

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

FLUJO PICO PULMONAR UTILIZANDO TIMOLOL EN SOLUCIÓN
VERSUS TIMOLOL FORMADOR DE GEL EN PACIENTES CON
GLAUCOMA DE LA UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA
DURANTE EL AÑO 2005

MARÍA DEL PILAR ALONZO FIGUEROA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Facultad de Ciencias Médicas/Maestría en
Oftalmología

Para obtener el grado de
Maestro en Oftalmología

Mayo 2006

AGRADECIMIENTO

A Juan José y Reyna que me han querido siempre.

ÍNDICE

1. Resumen	6
2. Introducción	7
3. Antecedentes	10
Subcapítulo 3.1 Farmacología del timolol	10
Subcapítulo 3.2 Efectos adversos tópicos y sistémicos del timolol	13
Subcapítulo 3.3 Monitoreo de la función pulmonar por medio del flujo pico pulmonar	16
4. Objetivos	20
5. Hipótesis	21
6. Metodología	22
Subcapítulo 6.1 Tipo de estudio	22
Subcapítulo 6.2 Población o Universo	22
Subcapítulo 6.3 Selección y tamaño de la muestra	22
Subcapítulo 6.4 Sujeto de estudio	23
Subcapítulo 6.5 Definición y operacionalización de las variables	25
Subcapítulo 6.6 Procedimiento para la recolección y registro de datos	27
Subcapítulo 6.7 Análisis de resultados	30
7. Resultados	33
8. Discusión	41
9. Conclusiones	44
10. Recomendaciones	45
11. Bibliografía	46
12. Anexo	53

INDICE DE TABLAS

Tabla 1

Valores medios iniciales de frecuencia cardiaca, presión arterial, flujo pico pulmonar
Y presión intraocular durante el reclutamiento de los pacientes . . . 34

Tabla 2

Resultados del flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca del grupo A 36

Tabla 3

Resultados del flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca del grupo B 38

Tabla 4

Pacientes que cambiaron terapia y razones de cambio de terapia al final del mes 39

Tabla 5

Resultados del flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardíaca basal,
A los 15 días y al mes de seguimiento 40

INDICE DE ANEXOS

i. Forma de consentimiento informado	.	.	.	.	53
ii. Hoja de recolección de datos	.	.	.	.	57

1. RESUMEN

El presente estudio comparó el flujo pico pulmonar de 28 pacientes con glaucoma crónico simple e hipertensión ocular de la clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología. Catorce de ellos fueron tratados con timolol en solución al 0.5% y 14 tratados con timolol formador de gel al 0.5%. A lo largo de un mes de seguimiento a intervalo de 2 semanas se midió para cada uno de ellos flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca. Por medio del análisis de variancia de medidas repetidas se encontró que el flujo pico pulmonar disminuyó en ambos grupos aunque la depresión fue menor en el grupo tratado con timolol formador de gel al 0.5% con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.047$). Las variables presión arterial y frecuencia cardiaca mostraron tendencia a depresión entre ambos grupos sin diferencia significativa entre medicaciones ($p>0.05$). Se concluyó que la terapia con timolol puede asociarse a alteraciones respiratorias subclínicas y que la depresión es menor al utilizar timolol formador de gel al 0.5%.

2. INTRODUCCIÓN

Glaucoma es una de las causas más importantes de ceguera no reversible a nivel mundial. Es la segunda causa de ceguera bilateral en el mundo estimándose que alrededor de 6.7 millones de personas están ciegas por su causa.(1,2,3)

Dentro del manejo médico del glaucoma existen diversas opciones las cuales dependiendo del contexto de la enfermedad y las características del pacientes permiten un mejor manejo del mismo. Estas medicaciones no están exentas de efectos secundarios aumentando la morbilidad del paciente con glaucoma. (4-6)

El desarrollo de los beta bloqueadores tópicos hace mas de 20 años revolucionó el manejo médico del glaucoma a nivel mundial, estos reducen la producción del humor acuoso inhibiendo competitivamente la unión de catecolamina con los beta adrenoreceptores en el epitelio ciliar. Debido a que son absorbidos sistemicamente a nivel del ducto naso lagrimal y a nivel conjuntival la acción beta bloqueadora se extiende a nivel cardiovascular y respiratorio pudiendo provocar bronco espasmo y bradicardia. (6,7)

Por más de dos décadas el beta bloqueador no selectivo en la forma de timolol ha sido el medicamento mas frecuentemente utilizado a nivel mundial y a pesar del surgimiento de nuevas medicaciones, aún es el estándar de oro para un gran número de oftalmólogos. Su forma de presentación y dosificación ha cambiado a través del tiempo encontrándose hoy en día alternativas al maleato

de timolol en solución con dosificación cada doce horas, la cual es la presentación tradicional. Hace aproximadamente 10 años se introdujo el timolol formador de gel que se aplica una vez al día. Esta opción contiene un heteropolisacárido aniónico derivado de una goma, Gelán que al entrar en contacto con la película lagrimal, se convierte en gel. Diversos estudios indican que esta presentación permite una mayor biodisponibilidad y menor absorción sistémica con menores efectos secundarios.(8-12)

Los efectos pulmonares descritos con el uso de timolol tópico han sido foco de atención a nivel mundial en los últimos años, su uso como primera línea en el tratamiento de glaucoma se ha debilitado con el advenimiento de nuevas drogas con aparentes menores implicaciones sistémicas. Su costo y eficacia conocida por más de 20 años hacen del timolol hasta el momento una droga valiosa y vigente.. Sus efectos secundarios a nivel pulmonar incluyen reducciones del flujo pico pulmonar y del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV 1) muchas veces sin haber molestias descritas por el paciente. El flujo pico pulmonar puede ser medido por un flujómetro y permite una medida reproducible, cuantitativa y simple de determinar la existencia y severidad de una obstrucción de la vía aérea.(8-12)

Hasta un cuarto de los pacientes tratados con timolol presentan efectos secundarios sistémicos, en particular falta de aire. Puesto que la población que padece glaucoma usualmente se encuentra por arriba de los 60 años donde la incidencia del asma aumenta hasta 5.2%, las implicaciones sistémicas de la medicación antiglaucoma adquieren mayor relevancia. Debe recordarse que las

enfermedades de tipo obstructivo crónico son mas frecuentes en adultos en ese mismo rango de edad haciéndolos mas vulnerables. (8-14)

En la Unidad Nacional de Oftalmología el timolol es aún el medicamento mayormente utilizado para pacientes con glaucoma. De acuerdo a datos estadísticos del año 2003, 51% de los pacientes utilizaban como monoterapia un beta bloqueador no selectivo; el porcentaje restante utilizaba en un 89% el timolol como terapia combinada. El presente estudio buscó profundizar en las implicaciones sistémicas del uso del timolol en solución al 0.5% comparado con el timolol formador de gel al 0.5%. Se compararon el flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca entre ambos grupos buscando determinar diferencias entre las medicaciones y la posibilidad de que el timolol formador de gel se asocie a menor morbilidad para el paciente con glaucoma.

