} \implies 68 \text{ ojos en total}$$

D. SUJETO U OBJETO DE ESTUDIO:

Paciente que acudieron al departamento de oftalmología del Hospital Roosevelt con Glaucoma primario de ángulo abierto y que cumplían con los criterios de inclusión para el estudio cuyos resultados son presentados.

E. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

E.1. Criterios de inclusión (55):

1. Pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.
2. Pacientes mayores de 30 años.
3. Pacientes sin tratamiento antiglaucomatoso previo o con al menos un periodo de 3 semanas sin el uso de ningún tipo de medicamento antiglaucomatoso.

E.1. Criterios de exclusión (55):

1. Pacientes usuarios de lentes de contacto.
2. Pacientes con opacidades o irregularidades corneales que no permitieran adecuada toma de PIO con tonómetro de aplanación tipo Goldmann.
3. Pacientes que se hubieran sometido a una intervención quirúrgica o Láser en los últimos 2 meses.
4. Pacientes embarazadas.
5. Madres en periodo de lactancia.
6. Pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma, neumopatía crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo A-V de segundo ó tercer grado insuficiencia cardiaca manifiesta, fenómeno de Raynaud o hipersensibilidad a alguno de sus componentes.
7. Pacientes con uso sistémico de B-bloqueadores.
8. Pacientes bajo tratamiento con diuréticos.
9. Pacientes con ojo seco.
10. Pacientes que no asisten a dos controles sucesivos.

F. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION TEORICA	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO
TX MEDICO: (variable independiente) Timolol al 0.5% Solución acuosa estándar (TA)	Antagonista tópico no selectivo de los receptores B, que actúa a nivel del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, disminuyendo el AMPc, reduciendo con ello la producción del humor acuoso y por consiguiente de la PIO, cuyo vehículo es una solución acuosa	Solución de Timolol base acuosa estándar; que contiene: Maleato de Timolol.....6.8 mg Cant. Eq. en base al Timolol...5.0 mg Fosfato disódico anhídrico...11.0 mg Fosf monosódico dihidratado..8.6 mg Agua purificada.....1.0 ml Cloruro de benzalconio.....0.1 mg Aplicación: 1 gota cada 12 horas (7 am y 7 pm).	Nominal	SI ó NO	
TX MEDICO: (variable independiente) Timolol hidrogel al 0.1% (TG)	Antagonista tópico no selectivo de los receptores B, que actúa a nivel del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, disminuyendo el AMPc, reduciendo con ello la producción del humor acuoso y por consiguiente de la PIO, y que se encuentra combinado con los vehículos Carbómero y Alcohol Polivinilo	Solución Gel de Timolol; que contiene: Maleato de Timolol.....0.137 mg Cloruro de benzalconio....0.005 mg Carbómero.....0.3 mg Alcohol de polivinilo.....1.0 mg Aplicación: 1 gota cada 24 Horas (7am).	Nominal	SI ó NO	
PIO (variable dependiente)	Presión o tensión interna del contenido intraocular que es ejercida sobre la esclera y determinada por el equilibrio entre la producción y salida del humor acuoso y la resistencia de la esclera a ser distendida (59,60)	Presiones intraoculares encontradas en las tomas pretratamiento y primera, cuarta, doceava y veintiseisava semanas post inicio de tratamiento con los medicamentos en estudio	Numérica	mm de Hg (Rango normal: de 10 a 21 mm de Hg)	Tonómetros tipo Goldmann de la Clínica de Glaucoma del Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt
TIEMPO (variable independiente)	Periodo transcurrido a partir del inicio del tratamiento	Control a la semana, a la cuarta semana, doceava semana y veintiseisava semana desde inicio de tratamiento	Numérica	Semanas	

G. INSTRUMENTOS A UTILIZAR PARA RECOLECTAR Y REGISTRAR LA INFORMACIÓN:

Ver anexo I.

H. EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN (ver anexo IV)

1. Procedimiento para la recolección de la información:

- H.1 El paciente fue evaluado en primer consulta por el residente de 1^{er} año y ante la sospecha de glaucoma, lo presento a la clínica de glaucoma, donde fue evaluado en conjunto con los fellows o staff de la clínica, quienes fueron previamente informados del estudio por medio de una circular y de manera verbal; para determinar si cumplían con los criterios de inclusión o exclusión.
- H.2 Se lleno la boleta de recolección de datos, apuntando detalladamente las mediciones pre-tratamiento de las presiones intraoculares.
- H.3 Se obtuvo la hoja de consentimiento informado por parte del paciente (ver anexo II).
- H.4 Se realizo una asignación de medicamento a cada paciente de manera aleatoria en bloque completo de acuerdo a códigos que fueron establecidos por una persona ajena al estudio y al hospital.
- H.5 Los medicamentos fueron entregados por la casa comercial a la persona ajena al estudio, quien cambio empaques y viñetas de medicamentos asignándoles un numero codificado que solo el conoció.
- H.6 Cada medicamento dentro de su empaque tenía claramente la forma de aplicación de dicho medicamento.

H.7 El personal de la clínica dio un adecuado plan educacional, haciendo énfasis en la importancia del adecuado cumplimiento y seguimiento de las indicaciones que implicaba cada medicamento.

H.8 Se cito al paciente nuevamente de la siguiente forma:

Primer control.....a la semana de iniciar tratamiento

Segundo control.....a las cuatro semanas de tratamiento

Tercer control.....a las doce semanas de tratamiento

Cuarto control.....a la semana veintiséis de tratamiento

H.9 En cada control la persona de la Clínica de Glaucoma asignada a la medición exclusiva de la PIO y que fue diferente a la que realizo el resto de la evaluación del paciente; realizó la toma de esta en cada ojo con los tonómetros de aplanamiento tipo Goldmann de la Clínica de Glaucoma.

H.10 Las Presiones Intraoculares obtenidas se anotaron en las hojas elaboradas para la recolección de datos (ver anexo I) y que se guardaron en un archivo exclusivo para este fin, hasta que se realizo el último control de la PIO a la semana 26.

H. PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se llevo a cabo por los médicos de la clínica de glaucoma, quienes llenaron en cada uno de los controles del paciente la ficha elaborada para este fin y quienes colocaron dichas fichas una vez realizada la evaluación dentro de los expedientes de cada paciente, las cuales fueron recolectadas una vez obtenido el ultimo control de todos los pacientes que ingresaron al estudio, pasando luego a la introducción de los datos al programa Excel y luego al análisis estadístico, a continuación detallado.

I. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La primera fase comprendió la etapa descriptiva en la que se tabularon los datos por medio de hojas electrónicas en el programa Excel. La segunda fase comprendió establecer orden de causalidad entre las variables por medio de la utilización del programa SPSS para establecer si la diferencia en la disminución de la presión intraocular en milímetros de mercurio obtenida en cada una de las forma de tratamiento fue significativa, y establecer si existía una diferencia significativa entre la prevalecía de la mejoría en el control de la presión intraocular en los pacientes participantes en el estudio y que recibieron uno u otro tratamiento (58, 61, 84).

J. DIFICULTADES ENCONTRADAS

Durante el presente estudio, la única dificultad que se presento, fue la realización simultanea en el departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt de otras investigaciones con otros medicamentos y procedimientos antiglaucomatosos, lo cual retardo la recolección del numero total de la muestra.

K. ASPECTO ÉTICO

Ambas opciones de terapia médica antiglaucomatosa que se estudiaron tienen por principio activo el maleato de Timolol, medicamento ampliamente utilizado por más de dos décadas, variando prácticamente en los vehículos que componen sus mezclas, siendo utilizadas cada una de las presentaciones ampliamente en seres humanos. No se aplico o administro en ningún paciente en el cual existiera una contraindicación absoluta o relativa al uso del mismo, tal es el caso de las mujeres embarazada. Se le explico a cada paciente que los dos productos son similares en cuanto efectividad y calidad haciendo saber que el investigador desconocía cual de las dos presentaciones es la que dicho paciente utilizó, lo cual permitió controlar sesgo en el estudio. Previa detallada explicación de su patología, del tipo de estudio a realizar, sus implicaciones y posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento si así lo deseara, se solicito consentimiento informado por escrito a cada paciente para que ingresara al estudio (ver anexo I) no realizando coacción de ningún tipo, salvo el hecho de que el medicamento era gratuito; y lo cual se encontraba por fuera de la manipulación del investigador, Además en todo momento se guardo la confidencialidad del paciente no utilizando su nombre sino códigos preestablecidos (número de registro hospitalario). Ver Anexo I.

L. RECURSOS

1. Humanos.

- a. Residente investigador
- b. Asesor y revisor de tesis, se contó con la amable ayuda de los doctores jefes de la clínica de glaucoma Dr Portocarrero y Dr. Julio Paz y de la clínica de pediatría Dra. Lissette Aguilar, además de la ayuda orientadora del Lic. Mendizabal y Jorge Matute, licenciados en bioestadística.
- c. Residentes destinados a la toma de los controles de la PIO de la Clínica de Glaucoma y a la toma de datos.

2. Físicos.

- a. Instrumento elaborado para el efecto: las hojas para recolección de datos, para el consentimiento informado, los materiales necesarios para la colocación de los códigos en cada unidad de medicamento.
- b. Papeletas de los pacientes.
- c. Equipo y mobiliario de la consulta externa de la Clínica de Glaucoma: la utilización de la lámpara de hendidura con tonómetro de aplanación Goldmann de la clínica, el uso de la anestesia tópica y fluoresceína suministrada por el Hospital.
- d. Biblioteca de la Unidad Nacional de Oftalmología.
- e. Biblioteca de la USAC.
- f. Internet

3. Económicos

Aproximadamente 1000 quetzales para fotocopias, transporte y elaboración del Documento; el costo de los frascos de medicamentos fue gratuitamente aportados por la casa Norvatis, CIBAVision.

VII. RESULTADOS

El presente estudio tuvo por objetivo comparar la disminución de la presión intraocular (PIO) obtenida con Timolol acuoso y Timolol gel durante el transcurso del estudio en pacientes con Glaucoma de Angulo Abierto en la clínica de Glaucoma del Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

Se incluyeron en el estudio 39 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en uno o en ambos ojos sumando un total de 68 ojos incluidos, de estos el 50% utilizó Timolol al 0.5% solución acuosa estándar (medicamento asignado como A) y el resto Timolol Gel al 0.1% (medicamento asignado como B), las disminuciones que se obtuvieron con la solución acuosa de Timolol con respecto a las PIO pretratamiento fue de 25.98% durante la primera semana, 30.02% a la 4 semana, 27.78% a la 12 semana y 30.02 en la veintiséisava semana, observándose una disminución promedio de 28.45% a lo largo del estudio; en el grupo tratado con Timolol Gel las disminuciones observadas con respecto a las pretratamientos fue de 26.24% en la primera semana, 24.38% a la cuarta semana, 25.15% a la doceava semana y 29.81% a la veintiseisava semana, con una disminución promedio de 26.40% de la PIO pretratamiento a lo largo del estudio; todo lo cual se haya representado en la diferentes tablas y graficas (Tablas 1, y graficas 1 y 2).

Los datos obtenidos de disminución porcentual de la PIO fueron analizados mediante el test de Levene del programa SPSS evidenciándose significancias de F mayores a 0.05 en todos los controles de ambas presentaciones de medicamentos, y dado que si F era = o menor a 0.05 la T a utilizar correspondía a la prueba de T para varianzas desiguales y si F era mayor a 0.05 se utilizaría prueba de T para varianzas iguales, se utilizo esta ultima para determinar las significancias de T para todos y cada uno de los controles mayores a 0.05 y siendo que si la significancia de T era menor o igual a 0.05 se aceptaba la hipótesis alterna, y si significancia de T era mayor a 0.05 se rechazaba hipótesis alterna y se aceptaba la hipótesis nula, siendo los resultados que se obtuvieron para cada presentación de maleato de Timolol en cada uno de los controles y de forma global mayores a 0.05 se acepto la hipótesis nula (ver tabla 2).

Al comparar los resultados obtenidos en la disminuciones porcentuales promedio de la presión intraocular (Tabla 1) en ambos grupos de pacientes en la primera semana del estudio, se observó que ambos coinciden de forma bastante similar en dicha disminución, observándose además en ambos grupos medias bastante similares (gráfica 4 y anexo III), y una diferencia estadística no significativa con una significancia de T para varianzas iguales de 0.336 obtenida mediante el programa SPSS (tabla 2), y lo cual permitió corroborar que los efectos hipotensores de ambas presentaciones de medicamentos fueron muy similares no existiendo diferencias consistentes entre ellos lo cual fue corroborado en otros estudios como el realizado por Elena PP et al (9).

Los resultados comparativos en disminución de la PIO que se observaron en la cuarta semana aunque presentaron ligera discrepancia como se pueden ver en la tabla 1 y gráfica 5, no evidenciaron una diferencia estadísticamente significativa evidenciada por una significancia de T para varianzas iguales de 0.229 (Tabla 2), y lo cual fue muy coherente con los resultados obtenidos para esta respectiva semana en los diversos estudios (9, 16), que indican que ambas presentaciones del medicamento tiene efectos hipotensores muy similares.

Así mismo las disminuciones porcentuales de la PIO observadas en la semana 12 y 26 no evidenciaron diferencias mayores en los promedios (Tabla 1, gráficas 1, 2, 6 y 7 y anexo III) y tampoco mostraron mayores diferencias estadísticas al realizar los análisis de las significancias de T para varianzas iguales en dichos controles, siendo respectivamente de 0.949 para la doceava semana y de 0.373 para la veintiséisava los cual evidencio acciones hipotensoras similares para ambas formas de presentación del Timolol en dichas semanas (Tabla 2).

Los resultados globales de disminución porcentual de la PIO tampoco evidenciaron diferencias considerables en las presiones intraoculares promedio para cada grupo (tabla 1), no siendo significativa la diferencia obtenida por el valor de significancia de T para varianzas iguales cuyo uso en el análisis de este estudio fue determinada por una significancia de F mayor a 0.05 en cada uno de los controles realizados en los pacientes con ambas presentaciones del medicamento y la cual fue obtenida por la prueba de Levene del programa SPSS; todo lo cual como se ha mencionado en las diversas semanas control, arriba señaladas demuestra que los efectos en la disminución de la presión intraocular de ambas presentaciones del maleato de Timolol, fueron muy similares y lo cual estuvo acorde con los datos reportados en la literatura internacional (9, 16, 18, 20).

**TABLA DE DISMINUCIONES PORCENTUALES PROMEDIO EN CADA GRUPO,
EN LOS DIFERENTES CONTROLES POST INICIO DE TRATAMIENTO
(ver Anexo III)**

<i>SEMANAS POST-TX</i>	<i>TIMOLOL AL 0.5% (GRUPO A)</i>	<i>TIMOLOL GEL AL 0.1% (GRUPO B)</i>
1 SEMANA	25.98%	26.24%
4 SEMANA	30.02%	24.38%
12 SEMANA	27.78%	25.15%
26 SEMANA	30.02%	29.81%
TOTAL	28.45%	26.40%

Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio (anexo I).

Tabla 1: comparación de los promedios porcentuales de disminución de la PIO en cada grupo, durante los diferentes controles del estudio y la disminución porcentual promedio global en cada grupo. (ver Anexo III)