3. ANTECEDENTES

Glaucoma es una de las causas principales de ceguera no reversible a nivel mundial. La terapia de glaucoma está basada en bajar la presión intraocular a través de medicamentos, láser y/o cirugía. (1,5)

La terapia médica aunque no curativa puede prevenir o minimizar el impacto de la enfermedad. Dentro de la terapia médica los beta bloqueadores en la forma de timolol han sido el estándar de oro desde hace mas de 20 años. Aunque su eficacia en el manejo de glaucoma es indisputable ha habido preocupación con respecto a sus posibles efectos secundarios a nivel sistémico.(8,9,20,21,34)

Los efectos secundarios de los beta bloqueadores luego de su uso sistémico y oftálmico han sido ampliamente reportados en la literatura y pueden potencialmente envolver varios órganos. Los efectos mas comunes y familiares son aquellos que envuelven el sistema cardiovascular y pulmonar.(8,12,13,16,22)

3.1 FARMACOLOGÍA DEL TIMOLOL

Los beta bloqueadores bajan la presión intraocular reduciendo el rango de producción de humor acuoso. Actúan inhibiendo competitivamente la unión de catecolaminas con los beta adrenoreceptores en el epitelio ciliar. La

producción del acuoso es deprimida por interferencia con el transporte de iones y el bloqueo de los canales de cloro en el epitelio ciliar no pigmentado. Los beta bloqueadores no selectivos como el timolol bloquean tanto los adrenoreceptores beta 1 y 2 pudiendo provocar bloqueo cardíaco y bradicardia o fallo cardíaco a través de los Beta 1 o bronco espasmo y disnea a través de los beta 2. Los receptores Beta 2 han sido encontrados en la vasculatura coroidea y venas y arterias retinales con posibilidades de que al ser bloqueados lleven a vasoconstricción y reducción en la circulación de tejidos adyacentes.(23-25,39)

Se ha postulado la existencia de un tono simpático fisiológico en los procesos ciliares que estimular la formación del humor acuoso. Este tono simpático puede surgir de la liberación de norepinefrina por nervios adrenérgicos en los procesos ciliares o de catecolaminas traídas a los tejidos por la circulación. La acción del timolol consiste en bloquear esta estimulación tónica endógena. Su absorción sistémica es buena con una vida media plasmática de 4 horas, iniciando su acción 20 minutos luego de su aplicación tópica; dependiendo de su forma de presentación puede aplicarse cada 12 o 24 horas siendo capaz de generar taquifiláxis en un 25% de los pacientes.(23-25)

La solución acuosa de timolol al 0.5% es rápidamente absorbida y asimilada de forma sistémica al ser instilada a nivel ocular, su corta permanencia en el saco conjuntival puede provocar efectos sistémicos importantes en pacientes susceptibles. (23-25)

Las presentaciones comerciales en solución existentes en Guatemala incluyen:

Alferlolo 0.5%

Imot 0.5%

Nyolol 0.5%

Oftimol 0.5%

Shemol 0.5%

Timoptol 0.5%

La droga la cual comercialmente se encuentra disponible como L-isómero, tiene un pK aproximado de 9 en agua. Cada 3.4mg de maleato de timolol proporciona aproximadamente 2.5 mg de timolol. La preparación oftálmica disponible es estéril, solución isotónica en agua para inyección y es clara e incolora a amarillo claro. La solución está bufferizada a un pH de 6.5 a 7.5. Las soluciones oftálmicas de maleato de timolol deberán protegerse de la luz y almacenarse en recipientes herméticos a temperatura ambiente.(23-25)

La investigación farmacológica ha creado opciones que intentan aumentar la eficacia local y seguridad sistémica de el timolol reduciendo la frecuencia de aplicación y concentración del ingrediente activo mientras mantiene la misma eficacia.(12,15)

El timolol al 0.5% suspendido en un heteropolisacárido derivado de la goma del gelán, que forma un gel al aplicarlo en la conjuntiva en gel se aplica una sola vez al día. Soluciones acuosas de goma gelán forma un gel claro transparente en concentraciones bajas de polímeros en la presencia de cationes. Algunos estudios han demostrado que muestra menos niveles plasmáticos que

el maleato de timolol en solución dos veces al día con aparente igual efecto hipotensor. Dickstein mostró que el maleato de timolol en gel causaba menor reducción en la frecuencia cardíaca en reposo y en pico de frecuencia cardíaca que el maleato de timolol en solución dado dos veces al día indicando menor actividad B-bloqueadora sistémica. Consecuentemente el maleato de timolol en gel debería tener menor tendencia que la solución dosificada dos veces al día encausar efectos sistémicos secundarios. Al menos tres estudios separados indican que la fórmula que forma un gel tiene menos efectos secundarios que la preparación acuosa. El nombre comercial del timolol con Gelán disponible en Guatemala es el Timoptol XE. La reducción máxima de la presión intraocular ocurre en dos a cuatro horas con Timoptol XE y se extiende 24 horas.(12,15)

El timolol reduce aproximadamente 6.23 mm de mercurio en su pico máximo de acción y 6.37 mm de mercurio al estabilizarse si el paciente no usa beta bloqueadores sistémicos asociados. Aún con su aplicación en un solo ojo existe cierto efecto consensual por absorción sistémica de la droga en el ojo contra lateral. Este efecto es menor si se utilizan en conjunto beta bloqueadores tópicos y sistémicos.(23-25)-

3.2 EFECTOS ADVERSOS TÓPICOS Y SISTÉMICOS DEL TIMOLOL

La seguridad de los beta bloqueadores tópicos está principalmente determinada por sus efectos sistémicos a nivel de receptores beta. La bronco

constricción y arritmias cardíacas pueden ser mortales. Sin embargo los efectos oculares también pueden requerir cambio de medicación.(8,14,18,19,24-28)

Entre los efectos secundarios oculares se han reportado blefaroconjuntivitis, conjuntivitis y keratitis punteada. Dependiendo de los estudios la incidencia de discontinuación de la terapia con beta bloqueadores por efectos oculares secundarios va del 0-4.3% independiente de la dosis o de cual beta bloqueador se use. Los efectos secundarios menos frecuentes incluyen pénfigo cicatrizal, queratinización conjuntival y uveítis anterior. La conjuntivitis y dermatitis peri orbitaria luego de beta bloqueadores tópicos pueden ser causados por hipersensibilidad al preservante o al beta bloqueador por si mismo. El cloruro de benzalkonio es usado como preservante en todas las presentaciones comerciales de beta bloqueadores.(24-29)

La sensibilidad corneal puede verse disminuida con el uso de beta bloqueadores tópicos, en algunos casos su uso puede inducir keratitis punteada superficial que si no es tratada puede formar erosiones epiteliales corneales. El timolol puede reducir el tiempo de rompimiento de lágrima y provocar síntomas de ojo seco. Cuando el timolol es administrado en un vehículo formador de gel, puede inducir disturbios visuales momentáneos.(24-29)