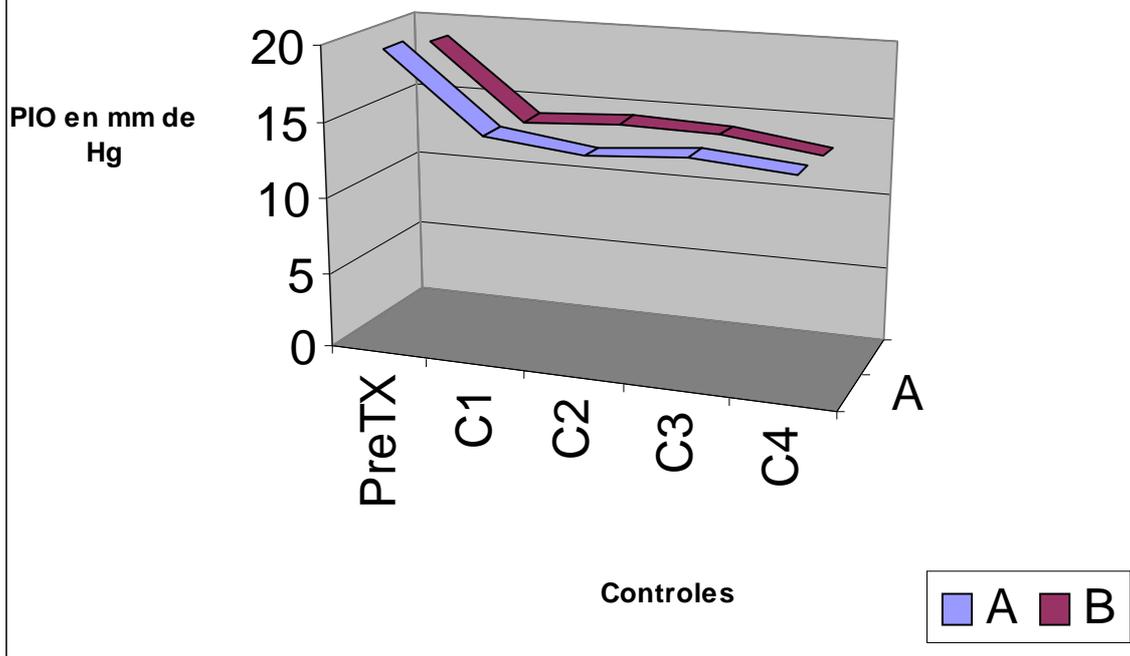
TABLA DE GRADO DE SIGNIFICANCIA DE VALORES OBTENIDOS

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Primera semana post tratamiento	Equal variances assumed	1.005	.320	.968	66	.336	.5294	.5468	-.5623	1.6211
	Equal variances not assumed			.968	64.539	.337	.5294	.5468	-.5628	1.6216
Cuarta semana post tratamiento	Equal variances assumed	2.542	.116	1.214	66	.229	-.6176	.5088	1.6336	.3983
	Equal variances not assumed			1.214	63.980	.229	-.6176	.5088	1.6342	.3989
Doceava semana post tratamiento	Equal variances assumed	.343	.560	-.064	66	.949	-2.9412E-02	.4579	-.9435	.8847
	Equal variances not assumed			-.064	62.774	.949	-2.9412E-02	.4579	-.9444	.8856
Veintiseisava semana post tratamiento	Equal variances assumed	.825	.367	.898	66	.373	.4118	.4587	-.5041	1.3277
	Equal variances not assumed			.898	63.587	.373	.4118	.4587	-.5048	1.3283
PIO Pre tratamiento	Equal variances assumed	3.793	.056	1.142	66	.258	.6471	.5665	-.4841	1.7782
	Equal variances not assumed			1.142	53.700	.258	.6471	.5665	-.4889	1.7830

Tabla II: valor de significancia de T para varianzas iguales (en rojo) obtenido con el programa SPSS con los datos recolectados en los diferentes controles del estudio, el cual permite evidenciar que no existen diferencias significativas entre la presentación gel de Timolol y la solución acuosa de este.

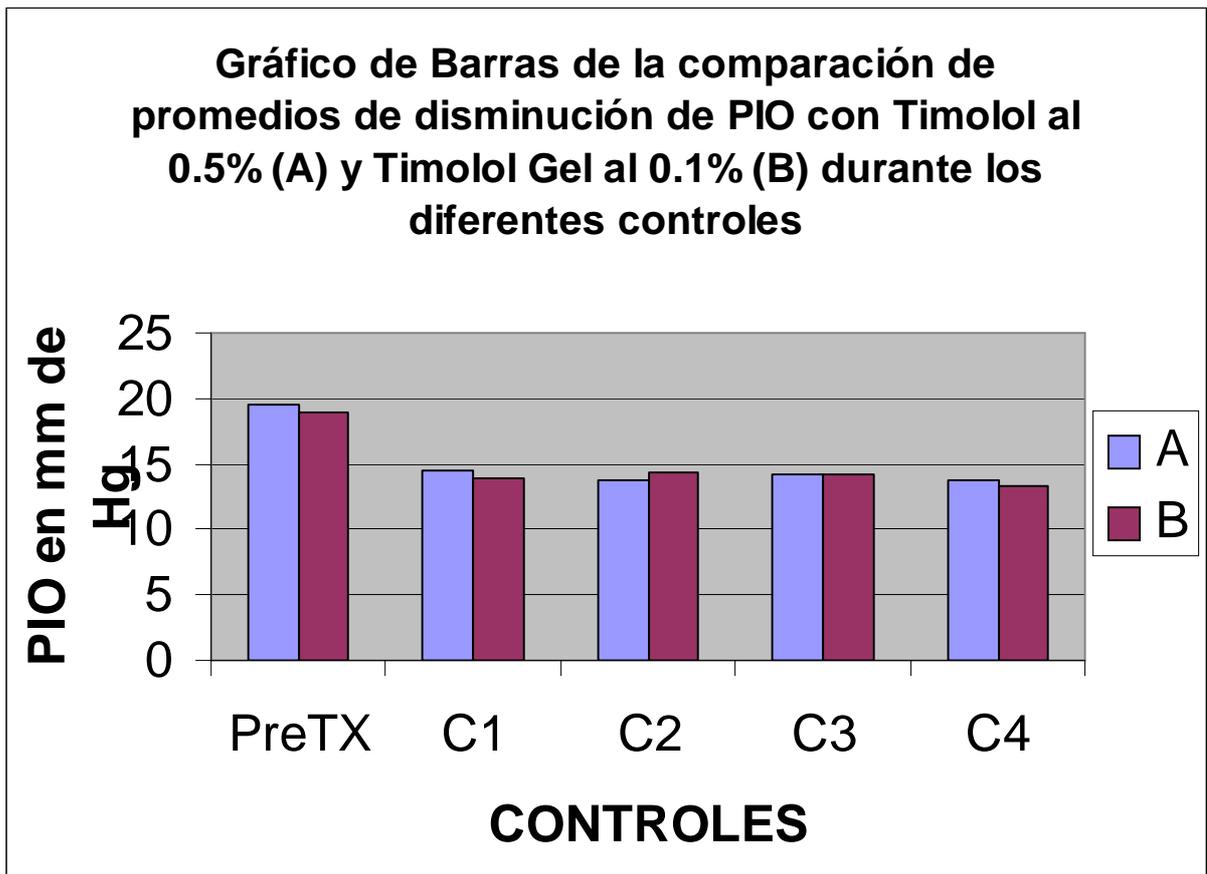
Si significancia de T para varianzas iguales es menor o igual a 0.5 diferencia es significativa, si es mayor a 0.5 (lo cual es el caso observado en el presente estudio) no existe diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica Tridimensional de comparación de promedios de disminución de PIO con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) durante los controles del estudio (Gráfica 1)



Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio (anexo I).

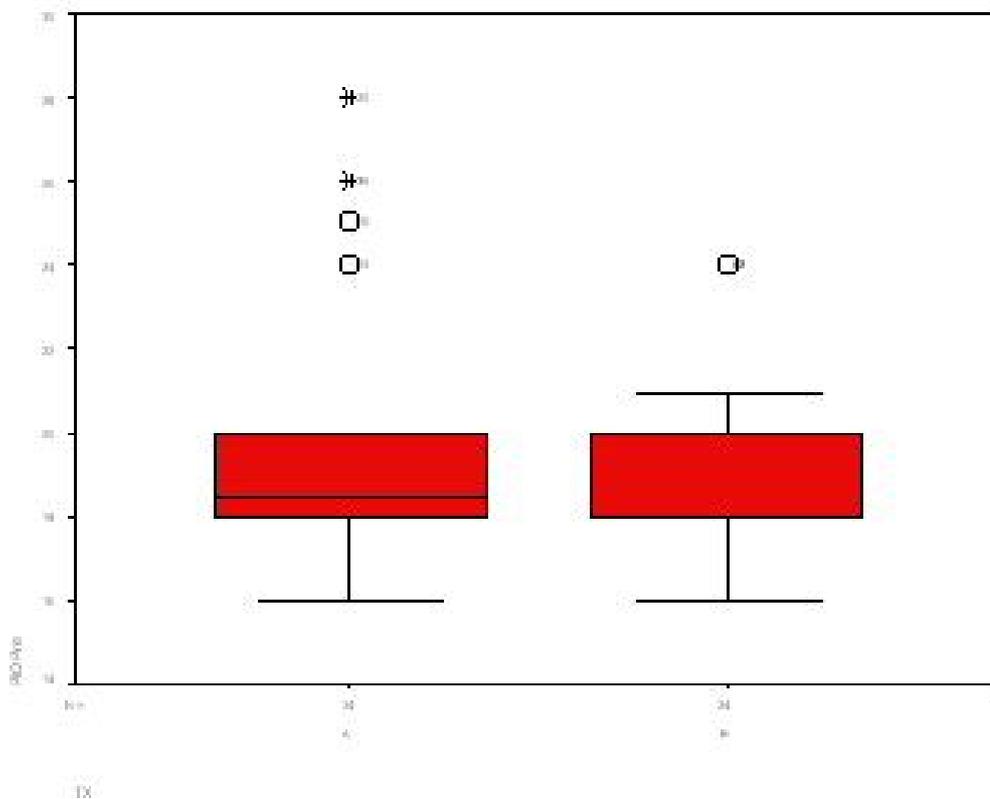
Gráfica 1. Representación tridimensional de las PIO promedio en cada grupo, durante los controles respectivos (C1: primera semana, C2: cuarta semana, C3 doceava semana, C4 veintiseisava semana).



Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio (anexo I).

Gráfica 2. Barras mostrando el promedio obtenido por cada medicamento en cada control realizado (pretx= Control Pretratamiento; C1= Control Primera Semana; C2= Control Cuarta Semana; C3= Control Doceava Semana; C4= Control veintiseisava semana post inicio de tratamiento).

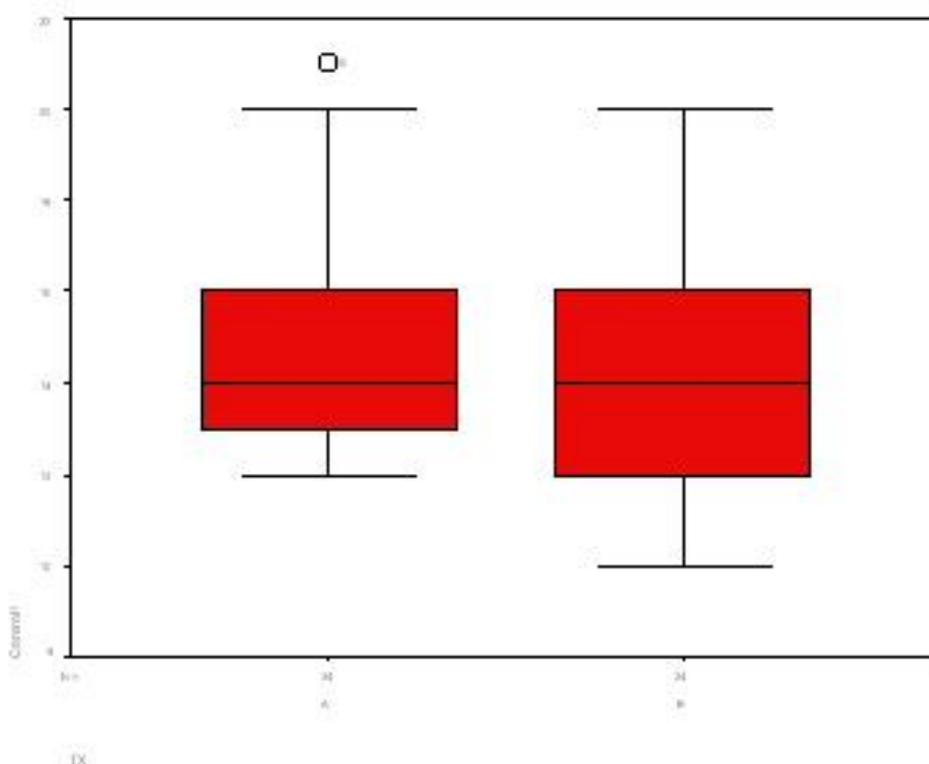
Gráfica de la comparación de promedios de PIO pre-tratamiento en los grupos tratados con Timolol al 0.5% solución acuosa (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) y de la dispersión de los diversos valores de PIO obtenidos en los pacientes del estudio



Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio (anexo I).

Gráfica 3. Gráfica evidenciando que los promedios de PIO pre-tratamiento obtenidos en los pacientes de ambos grupos no evidencian mayor diferencia, así como no se nota una discrepancia notoria en la dispersión del resto de valores de PIO

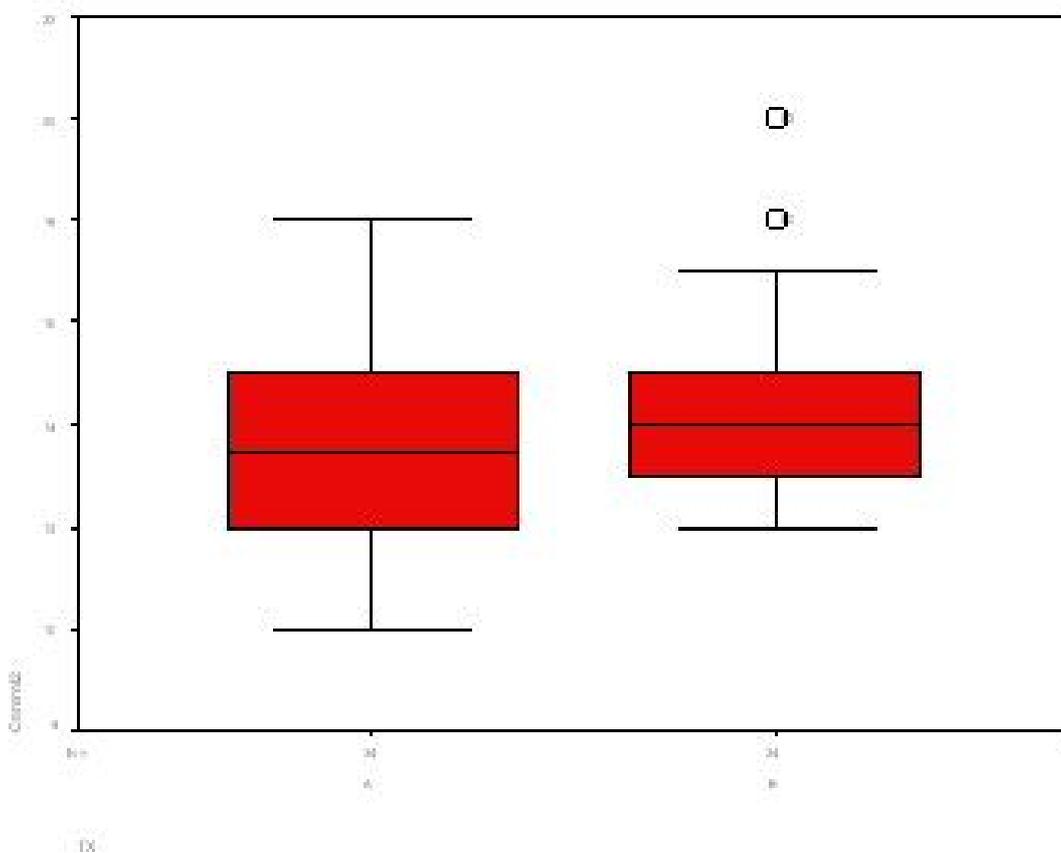
Gráfica de la comparación de promedios de disminución de PIO en la primera semana con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) y de la dispersión de los diversos valores PIO obtenidos en cada grupo



Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio (anexo I).

Gráfica 4. Gráfica evidenciando que los promedios de disminución de PIO en la primera semana con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) no evidencian diferencias significativas, así como no se observan mayores diferencias en las dispersiones del resto de valores de PIO para cada grupo.