Se ha comprobado que al aplicarse beta bloqueadores tópicos cantidades significativas alcanzan la circulación sistémica por el ducto naso lagrimal y mucosa nasal resultando con efectos serios cardiovasculares y respiratorios principalmente en ancianos. El timolol tópico al 0.5% provoca niveles séricos de 1ng/ml a las pocas horas de su instilación. A pesar de estas escasas

concentraciones séricas reportadas existen efectos b-bloqueantes con el uso oftalmológico de timolol lo cual apoya que estas mediaciones oculares pueden alcanzar quizá directamente el corazón por vía naso lagrimal y absorción faríngea sin la inactivación por metabolismo hepático o dilución en el plasma corporal total. Su aplicación nocturna puede agravar la hipotensión arterial nocturna y bajar la frecuencia cardiaca durante el sueño. (8,29-30,39)

Se ha reportado una disminución en la frecuencia cardiaca en pacientes usando beta bloqueadores tópicos y sistémicos de -5.36 a $+0.39$ latidos por minuto y de -2.64 a -1.95 latidos por minuto en sujetos no tomando beta bloqueadores sistémicos. Otros efectos cardiovasculares incluyen palpitaciones, hipotensión sistémica y síncope. Los beta bloqueadores sistémicos y tópicos pueden reducir la taquicardia inducida por ejercicio. El timolol en gel en dosis única puede tener menos efectos secundarios probablemente por menos absorción sistémica. (8,14,29-30,43,43,45)

La presión arterial en sujetos tratados con timolol y beta bloqueadores sistémicos muestra un aumento de la presión sistólica media ($+ 10$ mm Hg) y la presión diastólica desde -2.84 hasta $+1.00$ mmHg. (29-31)

El timolol puede provocar bronco espasmo, disnea y otros signos y síntomas de función respiratoria deprimida. El bronco espasmo agudo puede ocurrir en pacientes asmáticos previamente asintomáticos. El timolol provoca un promedio de depresión del 25% en volumen espiratorio forzado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (8,14,32,33,38,42)

Otros efectos secundarios del timolol por afección del sistema nervioso central incluyen depresión, labilidad emocional, disfunción sexual , a nivel dermatológico se encuentran erupciones, alopecias, urticaria llegando hasta alterar los lípidos séricos.(8,29-33,38)

Contraindicaciones al uso de Timolol

El timolol está contraindicado en pacientes con asma bronquial, historia de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se encuentra contraindicada en pacientes con bradicardia, bloqueo cardíaco, fallo cardíaco e hipersensibilidad a sus componentes. Debe usarse con precaución en pacientes con hipertiroidismo o diabetes por su capacidad de enmascarar tirotoxicosis e hipoglicemia. Se debe contraindicar también en historia de síncope sin diagnóstico o hipersensibilidad del seno carotídeo. (8,29-33,38)

3.3 MONITOREO DE LA FUNCIÓN PULMONAR POR MEDIO DEL FLUJO PICO PULMONAR

Las pruebas de función pulmonar brindan medidas objetivas y confiables de la función pulmonar. Son usadas para evaluar y monitorizar enfermedades que afectan la función pulmonar y cardíaca, monitorizan los efectos de exposición a drogas y/o ambientes y nos brinda asesoría en riesgos quirúrgicos. La espirometría es la medida del movimiento de aire dentro y fuera de los pulmones durante varias maniobras respiratorias. Las pruebas de

función pulmonar son útiles en el diagnóstico y manejo de enfermedades pulmonares. Estas pruebas se consideran esenciales en el diagnóstico y manejo del asma por la evidencia de que tanto pacientes como médicos tienen percepciones equivocadas de la severidad del asma lo cual contribuye al retraso del tratamiento y aumento de la morbilidad.(35,36,41)

Cuando un individuo inspira a su capacidad pulmonar total y exhala con rapidez, fuerza y tan completamente como pueda a un volumen residual, el flujo aéreo alcanza un pico cerca del inicio de la expiración forzada , a un volumen pulmonar ligeramente menor que la capacidad pulmonar total. Mientras el volumen pulmonar disminuye, la elasticidad pulmonar junto con la presión transmural disminuye y las vías aéreas se angostan, aumentando la resistencia . Consecuentemente, el rango de flujo aéreo progresivamente, cae por el resto de la expiración forzada. Con esfuerzos espiratorios en aumento, el flujo espiratorio progresivamente aumenta. Cuando hay volúmenes pulmonares bajos, cerca del volumen residual, el flujo aéreo máximo se logra con poco efecto. Progresivamente se requieren mayores esfuerzos para lograr el flujo aéreo máximo con volúmenes crecientes. Sin embargo con volúmenes menores al 40-50% de la capacidad vital, el rango de flujo espiratorio es relativamente independiente del esfuerzo. En contraste, a volúmenes mayores de 50% de la capacidad vital, el flujo espiratorio continúa aumentando con el esfuerzo, hasta alcanzar un esfuerzo máximo completo. (35-37)

El esfuerzo espiratorio máximo genera el pico de flujo aéreo ya descrito anteriormente y denominado el flujo pico espiratorio. Su medición provee una medida reproducible, cuantitativa y simple de la existencia y severidad de obstrucción del flujo aéreo. Se considera que su medida es dependiente de esfuerzo y técnica. Puede ser medido con medidores portátiles y baratos ayudando a detectar cambios súbitos en la función pulmonar que pueden ser clínicamente pasados por alto. La utilidad del flujo pico espiratorio en el monitoreo de enfermedades pulmonares se centra casi exclusivamente en el paciente asmático. Aunque algunos estudios indican que no es clara la ventaja que brinda en el seguimiento de pacientes con asma leve casi todos los estudios concuerdan que es útil en la evaluación de la severidad del paciente con asma y evaluando la respuesta a terapia de mantenimiento. Su utilidad parece ser clara en exacerbaciones para evaluar la severidad de obstrucción de la vía aérea en forma aguda y respuesta a broncodilatadores. Algunos estudios indican que hasta un 60% de pacientes no encontraron correlación entre su percepción de control de asma y su estado funcional verdadero (los pacientes se sentían mejor de lo que indicaba su flujo pico). Se ha encontrado que el monitoreo de síntomas y del flujo pico son igualmente efectivos en identificar exacerbaciones que fueron confirmadas por el FEV1.(35-37,44)

La medición del flujo pico es relativamente simple, su propósito es medir que tan fácilmente el aire se mueve en los pulmones. Durante un ataque de asma las vías aéreas del pulmón usualmente se angostan gradualmente. El

flujo pico indica si hay angostamiento de las vías aéreas horas o días antes de que hayan síntomas del asma. Los pasos para medir el flujo pico incluyen:

- 1.mover el indicador del medidor al fondo de la escala numerada
2. Pararse y realizar una inspiración profunda
3. Colocar la pieza en la boca con los labios a su alrededor sin taparla con la lengua a nivel del agujero de entrada de aire
4. Soplar tan fuerte y rápido como se pueda en un solo esfuerzo. Se repite el procedimiento tres veces anotando la mejor de las tres lecturas. El mejor número de flujo pico es el que se logra en un período de 2 a 3 semanas cuando el asma está bajo buen control.(35-37,41)

4. OBJETIVOS

General

Comparar los cambios en el flujo pico pulmonar en pacientes con glaucoma tratados con timolol en solución al 0.5% con los tratados con timolol formador de gel al 0.5%.