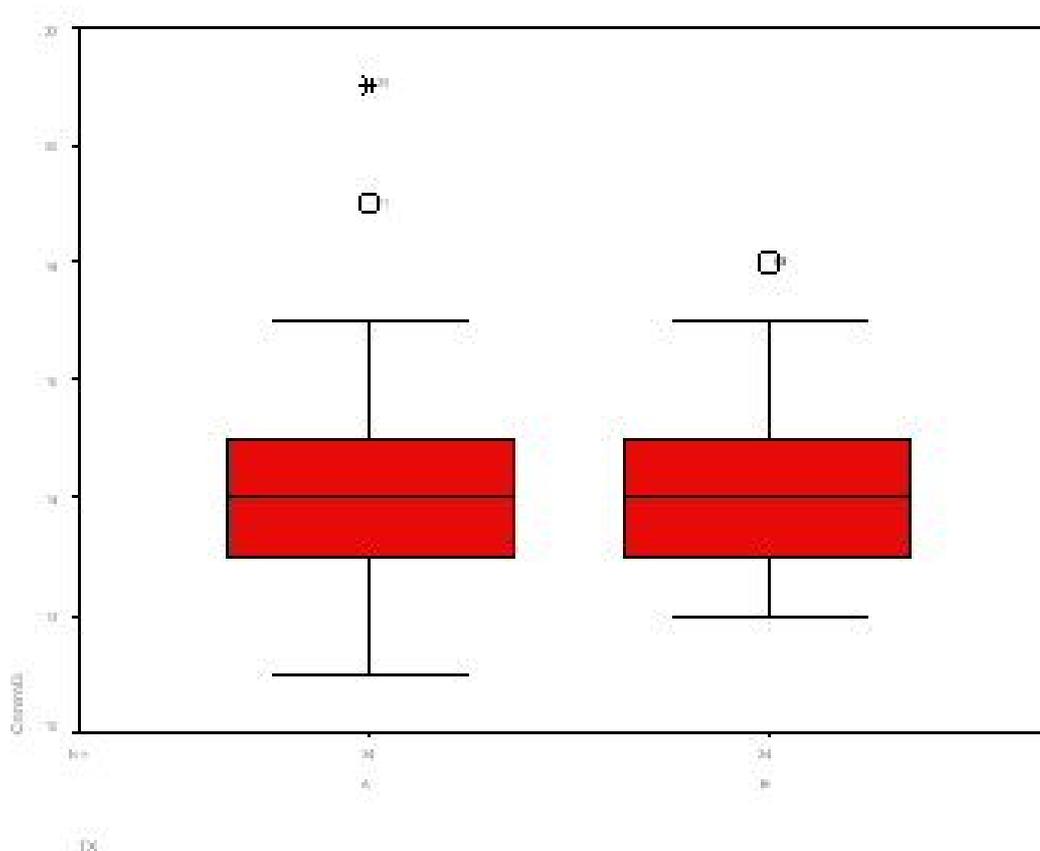
Gráfica de la comparación de promedios de disminución de PIO en la cuarta semana con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) y de la dispersión de los diversos valores PIO obtenidos en cada grupo



Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio (anexo I).

Gráfica 5. Gráfica evidenciando que los promedios de disminución de PIO en la cuarta semana con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) no muestran mayores diferencias, así como tampoco las hay en las dispersiones del resto de valores de PIO para cada grupo

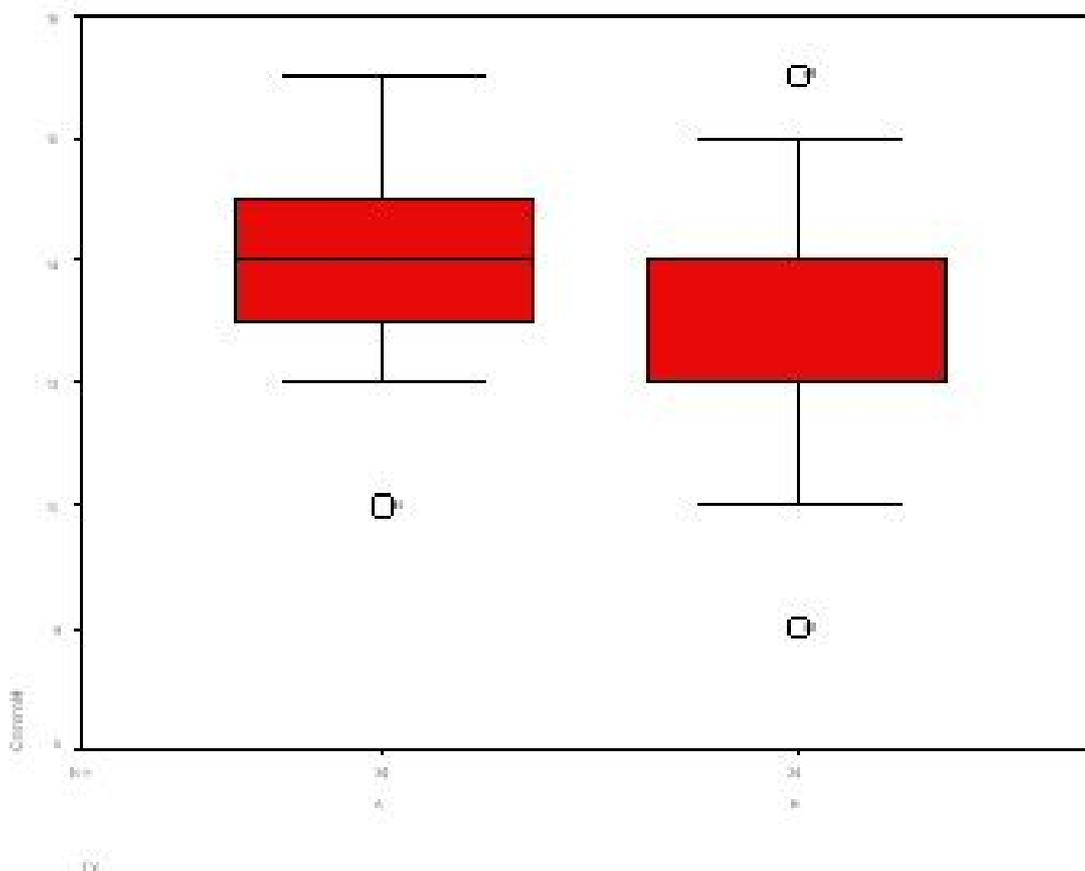
Gráfica de la comparación de promedios de disminución de PIO en la doceava semana con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) y de la dispersión de los diversos valores PIO obtenidos en cada grupo



Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio (anexo I).

Gráfica 6. Gráfica de los promedios de disminución de PIO en la doceava semana con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) en donde se observa el efecto marcadamente similar en ambos grupos, notándose además que no hay diferencias mayores en las dispersiones del resto de valores de PIO para cada grupo.

Gráfica de la comparación de promedios de disminución de PIO en la veintiséisava semana con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) y de la dispersión de los diversos valores PIO obtenidos en cada grupo



Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio (anexo I).

Gráfica 7. Gráfica evidenciando que los promedios de disminución de PIO en la semana 26 con Timolol al 0.5% (A) y Timolol Gel al 0.1% (B) no muestran diferencias considerables, así como tampoco las hay en las dispersiones del resto de valores de PIO para cada grupo.

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El Glaucoma primario de ángulo abierto es una patología con una prevalencia considerable en la población Guatemalteca, con un alto riesgo de ceguera en sus estadios finales. La disminución de la presión intraocular, constituye el único factor susceptible a modificación. El presente estudio tuvo por objetivo comparar la disminución de la presión intraocular (PIO) obtenida con Timolol acuoso y Timolol gel en pacientes con Glaucoma de Angulo Abierto en la clínica de Glaucoma del Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt. No hubo uso de placebo, realizándose las asignaciones en cada grupo en forma aleatoria en bloque completo.

Se analizo la PIO inicial pre-tratamiento, observando que la significancia de t para varianzas iguales era para ambos grupos de 0.258 lo que indicó que no existían diferencias significativas en las presiones intraoculares iniciales de ambos grupos. Conforme se realizaron los controles del estudio en ambos grupos, no se evidenciaron diferencias estadísticas entre las dos presentaciones del medicamento siendo la significancia promedio de t para varianzas iguales de 0.472. En la literatura se observan datos muy similares al comparar estas dos presentaciones. Por ejemplo, Elena PP et al.⁽⁹⁾. Encontró valores de significancia de t entre 0.202 y 0.492. y JF Rouland y colaboradores en su estudio en Francia y Alemania reportan un valor de 0.193⁽⁹⁴⁾.

Los resultados obtenidos prácticamente equivalentes de ambas presentaciones pudieron ser debidos a las características propias de los vehículos, que lograron en el caso de la Gel de Timolol aumentar el tiempo de contacto del fármaco con la córnea, lo que conlleva a mayor penetración del medicamento (11) y a su acumulación en esta, todo lo cual aumento su biodisponibilidad, disminuyendo con ello las concentraciones del principio activo, la cual es 10 veces menor, y el numero de dosis (15, 81), lo que conlleva a una dosis única diaria, siendo esto ultimo señalado, un factor básico en el cumplimiento del tratamiento antiglaucomatoso por parte del paciente como lo indican estudios como los de Frank S. Ashburn, Santosh C., Robert N. Weinred, MacKean y Kass (86, 87, 88, 89, 90, 92, 93), y que en suma hacen que el efecto hipotensor del Timolol Gel sea equivalente al del Timolol al 0.5% solución acuosa estándar, con riesgos de hasta un 90% menos de absorción sistémica dada su menor expulsión por el ducto lagrimal, y una mayor tolerancia local debido a la combinación única de sus dos agentes viscosos, carbomero y alcohol polivinilico que no solo aumentan como se ha señalado el tiempo de contacto del fármaco, sino que permiten una estabilización de la película lagrimal precorneal, lográndose con ello minimizar o eliminar el ojo seco, tan común con el uso de la solución acuosa de Timolol al 0.5%.