Específico:

Comparar los efectos secundarios del timolol en solución al 0.5% con los del timolol formador de gel al 0.5% a nivel cardíaco por medio de la frecuencia cardíaca y presión arterial.

5. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: No existe diferencia en las variaciones del flujo pico pulmonar de pacientes tratados con timolol en solución al 0.5% y pacientes tratados con timolol formador de gel al 0.5%.

Hipótesis alterna: Si existe diferencia en las variaciones del flujo pico pulmonar de pacientes tratados con timolol en solución al 0.5% y pacientes tratados con timolol formador de gel al 0.5%.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo de estudio: El presente estudio fue realizado en pacientes de la clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología de Septiembre a Diciembre del año 2005. Fue un ensayo clínico, controlado, formado por dos grupos asignados aleatoriamente a dos fármacos por medio del uso de tarjetas designadas como tratamiento A o B que fueron extraídas al azar. El tratamiento A correspondió al grupo control tratado con timolol en solución al 0.5%, el grupo B fue el de experimentación incluyendo a los pacientes tratados con timolol formador de gel al 0.5%. El estudio fue ciego para el médico que realizó la toma del flujo pico pulmonar.

6.2 Población o Universo: La población estudiada incluyó a pacientes mayores de 55 años con diagnóstico de Glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular que consultaron a la Clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología.

6.3 Selección y tamaño de la muestra:

La muestra fue obtenida en base al volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) reportado en la literatura en pacientes utilizando timolol en solución con la reportada en pacientes utilizando timolol formador de gel. Los valores utilizados fueron 1.92 litros De FEV₁ para el grupo utilizando timolol en solución contra 2.45 litros para el FEV₁ utilizando timolol formador de gel

extrapolándolo para estimar el flujo pico pulmonar en ambos grupos. Se seleccionó como valor correspondiente a Z de alfa 1.96 que corresponde a un nivel de confianza del 95% y como Z de Beta 0.842 que corresponde a un poder de 0.80, obteniéndose como resultado 14 pacientes para cada grupo.

$$N = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(u_c - u_t)^2}$$

6.4 Sujeto de estudio: Flujo pico pulmonar en pacientes mayores de 55 años con glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular que consultaron a la Unidad Nacional de Oftalmología tratados con beta bloqueadores tópicos y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión abajo descrita.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 55 años

Diagnóstico de glaucoma crónico simple

Hipertensión ocular

Criterios de Exclusión :

Conjuntivitis

Keratitis

Uveitis

Historia de hipersensibilidad a los componentes de las preparaciones a utilizar

Signos o síntomas de inflamación de las vías respiratorias

Historia de hiperreactividad bronquial

Enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva

Flujo Pico Pulmonar basal por debajo del 80% para su edad

Bloqueo cardíaco, bradiarritmias, shock cardiogénico, beta bloqueadores orales.

Frecuencia cardiaca en reposo menor de 60 latidos por minuto.

Infección pulmonar en las últimas 4 semanas

Incapacidad de auto administrarse gotas

6.5 Definición y operacionalización de las variables:

1. Variables Independientes:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Vehículo 1	Beta bloqueador no selectivo que se utiliza en aplicación tópica en el tratamiento de glaucoma en dosis de una gota cada 12 horas. Su vehículo es una solución acuosa. Actúa a nivel del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, disminuyendo el AMPc, reduciendo con ello la producción del acuoso y por ello la presión intraocular.	Timolol al 0.5 que se aplica a nivel ocular por medio de instilación tópica en dosis de una gota cada 12 horas en cada ojo. La droga comercialmente se encuentra disponible a un pH de 6.5-7.5 con un pKa de 9 en agua, estéril, isotónica en agua para inyección, clara e incolora a amarillo claro. Concentración de maleato de timolol al 0.5% Nombre comercial alferlolo, Laboratorios Alfer.	Nominal	Si o no
Vehículo 2	Beta bloqueador no selectivo formador de gel que se utiliza en el tratamiento de glaucoma en dosis de una gota cada 24 horas. Actúa a nivel del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, disminuyendo el AMPc, reduciendo con ello la producción del acuoso y por ello la presión intraocular. Su vehículo contiene un heteropolisacárido aniónico derivado del gelán que al entrar en contacto con la película lagrimal se convierte en gel aumentando su biodisponibilidad y disminuyendo su dosificación	Medicamento que se aplica a nivel ocular por medio de instilación tópica en dosis de una gota cada 24 horas en cada ojo. Contiene un heteropolisacárido aniónico derivado del gelán que al entrar en contacto con la película lagrimal se convierte en gel. Contiene bromuro de benzododecinio. Es incoloro, ligeramente opalescente, viscoso en concentración al 0.5% Su nombre comercial Timoptol XE de la compañía Merck Sharp and Dome	Nominal	Si o no

2. Variable dependiente:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida	Instrumento
Flujo pico pulmonar	Medida del flujo mayor de aire mientras sale de los pulmones luego de una inhalación profunda indicando que tan abierta o cerrada la vía aérea se encuentra.	Cantidad en litros de aire exhalado con esfuerzo luego de una inhalación profunda utilizando un flujómetro. Se pide al paciente sostener el aparato con su mano derecha sujetándolo con los dedos por el agarre del lado, el indicador debe estar en el fondo de la escala (marcando cero). Luego de una inhalación profunda se coloca la boquilla en la boca entre los dientes y se exhala totalmente tan rápido como pueda. El número al lado del indicador es la medida de su flujo máximo. La medición se realizará tres veces, tomándose la más alta como la válida. Esto se medirá al primero, catorceavo y treintavo día de tratamiento.	numérica	litros	Asthma Check de la compañía Respironics. Este aparato llena los requisitos del programa de prevención y educación del asma (NAEPP) 1997 y las guías técnicas recomendadas en los medidores de Flujo Pico Pulmonar.
Presión arterial	Presión dentro del sistema arterial que depende del flujo que pasa a través de él y de la resistencia que se opone a dicho flujo.	Presión arterial basada en la percepción de los sonidos de Korotkof en donde la presión sistólica está indicada por la fase I de Korotkof y la presión diastólica por la fase V de korotkof. La presión arterial será tomada el primer día, el catorceavo y treintavo día del estudio.	numérica	Mm de mercurio	Esfigmomanómetro de la unidad Nacional de Oftalmología
Frecuencia cardiaca	Latidos cardíacos registrados en un minuto	Latidos cardíacos detectados en un minuto por medio de la palpación de la arteria radial de pacientes en el primero, catorceavo y treintavo día del estudio.	numérica	Latidos por minuto	Método clínico

6.6 Procedimiento para la recolección y registro de datos:

- I. Aquellos pacientes que consultaron por primera vez a la Clínica General o la Clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología fueron evaluados por el personal médico en busca de evidencias clínicas de glaucoma. Los pacientes que en base a su evaluación mostraron ser sospechosos de glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular fueron presentados al staff o fellows de la clínica de glaucoma.
- II. Al establecerse el diagnóstico y la necesidad de terapia médica por glaucoma ó hipertensión ocular se verificó si los pacientes reunían los criterios de inclusión y exclusión descritos. Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes mayores de 55 años, con deseo de participar y cumplir con las instrucciones protocolizadas en este trabajo con diagnóstico de glaucoma crónico simple o hipertensión ocular.
- III. A los candidatos se les invitó a participar explicándoles el objetivo del estudio, posibles riesgos y beneficios asociados. A lo que aceptaron participar se les pidió que firmaran la forma de consentimiento informado para seres humanos. Esta incluyó el nombre del sujeto participante, edad, especificó el título del proyecto de investigación, el nombre del investigador así como la explicación del proyecto a realizarse, incluyendo posibles riesgos y

beneficios al utilizar los beta bloqueadores en forma tópica. Este documento aclaró el tiempo de seguimiento médico contemplado y la confidencialidad de los datos obtenidos, así como la libertad del sujeto de retirarse del estudio en cualquier momento. Ver anexo.