IX. CONCLUSIONES

- No existen diferencias en las disminuciones de la PIO obtenidas con Timolol gel al 0.1% y Timolol al 0.5% solución acuosa estándar.
- No existen mayores diferencias en las disminuciones de la PIO en el transcurso del tiempo con la forma acuosa estándar de Timolol al 0.5% y Timolol gel al 0.1%.

X. RECOMENDACIONES

- Motivar el uso de Timolol Gel al 0.1% en el tratamiento de los pacientes con Glaucoma de Angulo Abierto del Hospital Roosevelt.
- Realizar estudios comparativos locales sobre los efectos adversos observados con las diferentes presentaciones del Maleato de Timolol.
- Realizar estudios comparativos locales sobre las variaciones del efecto de la diferentes presentaciones del Maleato de Timolol con el ciclo circadiano.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drance, Buskirk, Neufeld. *Pharmacology of Glaucoma*: Primera edición 1992. Capítulos 1,2,3. (pag 1-51).
2. Stamper, Lieberman, Drake. *Diagnosis and therapy of the glaucoma*. Séptima edición 1999. Capítulos 21 (pag 414-432), 28 (pag 515-520), 33, 34 y 35 (pag 555-580).
3. Willam Eric Sponsel, MD, *Therapy of open angle glaucoma*. LEO CD's Glaucoma 1999.
4. Stephen M. Drace. *Antiglaucoma Agents*. LEO CD's Glaucoma 2000.
5. Clive Migdal, MD, "*Glaucoma primario de ángulo abierto y sus métodos de tratamiento*" capitulo de Glaucoma. Duane's Ophthalmology CD 1999.
6. Migdal C, Hitchings R: *Control of chronic simple glaucoma with primary medical, surgical and laser treatment*. Trans Ophthalmol Soc UK 105:653, 1986
7. Hitchings R et al. *Moorfields primary treatment trial study*. Moorfields eye's hospital, 1994
8. Searchlight on Glaucoma, *The Glaucoma service fudation to prevent blindness*, volumen 1 numero 1 otoño 1992.
9. Elena PP et al. *Equivalencia terapéutica de una propuesta del hidrogel de Timolol al 0.1% y Timolol acuoso 0.5% para reducir la PIO en pacientes con glaucoma*. IOVS 2000, 41.
10. Mayer H and Von der Ohe N. *Eficacia de una formulación novedosa de hidrogel en voluntarios humanos*. Ophthalmologica 1996;21: 101-103.
11. Alvan G, Calissendorf B, Seidemann P, Widmark K, Widmark G (1980) *Absorption of ocular Timolol*. Clin. Pharmacokinetic 5: 95-100
12. Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM, Arrowsmith JB, Kurits JN (1986) *Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to Timolol ophthalmic solution*. 1978-1985. Am Jophthalmol 102: 606-611
13. Barlett J, et al. *Medicamentos antiglaucoma: "Clinical Ocular Pharmacology"* (Barlett J y Jaanus S, eds.) 1995 #era edición, 183-248.
14. Schoene RB; Abuan T; Ward RL; Beasley CH. *Efectos del betaxolol, Timolol, y placebos tópicos sobre la función pulmonar en bronquitis asmática*. Am J Ophthalmol 1984 Jan; 97 (1): 86-92.
15. Zimmerman TJ, Kaufman HE. *Timolol: respuesta de la dosis y duración de la acción*. Arch Ophthalmol 1977; 95: 605-607.

16. Von der Ohe N, Stark M, Mayer H, Brewitt H (1996) *How can the bioavailability of Timolol be enhanced?* Graefe's Arch Clin exp Ophthalmol 234:452-456.
17. Shedden AH (1994) *Timolol maleat in gel forming solution: a novel formulation of Timolol maleat.* Chibret Int J Ophthalmol 10;32-36
18. Von der Ohe N, Stark M, Brewitt H. *Un Nuevo vehículo realza la biodisponibilidad de Timolol.* Ophthalmologica 1993; 90 Suppl 1:S123.
19. Rozier A, Mazuel C, Grove J, Plazonnet B (1989) *Gelrite: A novel ion-activated in-situ gelling polymer for ophthalmic vehicles. Effect on bioavailability of Timolol,* Int J Pharm 57:163-168.
20. Hoh HR, Schnarr KD and Baummer D. *Gel oftálmico de Timolol novedoso a dosis baja: mayor seguridad y mayor cumplimiento en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto primario crónico e hipertensión ocular.* Der Augenspiegel 1999; 10: 24-31.
21. Steward WC, Leland TM, Cale EA, Steward JA (1998) *Efficacy and safety of Timolol solution once daily versus Timolol gel in treating elevated intraocular pressure.* J Glaucoma 7: 402-407.
22. Uusitalo H, Kahonen M, Ropo A, Turjanmaa V, (1999) *Evaluation of efficacy and systemic side effects after topical 0.1% Timolol gel and 0.5% aqueous Timolol maleate.* XII Kongress European Society of Ophthalmology, Stockholm:182;abstract.
23. Ashburn FS, Goldberg D, Kass MA (1980) *Compliance with ocular therapy.* Surv Ophthalmol 24:237-248.
24. Camras CB, USA Latanoprost Study Group (1996) *Comparison of latanoprost and Timolol in patients with ocular hipertensión and glaucoma.* A six month, masked, multicenter study in USA, Ophthalmol 103:138-147.
25. Kass Ma, Gordon M, Morley RE Jr, Meitzer DW, Goldberg JJ (1987) *Compliance with topical Timolol treatment.* Am J Ophthal 103- 188-193.
26. Weinreb RN (1992) *Compliance with medical treatment of glaucoma,* J Glaucoma 1: 134-136.
27. Sullivan LJ et al. *Eficacia y seguridad del gel del Carbómero al 0.3% comparado con placebo en pacientes con síntomas moderados a severos de ojo seco.* Ophthalmology 1997; 104: 1402-1408.
28. Krishnamoorthy R and Mitra A. *Los polímeros mucoadhesivos en el suministro de medicamentos oculares.* In: Ophthalmic Drug Delivery Systems (Mitra A eds.) 1993, Marcel Dekker,inc, NY, p: 199-222.
29. Bijsterveld OP van et al. *Acido fusídico en el flujo lagrimal. Estudio fármacocinético con acido fusídico y gotas oftálmicas viscosas.* Eur J Drug Metab Pharmacokin 1987; 3: 215-218.

30. Lehr CM et al. *Penetración ocular mejorada de gentamicina por polímero de policarbofilo adhesivo en conejos pigmentados*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35/6: 2809-2814.
31. Jaanus S. *Lubricantes y otras preparaciones para padecimientos de la superficie ocular*. In: Clinical Ocular Pharmacology, Jannus et Barlett (eds.), 3 rd edition; 1995:355-367.
32. Lemp MA and Szymanski ES. *Absorción polímera en la superficie ocular*. Arch Ophthalmol 1975; 93:134-136.
33. Stempel I. *Efecto de los bloqueadores beta comerciales y su combinación con lagrimas artificiales sobre la duración de la estabilidad de la película lagrimal*. Ophthalmologica 1987; 1987; 195(2): 61-68 (German).
34. Brodwall J et al. *Un estudio comparativo de ácido poliacrílico (Viscotears), gel líquido vs alcohol polivilo en el tratamiento de ojo seco*. Acta Ophthalmol Scand 1997; 75: 457-461.
35. Bengtsson B: *The prevalence of glaucoma*. Br J Ophthalmol 65:46, 1981.
36. Kahn HA, Milton RC: Revised Framingham Eye Study: *Prevalence of glaucoma and diabetic retinopathy*. Am J Epidemiol 111:769, 1989.
37. Teikari JM, O'Donnell J: *Epidemiologic data on adult glaucomas*: Data from the Hospital Discharge Registry and the Registry of Right to Free Medication. Acta Ophthalmol (Copenh) 67: 184, 1989.
38. Goldschmidt E, Fuchs J, Raitta C: *Glaucoma prevalence in Nordic countries: Estimates based on glaucoma drug consumption*. Acta Ophthalmol (Copenh) 67:204, 1989.
39. Graham PA: *Prevalence of glaucoma*: Population surveys. Trans Ophthalmol Soc UK 98:288, 1978.
40. Jay B: *The genetics of simple glaucoma*. Trans Ophthalmol Soc UK 90:161, 1970.
41. Teikari JM: *Genetic influences in open angle glaucoma*. Int Ophthalmol Clin 30: 161, 1990.
42. Bengtsson B: *Incidence of manifest glaucoma*. Br J Ophthalmol 73:483, 1989.
43. Wilson MR, Hertzmark E, Ealker AM et al: *A case-con-trol study of risk factors in open angle glaucoma*, Arch Ophthalmol 105: 1066, 1987.
44. Bulpitt C J, Hodes C, Everitt MG: *Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly*. Br J Ophthalmol 59:717, 1975.
45. Armaly MF: *Ocular pressure and visual fields*: A ten-year follow-up study. Arch Ophthalmol 81:25, 1969.
46. Kitazawa Y, Horie T, Aoki S et al: *Untreated ocular hypertension: A long-term prospective study*. Arch Ophthalmol 95:1180, 1977.