IV. A cada paciente que aceptó a participar se le llenó una hoja de recolección de datos la cual se encontraba en la clínica de Glaucoma en Unidad Nacional de Oftalmología, localizada en el sótano del Hospital Roosevelt. Esta incluyó nombre, edad, fecha, diagnóstico del paciente, presión intraocular base y flujo pico pulmonar inicial (la mejor de tres medidas). Se incluyó también la frecuencia cardíaca y presión arterial inicial del paciente. Ver anexos.

V. Seguidamente el paciente fue asignado aleatoriamente al azar a una medicación denominada A o B. Esto se llevó acabo utilizando 28 tarjetas en un recipiente de las cuales 14 estaban marcados con la letra A y 14 con la letra B, el personal médico asistente que incluyó jefes de la clínica de glaucoma y fellows de la misma extrajeron una tarjeta con cada paciente evaluado; aquellos pertenecientes al grupo A utilizaron timolol en solución al 0.5% en dosificación a las 8:00 a.m. y 8:00 p.m., y el grupo B utilizaron el timolol formador de gel al 0.5% en dosificación a las 8:00 a.m. En esta primera evaluación se estableció el flujo pico pulmonar basal de cada paciente (de pie) utilizando un flujómetro denominado Asthma Check de la compañía

Respironics. Luego se estableció la presión intraocular, presión arterial y frecuencia cardiaca de cada paciente. El flujómetro fue calibrado en cero y luego se pidió al paciente que rodeara la boquilla del aparato con sus labios y realizara una expiración forzada luego de una inspiración profunda dentro del aparato. Eso se repitió tres veces documentándose únicamente la medición más alta de las tres. La medicación fue aportada por el investigador.

- VI. Los pacientes regresaron a las 2 semanas para su primera evaluación de función pulmonar. El flujo pico pulmonar (el mejor de tres mediciones) fue medido como ya se indicó 15 minutos luego de la dosis del beta bloqueador tópico para aproximar a el tiempo con mayores niveles de timolol plasmático. (Es decir que fueron citados a las 8:00 a.m. para que se aplicaran su medicación y fueron evaluados 15 minutos después). Esta evaluación se repitió a las dos semanas anotándose en cada visita tonometría, frecuencia cardiaca y presión arterial. En cada cita se les preguntó si su respiración estaba igual, mejor o peor. Se usaron períodos de dos semanas porque datos previos reportados generalmente indican que los efectos pulmonares con b-bloqueadores ocurren durante este tiempo y si no ocurren al mes, ya no se presentan.(14)

- VII. Los pacientes que no completaron las etapas de seguimiento del estudio, fueron procesados por el investigador hasta la fase

concluida. Aquellos que presentaron complicaciones que impidieron el seguimiento completo del estudio, fueron descritos indicando el motivo de su retiro. Estaba contemplado retirar la medicación en pacientes que presentaran una disminución del flujo pico pulmonar del 15% respecto a la basal considerándose que presentaban obstrucción reversible de la vía aérea.

VIII. La hojas de recolección de datos fueron llenadas por el personal médico de la clínica de Glaucoma y procesadas directamente por el investigador, elaborándose a partir de estos datos, los cuadros estadísticos necesarios a su interpretación

6.7 Análisis de resultados

La asignación de cada medicación fue realizada por el personal médico de la clínica de Glaucoma del Departamento de Oftalmología del Hospital Roosevelt incluyendo fellows y staff mediante el uso de tarjetas las cuales fueron extraídas al azar para evitar el sesgo de selección.

El sesgo sistemático que se presenta al haber evaluación y procesamiento de datos por distinto investigadores se redujo puesto que el procesamiento de información fue llevado a cabo únicamente por el investigador.

Debe mencionarse que no fue posible un estudio ciego para el investigador puesto que el recipiente de cada medicación a utilizar y la dosificación es distinta en cada grupo de estudio.

Procesamiento de datos:

En base a Epi Info y SPSS versión 9, se utilizó el análisis de variancia de medidas repetidas con los datos recolectados con referencia a el flujo pico pulmonar, frecuencia cardiaca y Presión arterial a lo largo del mes de seguimiento.

Para evaluar las diferencias con respecto a parámetros basales y finales del flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca, se realizó una comparación de la diferencia entre los valores basales y al final del mes de tratamiento para cada una de las variables.

Ética:

El presente proyecto concuerda con los principios científicos descritos para el tratamiento de glaucoma. Tanto el timolol en solución al 0.5% como el timolol formador de gel al 0.5% están aprobados por la FDA en el tratamiento de pacientes con glaucoma ambos con efectos secundarios variables a nivel cardiorrespiratorio.

El proyecto cumplió con la preparación de un protocolo experimental el cual fue aprobado por un comité independiente integrado por médicos especialistas de distintas áreas de la medicina del Hospital Roosevelt.

Se contempló que la evaluación y tratamiento de los sujetos participantes fuera realizada por médicos residentes de oftalmología de segundo y tercer año, fellows de glaucoma y staff calificados para la detección y tratamiento de glaucoma.

Los sujetos que participaron en este estudio tenían glaucoma o hipertensión ocular por lo cual requerían tratamiento. Puesto que sabemos que toda medicación implica potenciales efectos secundarios los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio pretendieron reducir posibles complicaciones con el uso de timolol tópico. Sin embargo se mantuvo vigilancia quincenal que permitiera retirar el beta bloqueador en caso de evidencias de afecciones sistémicas importantes

Los resultados obtenidos son confidenciales para reducir el efecto en la integridad física, mental y la personalidad del sujeto participante. Se informó al sujeto participante sobre objetivos, métodos, beneficios, riesgos e incomodidades posibles a lo largo del estudio en una forma de consentimiento informado para seres humanos. (ver anexo)

Si el sujeto no quería participar, no fue coaccionado ni menospreciado por ello.

7. RESULTADOS

El presente estudio comparó el flujo pico pulmonar de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular tratados con timolol en solución al 0.5% versus timolol formador de gel al 0.5%. De igual manera se compararon frecuencia cardiaca y presión arterial a lo largo de un mes, documentándose durante el seguimiento la presión intraocular entre ambos grupos.