47. Walker WM: *Ocular hypertension: Follow-up of 109 cases from 1963-1974*. Trans Ophthalmol Soc UK 94:525, 1974.
48. Linnet E: *Ocular hypertension. I. The clinical course during ten years without therapy: Aqueous humour dynamics*. Acta Ophthalmol (Copenh) 54:707, 1976.
49. David R, Livingstone DG, Luntz MH: *Ocular hypertension: A long-term follow-up of treated and untreated patients*. Br J Ophthalmol 61:668, 1977.
50. Lichter PR, Shaffer RN: *Ocular hypertension and glaucoma*. Trans Pacif Coast Oto-ophthalmol Soc 54:63, 1973.
51. Dolder, Alan et al, *Diagnosis and Therapy of the glaucoma*. Becker-Shaffer's 5ta ed. St Louis, mosby 1983 (pp185-313).
52. J.M.Teikari et al. *Epidemiology data on adult Glaucomas*. Acta ophtalmologica, 1989. universidad de California (pp 184-191).
53. Bengtson, B. *Incidence of manifest Glaucoma*. British Journal of Ophthalmology, #73 1989, London. (pp483-487).
54. Philipps CL (1967) *Propranolol as ocular hypotensive agent*. Br J Ophthalmol 51: 222-226.
55. N. Ardjomand, Neda Ardjomand y P. Komericki. *Efecto de Timolol Hidrogel 0.1% en pacientes con glaucoma primario de angulo abierto e hipertensión ocular*. Spektrum Augenheilkd (2000) 14/4: 203-208.
56. Carlos Infante Meyer y Jose Francisco López Beltrán. *Oftalmología para el médico general: capitulo 11: Glaucoma*(1994) pp 67-73.
57. Yanoff, M; Fine, BS: *Ocular pathology*. A text and Atlas Lippincott Company, Philadelphia 1989.
58. Flores de Domínguez Miriam Dra., Barrios Luis Carlos Dr., Sacahuí Pérez Oscar Dr. *Guía para elaborar proyectos de investigación. Folleto*. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. 1998; 15pgs.
59. Serrano Horacio. *Diccionario de términos oftalmológicos*. Edit. Oasis. 1era. Edición. Caracas, 1999.
60. Smith T. *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*. 12 ed. Barcelona: Salvat 1984.
61. Glass G, Stanley J. *Métodos Estadísticos Aplicados a las Ciencias Sociales*. Prentice-Hall Hispanoamericana S.A. México, 1986; 597.
62. Sherwood MB, Migdal CS, Hitchings RA. *Initial Treatment of Glaucoma I. Filtration Surgery*. Surv Ophthalmol 1993; 37: 293-299.

63. Sharir M, Zimmermann TJ. *Initial Treatment of Glaucoma II. Medical therapy*. Surv Ophthalmol 1993; 37: 299-304.
64. Glaucoma Laser Trial Research Group. *Results of argon laser trabeculoplasty versus topical medicines*. Ophthalmology 1990; 97: 1.403-1.413.
65. Honrubia López F. *Terapéutica láser de Argón en el Glaucoma*. Zaragoza: Luis Vives; 1987.
66. James IM. *Pharmacologic effects of beta-blocking agents used in the management of glaucoma*. Surv Ophthalmol 1989; 33 (Suppl): 453-454.
67. Novack GD. *Ophthalmic beta-blockers since timolol*. Surv Ophthalmol 1987; 31: 307-327.
68. Stewart RH, Kimbrough RL, Ward RL. *Betaxolol versus timolol*. A six-month double-blind comparison. Arch Ophthalmol 1986; 104: 46-48.
69. Boger WP, Puliafito CA, Steinert RF, Langston EP. *Long-term experience with timolol ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma*. Ophthalmology 1978; 85: 259-267.
70. Arias A, Fernández C, Díaz D, Toledano N, García J. *Efecto de la administración a largo plazo de los betabloqueantes sobre el flujo del humor acuoso en pacientes glaucomatosos*. Arch Soc Esp Oftalmol 1994; 67: 517-524.
71. Zimmerman TJ, Baumann JD, Heterington J. *Side effects of timolol*. Surv Ophthalmol 1983; 28 (suppl): 243-249.
72. Nelson WL, Fredrick MPH, Fraunfelder FT, Sills JM, Arrowsmith JB, Kuritsky J. *Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978-1985*. Am J Ophthalmol 1986; 102: 606-611.
73. Le Jeunte CL, Hugues FC, Dufier JL, Munuera Y, Bringer L. *Bronchial and cardiovascular effects of ocular topical beta-antagonists in asthmatic subjects: comparison of timolol, carteolol and metipranolol*. J Clin Pharmacol 1989; 29: 97-101.
74. Collignon P. *Cardiovascular and pulmonary effects of beta-blocking agents: implications for their use in ophthalmology*. Surv Ophthalmol 1989; 33 (suppl): 455-456.
75. Schoene RB, Abuan T, Ward RL, Beasley H. *Effects of topical betaxolol, timolol and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitics*. Am J Ophthalmol 1984; 97: 86-92.
76. Atkins JM, Rugh BR, Timewell RM. *Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise*. Am J Ophthalmol 1985; 99: 173-175.
77. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Avorn J. *Topical glaucoma medications and cardiovascular risk in the elderly*. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 76-83.
78. Sorensen SJ, Abel SR. *Comparison of the ocular beta-blockers*. Ann Pharmacother 1996; 30: 43-54.

79. Laurence J, Holder D, Vogel R, Gros RL, Haig BG, Karp DW et al. *A double-masqued, placebo controlled evaluation of timolol in gel vehicle*. J Glaucoma 1993; 2: 177-182.
80. García Sánchez J, Arias Puente A, García Feijoó J. *Nueva Estrategia terapéutica antiglaucomatosa*. Madrid: Jarpyo Editores; 1998.
81. Antón A, Pastor JC. *Volumen de las gotas empleadas en el tratamiento del glaucoma*. Arch Soc Esp Oftalmol 1992; 63: 289-292.
82. Savona.. *Terminología y pautas prácticas para el glaucoma*. Sociedad Europea de Glaucoma, Dogma. 1998.
83. Slewart WC, Sine ChS, LoPresto Ch. *Surgical versus medical management of chronic open-angle glaucoma*. Am J Ophthalmol 1996; 122: 767-774.
84. David Machin and Michael Campbell. *Statistical tables for the design of Clinical trials*. Blacwell Scientific Publication. 1987, Oxford.
85. Thomas F. Mauger. *Mosby's Ocular Drug Handbook* 1996. Pag 56-57.
86. Frank S. Ashburn, jr., M.D. Ivan Goldberg *Compliance in Glaucoma*. Resumen of Ophthalmology 1999. Pag 98.
87. Santosh C. Patel, George L. Spaeth, MD. *Compliance in Patients Prescribed Eyedrops for Glaucoma*. Ophthalmic Surgery. May/June 1995, Vol 26, No 3, pag 233-236.
88. Frank S. Ashburn, Jr., MD; Ivan Goldberg, F.R.A.C.S. and Michael A. Kass, MD. *Therapeutic Review*, Survey of Ophthalmology, Volume 24, No 4, January/February 1980, pag 237-248.
89. Robert N. Weinreb, MD. *Compliance with Medical Treatment of Glaucoma*. Journal of Glaucoma. 1:134-136, Raven Pressw, New York, 1992.
90. MacKean JM, Elkington AR. *Compliance with treatment of patients with chronic open-angle glaucoma*. Br J Ophthalmol 1983; 67:46-9.
91. Chang JS, Lee DA, Petursson G, et al. *The Effect of a Glaucoma Medication reminder cap on patient compliance and intraocular pressure*, J Ocular Pharmacol 1991; 7:117-24.
92. Yee RD, Pierre MH, Christensen RE. *Medication monitor for Ophthalmology*. Am J Ophthalmol, 1974; 78:774-8.
93. Kass MA, Meltzer DW, Gordon M. *A miniature compliance monitor for eyedrop medication*. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1550-4.
94. JF Rouland, P Morel-Mandrino, PP Elena abd H. Polzer. *A novel once-a-day Timolol 0.1% Gel formulations has an equivalent IOP-lowering efficacy to Timolol 0.5% solution*, Department of Ophthalmology Lille, France; Clirophtha, Nice, France; Medproject, Sauerlach, Germany,2002.

XII. ANEXOS

ANEXO I.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. De boleta: _____

DATOS PERSONALES

Edad _____ años Sexo M F

Registro: No. _____

EVALUACION OFTALMOLOGICA PRE-INICIO DE TRATAMIENTO

PIO: OD OS

EVALUACION OFTALMOLOGICA PRIMER SEMANA DE INICIO DE TRATAMIENTO:

PIO: OD OS

EVALUACIÓN OFTALMOLOGICA POST 4 SEM. DE INICIO TX

PIO: OD OS

EVALUACIÓN OFTALMOLOGICA POST 12 SEM. DE INICIO TX

PIO: OD OS

EVALUACIÓN OFTALMOLOGICA POST 26 SEM. DE INICIO TX

PIO: OD OS

ANEXO II.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTE.

Se le está invitando a participar en un estudio experimental del tratamiento de Glaucoma primario de ángulo abierto, lo cual es la enfermedad ocular que usted padece. Dicho estudio se hará en la Unidad Nacional de oftalmología del Hospital Roosevelt.

El glaucoma primario de ángulo abierto es una entidad que se caracteriza por el aumento de la presión intraocular, lo suficientemente elevada como para producir daños en el nervio óptico y alterar las funciones visuales y llevar incluso a la ceguera, sus manifestaciones suelen ser mínimas y hasta imperceptibles en un inicio, hasta que en etapas más avanzadas se aprecian disminuciones de la agudeza visual y reducciones en los campos visuales, lo que provoca que la persona que lo padece no mire los objetos que están a los lados y tropiezan con facilidad.

Hasta estos momentos no existe ningún tratamiento que cure este padecimiento, pero si existen diversas opciones que permiten controlar o minimizar su progresión. Por lo general el tratamiento convencional de primera elección lo constituye el maleato de Timolol, el cual ha sido considerado desde hace más de 20 años, el patrón de comparación con el resto de medicamentos antiglaucomatosos.

El objetivo de nuestro estudio consiste en administrar dicho medicamento: el Maleato de Timolol tópico, comparando dos presentaciones de este: la estándar cuya base es una solución acuosa y la presentación que recientemente ha salido al mercado nacional, y cuya efectividad se ha comprobado en estudios de otros países (Estados Unidos, Austria).

Si usted acepta ingresar al estudio tendrá las siguientes responsabilidades:

- Asistir a los controles que se realizarán: a la semana, a la semana 4, 12 y 26 posterior al inicio de tratamiento (4 controles) o las veces que el médico considere necesario.
- En cada control se tomara la presión intraocular, tomada con los tonómetros de aplanación tipo Goldmann de las lámparas de hendiduras de la clínica de Glaucoma, previa colocación de anestesia tópica y fluoresceína, lo cual no causara mayores molestias.
- Acceder y cumplir el tratamiento de una u otra de las presentaciones del medicamento en estudio, según las indicaciones que se le darán; y las cuales se entregaran en frascos de igual tamaño y características, que estarán identificados por códigos, cuya asignación y composición, solamente conocerá la persona ajena al estudio designada para tal fin. Esto es con el fin de evitar que Usted y el Médico se sugestionen a la hora de evaluar el resultado de tratamiento en cada visita.

- Las presentaciones del medicamento: Timolol 0.5% solución acuosa tradicional y Timolol gel 0.01%, serán asignadas a cada uno de los pacientes participantes en el estudio, por métodos aleatorios al azar, por lo que ni usted, ni su medico podrán elegir, exigir, o influir en la presentación que le corresponderá utilizar.

También tendrá los siguientes beneficios:

- El tratamiento de las 2 presentaciones del medicamento (Maleato de Timolol) no tendrá costo alguno durante el tiempo que dure el estudio.
- Cada mes podrá ir al Departamento de Glaucoma del Hospital Roosevelt a retirar 1 nuevo frasco etiquetado por códigos de la misma forma que el inicial y se los aplicará de igual manera.
- Se le dará por escrito las posibles complicaciones de este tratamiento (picazón, ardor ocular, visión borrosa) a pesar que aparecen en una minoría de los pacientes, en caso de suceder usted podrá llamar a cualquier hora del día al Dr. Marcel Bará Weil (Investigador del estudio) al teléfono 477-0013 o al teléfono celular 518-1987; quien estará en la obligación de resolver cualquier complicación o duda que aparezca.
- Usted podrá retirarse del estudio en el momento que lo desee, sin afectar la relación Médico-Paciente con el Dr. Marcel Bará Weil o con el personal de la clínica de Glaucoma o de las otras clínicas de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.
- Todos los datos del interrogatorio médico y examen físico ocular serán archivados en un fólder especial el cual tendrá el mismo número de expediente hospitalario. Se guardará su anonimato hasta donde la ley lo permita, por lo tanto no será absoluto ya que el expediente podrá ser revisado por personal de auditoría médica del hospital en caso de ser necesario, también por personal Médico o ser revisado para futuras investigaciones. Pero en caso de que este trabajo sea publicado su nombre no aparecerá en ningún momento.
- Al participar en este estudio usted podría tener la oportunidad de experimentar mejoría en el control de la presión intraocular, factor determinante en la progresión de los daños por glaucoma de ángulo abierto

- Respecto al parámetro que se estudiará en esta investigación: PRESIÓN INTRAOCULAR, diversos estudios alrededor del mundo revelan similar eficacia con ambas presentaciones de Timolol, sin embargo no se garantizará una mejoría absoluta ya que este es un estudio experimental, realizado por primera vez en Guatemala. En caso de resultados reveladores y exitosos no solo mejoraría usted sino que ayudaría a muchos pacientes que sufren este mal. En caso de no presentar resultados positivos en el tratamiento, usted tendrá la oportunidad de regresar a su tratamiento anterior, o a otra opción terapéutica de eficacia comprobada

El Médico podrá retirar al paciente del estudio una vez ya iniciado si y solo si:

- Si no cumple con las citas establecidas.
- Si apareciesen algunos de los efectos adversos anteriormente señalados y estos fueran incompatibles con el bienestar del paciente.
- Si no se apreciara mejoría clínica en la disminución de la PIO a pesar de una adecuada aplicación.

Habiéndome respondido todas las interrogantes acerca de este estudio y sabiendo que recibiré una copia de este consentimiento, autorizo y solicito ser ingresado a la investigación por mi libre y espontánea voluntad, por lo tanto escribo mi nombre y firma a continuación:

Nombre y apellidos del paciente.

Firma o huella digital del paciente.

Nombre y apellidos del testigo.

Firma del testigo.

Nombre completo del que obtiene el consentimiento.

Responsable de la investigación.

Dado en la Ciudad de Guatemala a los ____ del mes de _____ del año 2002.

ANEXO III.

Group Statistics					
	TX	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1 S.p. TX	A	34	14.5000	2.0780	.3564
	B	34	13.9706	2.4182	.4147
4 S.p.TX	A	34	13.7059	2.2768	.3905
	B	34	14.3235	1.9025	.3263
12 S.p.TX	A	34	14.1471	2.0909	.3586
	B	34	14.1765	1.6601	.2847
26 S.p.TX	A	34	13.7059	1.6972	.2911
	B	34	13.2941	2.0675	.3546
PIO Pre	A	34	19.5882	2.8404	.4871
	B	34	18.9412	1.6867	.2893

Actividad

1. Selección del tema de tesis.
2. Elección de asesor y revisor.
3. Recopilación bibliográfica.
4. Reconocimiento del área de trabajo.
5. Elaboración de protocolo.
6. Diseño y elaboración del instrumento de investigación.
7. Revisión del protocolo por asesor y revisor.
8. Aprobación de protocolo por la unidad de tesis.
9. Ejecución del trabajo de campo.
10. Procesamiento de datos.
11. Análisis de resultados.
12. Elaboración del informe final.
13. Revisión del informe final por asesor y revisor.
14. Aprobación de informe final por la unidad de tesis.
15. Impresión de tesis.