Este estudio reclutó 28 pacientes mayores de 55 años durante un período de 4 meses. Del total de pacientes 16 eran del sexo femenino (57%) y 12 del sexo masculino (42.9%). Catorce de estos pacientes fueron tratados con timolol en solución al 0.5% (grupo A) y 14 con timolol formador de gel al 0.5% (grupo B). La edad promedio para el grupo A fue de 66.92 años mientras que el grupo B presentó 65.35 años promedio. Los valores medios iniciales de frecuencia cardiaca, presión arterial, flujo pico pulmonar y presión intraocular para el grupo completo de pacientes se muestra en la tabla 1. Para todos estos parámetros basales no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo A y B ($P>0.05$).

Tabla 1

Valores medios iniciales de frecuencia cardiaca, presión arterial, flujo pico pulmonar y presión intraocular durante el reclutamiento de los pacientes

Grupo	Edad (ds) P=0.6982	Frecuencia cardiaca(ds) P=0.7194	PA sistólica (ds) P=0.4224	PA diastólica(ds) P=0.8789	Flujo pico pulmonar(ds) P=0.3195	PIO OD(ds) P=0.3314	PIO OS(ds) P=0.2809
A	66.92(8.58)	72.85(9.1)	137.85(29.13)	77.85(11.22)	335.71(69.91)	17.07(5.28)	16.92(4.99)
B	65.35(12.29)	74.14(9.55)	129.28(26.44)	77.14(13.26)	368.21(97.30)	19.00(5.02)	19.00(4.6)

Fuente: Hoja de recolección de datos elaborada para el estudio

La tabla 1 muestra los valores medios al inicio del estudio indicando entre paréntesis la desviación estándar para cada medición. Se adjunta valor de P según ANOVA . PA= presión arterial en mm de Hg , PIO=presión intraocular en mm de Hg, OD=ojo derecho, OS=ojo izquierdo

De los 14 pacientes que fueron tratados con timolol en solución al 0.5% (Grupo A) 3 requirieron cambio de medicación. El primero indicado por disminución del flujo pico pulmonar del 24% de sus valores basales, no refería déficit respiratorio (sujeto número 3) la medicación fue retirada al mes de tratamiento. El segundo paciente presentó una caída del flujo pico pulmonar del

27% con respecto a parámetros basales refiriendo dificultad respiratoria por lo que la terapia con timolol en solución al 0.5% fue retirada a las 2 semanas de tratamiento (sujeto número 5). El tercer paciente presentó presión intraocular inadecuada requiriendo substitución de la terapia antiglaucoma a las 2 semanas de tratamiento (sujeto número 9). Debe señalarse al sujeto número 4 el cual a las 2 semanas de tratamiento mostró una disminución del flujo pico pulmonar del 15.7%, la cual corrigió al mes de tratamiento por lo que su terapia antiglaucoma no fue retirada. Se atribuyó el cambio de flujo pico pulmonar a factor aprendizaje.

El grupo tratado con timolol en solución al 0.5% incluyó 27 ojos de 14 pacientes, de los cuales el 92.85 % de los sujetos alcanzó la presión meta con dicha monoterapia. La presión meta se estableció en base a un 30% de reducción con respecto a la presión basal.

Los resultados de flujo pico pulmonar, frecuencia cardiaca y presión arterial para el Grupo A se muestran en la tabla 2.

TABLA 2

Resultados del flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca del Grupo A

sujeto	FPb	PASb	PADb	FCb	FP2	PAS2	PAD2	FC2	FP3	PAS3	PAD3	FC3
1	270	180	80	80	300	160	80	88	270	170	90	76
2	240	140	70	60	270	120	70	60	240	120	60	60
3	330	140	90	72	250	140	80	64	250	160	90	60
4	380	180	100	72	320	140	80	84	340	160	100	86
5	510	180	80	60	370	160	90	56	CT	CT	CT	CT
6	300	160	80	72	290	120	70	64	250	130	60	64
7	360	130	90	72	320	140	90	56	310	120	80	60
8	230	120	80	72	220	110	60	76	220	110	60	76
9	380	130	70	64	400	180	70	72	CT	CT	CT	CT
10	320	140	80	68	330	180	80	68	330	140	80	56
11	320	80	60	84	330	80	50	76	330	80	50	76
12	350	120	70	88	350	100	70	92	340	110	60	100
13	380	120	80	88	320	140	80	68	320	140	80	68
14	330	110	60	68	350	110	70	84	340	100	60	60

Fuente: hoja de recolección de datos elaborada para el estudio

CT=cambio de terapia

FPb=flujo pico pulmonar basal litros/min

PASb=presión arterial sistólica basal en mm Hg

PADb=presión arterial diastólica basal en mm Hg

FCb=frecuencia cardiaca basal

*el número 2 indica la medición para cada una de las variables a las 2 semanas

**el número 3 indica la medición equivalente a las 4 semanas del estudio

De los 14 pacientes tratados con timolol formador de gel al 0.5% (Grupo B) un paciente requirió cambio de medicación a las dos semanas de tratamiento indicado por presión intraocular inadecuada (sujeto número 4). Al final del mes de seguimiento dos pacientes presentaban disminución del flujo pico pulmonar por debajo del 15% de valores basales (16.66% para el sujeto número 13 y 18% para el sujeto número 12). Ninguno de los sujetos reportó síntomas respiratorios. Un paciente luego de su evaluación se marchó sin realizar su tercera toma de flujo pico pulmonar por lo cual se incluyó solo su segunda toma. (sujeto 14). Los resultados de flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca para el Grupo B se muestran en la Tabla 3.

El grupo tratado con timolol formador de gel al 0.5% incluyó 27 ojos de 14 pacientes, de los cuales el 92.85% de los sujetos alcanzó la presión meta con dicha monoterapia.

Los resultados de flujo pico pulmonar, frecuencia cardiaca y presión arterial para el Grupo B se muestran en la tabla 3.

TABLA 3

Resultados del flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca del Grupo B

sujeto	FPb	PASb	PADb	FCb	FP2	PAS2	PAD2	FC2	FP3	PAS3	PAD3	FC3
1	270	100	60	86	320	100	80	72	310	110	70	80
2	350	100	70	80	290	90	60	76	340	80	60	68
3	320	140	80	60	300	130	80	76	300	130	80	72
4	250	160	70	80	250	110	70	60	CT	CT	CT	CT
5	270	120	60	80	240	140	80	76	250	140	60	84
6	535	150	90	84	525	120	80	68	540	130	70	60
7	300	120	80	68	310	120	80	68	290	120	70	72
8	450	140	80	64	470	130	80	80	430	130	80	76
9	440	140	80	64	460	130	80	80	470	130	80	80
10	380	150	100	84	400	200	100	60	390	140	100	88
11	310	90	60	64	340	140	70	64	330	80	60	56
12	540	180	100	76	510	160	100	76	440	130	80	56
13	300	100	70	84	280	110	70	60	250	110	70	72
14	440	120	80	64	460	110	60	56	NA	120	60	74

Fuente: hoja de recolección de datos elaborada para el estudio

CT=cambio de terapia

FPb=flujo pico pulmonar basal litros/min

PASb=presión arterial sistólica basal en mm Hg

PADb=presión arterial diastólica basal en mm Hg

FCb=frecuencia cardiaca basal

NA=no asistió a medición

*el número 2 indica la medición para cada una de las variables a las 2 semanas

**el número 3 indica la medición equivalente a las 4 semanas del estudio

TABLA 4

Pacientes que cambiaron terapia y razones de cambio de terapia al final del mes

Grupo	Pacientes que cambiaron terapia		Razones para cambiar terapia		
	Igual tx	Cambio tx	FP	efectos CV	PIO
Timolol en solución	12	2	2	0	1
Timolol formador de gel		13 1	2	0	1

Fuente: hoja de recolección de datos elaborada para el estudio

FP=flujo pico pulmonar con caída por debajo del 15% de valores basales

CV=cardiovasculares

PIO=presión intraocular inadecuada

Aunque solamente uno de los pacientes tratados reportó síntomas respiratorios puede observarse una depresión del flujo pico pulmonar en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Esta depresión fue mas notoria en el grupo tratado con timolol en solución al 5%, volviéndose estadísticamente significativa al comparar grupo A y B al mes de seguimiento ($p=.047$). Este no fue el caso para los otros parámetros medidos como presión arterial y frecuencia cardiaca en donde se vuelve a manifestar una tendencia en estos signos a deprimirse sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos al final del mes($p>0.05$).

TABLA 5

Resultados del flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardiaca basal, a los 15 días y al mes de seguimiento

	Grupo de tratamiento	Medición basal (ds)	2 semanas (ds)	4 semanas (ds)	Cambios a partir de reclutamiento (95% IC)	Significancia de diferencia entre grupos promedio de promedios
Flujo pico pulmonar (l/min)	Grupo A	335.71(69.91)	315.71(47.46)	295(45.43)	+22.5(+40.42,+4.57)	P.047
	Grupo B	368.21 (97.3)	368.21(99.37)	361.66(92.03)	+10.41(+31.76, -10.94)	
PA sistólica (mm Hg)	Grupo A	137.85(29.13)	131.43(25.38)	128.33(26.91)	+6.66(+15.14,-1.82)	P=0.603
	Grupo B	129.28(26.44)	127.86(27.50)	119.23(19.77)	-7.69(+17.13,-1.75)	
PA diastólica (mm Hg)	Grupo A	77.85(11.22)	74.28(10.89)	72.5(16.03)	+5.83(+10.93,+0.73)	P=0.760
	Grupo B	77.14(13.25)	77.85(11.88)	78.33(13.82)	+5.38(+10.63,+0.13)	
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	Grupo A	72.85 (9.17)	71.99(12.20)	70.16(13.14)	+8.16(+18.2,+1.88)	P=0.819
	Grupo B	74.14 (9.55)	69.42(8.24)	72.15(10.08)	+1.54(+8.59,-5.51)	

Fuente: hoja de recolección de datos elaborada para el estudio

PA= presión arterial

ds=desviación estándar

IC=intervalo de confianza

Los cambios a partir de reclutamiento incluyen el promedio de la diferencia entre valores basales y a las 4 semanas de tratamiento.

Resultados obtenidos por medio del análisis de variancia de medidas repetidas con 4 estadísticas, promedio de promedios (Pillai's trace, Wilks' Lambda, Hotelling's Trace y Roy's Largest root)

8. DISCUSIÓN

El timolol es un beta bloqueador no selectivo que se ha utilizado para bajar la presión intraocular por más de dos décadas. Es un hecho de que el timolol en aplicación tópica alcanza la circulación sistémica con la posibilidad de causar efectos secundarios a nivel pulmonar y cardiovascular.(8,14,32,40)

Diggory et al, reportó en 1998 evidencias de bronco espasmo subclínico en paciente tratados con timolol concluyendo que el timolol en solución no debería prescribirse en pacientes ancianos o debería prescribirse con cautela y vigilancia cercana de espirometría, presión arterial y frecuencia cardiaca.(14) En el año 2004, Kirwan et al, concluyó que los beta bloqueadores tópicos se asociaban a un aumento de obstrucción de la vía aérea aún sin antecedentes de bronco espasmo sugiriendo cautela en su prescripción.(22)

Stewart W et al, reportó en el año 2001 evidencias de que la función pulmonar no tenía por que deteriorarse en ancianos con glaucoma o hipertensión ocular en ausencia de historia de enfermedad reactiva pulmonar(12).

A pesar de las nuevas tendencias terapéuticas en glaucoma, el timolol es aún una piedra angular en la terapia del glaucoma tanto en monoterapia como terapia combinada. Su eficacia es conocida y el costo, menor a muchas drogas de última generación, lo hacen aún una medicación vigente.(14)

El estudio confirma que los beta bloqueadores tópicos alcanzan la circulación sistémica influenciando el sistema respiratorio y cardiovascular.

Puede observarse la caída del flujo pico pulmonar en ambos grupos aunque fue mas pronunciada en el grupo tratado con timolol en solución al 0.5% (grupo A). Ambos grupos mostraron una disminución en la presión sistólica y diastólica a lo largo de su seguimiento independiente del vehículo de timolol utilizado, siendo la diferencia entre ambos grupos no significativa.

Estos datos adquieren mayor importancia al considerar que solo uno de estos pacientes refirió síntomas respiratorios lo que obliga a un seguimiento cuidadoso del paciente a quien se le inicia tratamiento con beta bloqueadores tópicos.

Al igual que otros estudios similares, este trabajo apoya el hecho de que muchos pacientes tratados con timolol cursan con alteraciones respiratorias no reconocidas.(8 y14)

Puede observarse que las depresiones en flujo pico pulmonar se manifestaron en su forma más aguda a las cuatro semanas de haberse instaurado el tratamiento, dejando en blanco la interrogante de la evolución del flujo pico pulmonar y efectos cardiovasculares que podrían desarrollarse a largo plazo en estos pacientes. Aunque Diggory concluyó en 1998 que al evaluar la función pulmonar al mes de tratamiento la mayoría de pacientes en riesgo de alteración respiratoria eran identificados; este estudio deja la inquietud de que probablemente solo se están identificando algunos de los pacientes susceptibles a efectos secundarios con dicha terapia, por lo que es importante realizar esta medición junto a la toma de la presión arterial y frecuencia cardiaca periódicamente. No debe olvidarse que la terapia con timolol puede continuar

por años y que la terapia sistémica de los pacientes puede cambiar usualmente con deterioro de la función cardiorrespiratoria. (14)

El timolol formador de gel al 0.5% mostró a nivel respiratorio menor tendencia a deprimir el flujo pico pulmonar brindando un mayor margen de seguridad para aquellos pacientes que requieran terapia con timolol. Debe considerarse también que su dosificación cada 24 horas facilita la complacencia por parte del paciente con medicación crónica por glaucoma. Estos datos son compatibles con los reportados por Dickstein en 1996 quien concluyó que el timolol formador de gel al 0.5% se asociaba a menores implicaciones sistémicas por una absorción reducida del timolol formador de gel.

Debe resaltarse que ambas medicaciones alcanzaron igual porcentaje de éxito en alcanzar presiones intraoculares meta recordando la ya conocida eficacia del timolol en la terapia del glaucoma.

9. CONCLUSIONES

1. El timolol en solución al 0.5% y el timolol formador de gel al 0.5% se asocian a alteraciones del flujo pico pulmonar en su mayoría subclínicos.
2. El timolol en solución al 0.5% genera mayor depresión en el flujo pico pulmonar que el timolol formador de gel al 0.5%.
3. No hay diferencia estadísticamente significativa en la presión arterial de pacientes tratados con timolol en solución al 0.5% y los tratados con timolol formador de gel al 0.5%.
4. No hay diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia cardíaca de pacientes tratados con timolol en solución al 0.5% y los tratados con timolol formador de gel al 0.5%.
5. El timolol en solución al 0.5% y el timolol formador de gel al 0.5% son igualmente efectivos en el control de la presión intraocular de pacientes tratados por glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular.

10. RECOMENDACIONES

1. Incluir en la evaluación clínica de todo paciente tratado con timolol en solución al 0.5% y timolol formador de gel al 0.5% la toma de flujo pico pulmonar, presión arterial y frecuencia cardíaca para detectar efectos secundarios no deseados en pacientes en tratamiento por glaucoma.
2. Investigar el efecto a largo plazo del timolol en solución al 0.5% y el timolol formador de gel al 0.5% en pacientes en tratamiento por glaucoma.
3. Impulsar la educación del médico oftalmólogo para capacitarlo en la evaluación global del paciente con glaucoma y las implicaciones del tratamiento médico crónico.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Tsai JC, McClure Cori, Ramos S, Schlundt D, Pichert J. Compliance Barriers in Glaucoma: A Systematic Classification. Journal of Glaucoma 2003;12:393-398.
2. Bateman D, Clark R, Azuara-Blanco A, Bain M, Forrest J. The Effects of new topical treatments on management of glaucoma in Scotland: an examination of ophthalmological health care. British Journal of Ophthalmology 2002;86:551-554.
3. Kroese M, Burton H, Vardy S, Rimmer T, Mc Carter D. Prevalence of primary open angle glaucoma in general ophthalmic practice in the United Kingdom. British Journal of Ophthalmology 2002;86:978-980.
4. Waldock A, Snape J, Graham C. Effects of glaucoma medications on the cardio respiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. British Journal of Ophthalmology 2000; 84:710-713.
5. Sharir M, Zimmerman T. Initial treatment of Glaucoma: Medical Therapy. Survey of Ophthalmology 1993;37:299-304.
6. Janz N, et al. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. American Academy of Ophthalmology 2001;108:1954-1965.
7. Kass M. Efficacy of Combining Timolol with other antiglaucoma medications. Survey of Ophthalmology 1983;28:274-279.

8. Lama P. Systemic Adverse Effects of Beta-adrenergic Blockers: An Evidence-based Assessment. American Journal of Ophthalmology 2002;134:749-760.
9. Zimmerman T. Timolol update. Survey of Ophthalmology 1983;28:227.
10. Hristova R, Belcheva S. A Three Months, Open-Label Study of Nyolol Gel 0.1% in Patients with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Eye Clinic, Queen Joanna University Hospital, Bulgaria.
11. Watson P, Barnett M, Parker V, Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical b blockers in the management of primary open angle glaucoma. British Journal of Ophthalmology 2001;85:962-968.
12. Stewart W, Day D, Holmes K, Stewart J. Effect of Timolol 0.5% Gel and Solution on Pulmonary Function in Older Glaucoma Patients. Journal of Glaucoma 2001;10:227-232.
13. Atkins J, Pugh B, Timewell R. Cardiovascular Effects of Topical beta-blockers During Excise. American Journal of Ophthalmology 1985;99:173175.
14. Diggory P, Cassels-Brown A, Vail A, Hillman J. Randomized, controlled trial of Spiro metric changes in elderly people receiving timolol or betaxolol as initial treatment for glaucoma. British Journal of Ophthalmology 1998;82:146-149.

15. Dickstein K, Aarsland T. Comparación de los Efectos del Timolol oftálmico Acuoso y con Gelán en el esfuerzo máximo durante el ejercicio en Hombres de Edad Madura. American Journal of Ophthalmology 1996;121:367-371.
16. Goldberg I. Should B blockers be abandoned as initial monotherapy in chronic open angle glaucoma? The controversy. British Journal of Ophthalmology 2002;86:691-692.
17. Zimmerman T, Zalta A. Facilitating Patient Compliance in Glaucoma Therapy. Survey of Ophthalmology 1983;28:252-257.
18. Diggory P, Heyworth P, Shau G, McKenzie S, Sharma A. Unsuspected bronchospasm in association with topical timolol a common problem in elderly people: can we easily identify those affected and do cardio selective agents lead to improvement? British Geriatrics Society 1994;23:17-21.
19. Bodner C et al. The prevalence of adult onset wheeze: longitudinal study. British Medical Journal 1997;314:792.
20. Rockwood E. Medical treatment of Open-Angle Glaucoma. Focal Points, American Academy of Ophthalmology 1993;XI:1-13.
21. Anton A. Should B blockers be abandoned as initial monotherapy in chronic open angle glaucoma? View I. British Journal of Ophthalmology 2002;86:692-693.

22. Kirwan J, Nightingale J, Bunce C, Wormald R. Do selective topical B antagonists for glaucoma have respiratory side effects? British Journal of Ophthalmology 2004;88:196-198.
23. Neufeld A, Bartels S, Liu J. Laboratory and Clinical Studies on the Mechanism of Action of Timolol. Survey of Ophthalmology 1983;28:286-290.
24. Dignam K, Fingeret M. Medical Management of Glaucoma. In Clinical Ocular Pharmacology. Butterworth Heinemann 2001:831-894.
25. Fechtner R. Beta blockers. In Glaucoma Medical Therapy . The Foundation of the American Academy of Ophthalmology 1999:25-45.
26. Van Beck L, Keizer R, Polak B, Elzenaar P, Van Haeringen N, Kijlstra A. Incidence of ocular side effects of topical B blockers in the Netherlands. British Journal of Ophthalmology 2000; 84:856-859.
27. Singh S, Podhajsky P, Zimmerman B. Beta-blocker Eyedrops and Nocturnal Arterial Hypotension. American Journal of Ophthalmology 1999;128:301-309.
28. Zimmerman T, Baumann J, Heheringron J. Side Effects of Timolol. Survey of Ophthalmology 1983;28:243-249.
29. Herreras J, Pastor C, Calonge M, Asensio V. Ocular surface alteration after long-term treatment with an Antiglaucomatous Drug. Ophthalmology 1992;99:1082-1088.

30. Zimmerman T, Sharir M, Nardin G, Fuquea M. Therapeutic Index of Pilocarpine, Carbachol, and Timolol with Nasolacrimal Occlusion. American Journal of Ophthalmology 1992;114:1-7.
31. Nelson W, Fraunfelder F, Sills J, Arrowsmith J, Kuritsky J. Adverse Respiratory and Cardiovascular Events Attributed to Timolol Ophthalmic Solution, 1978-1985. American Journal of Ophthalmology 1986;102:606-611.
32. Skuta G. Should B blockers be abandoned as initial monotherapy in chronic open angle glaucoma? View 2. British Journal of Ophthalmology 2002;86:693-694.
33. Goldberg I. Should B blockers be abandoned as initial monotherapy in chronic open angle glaucoma? Conclusion. British Journal of Ophthalmology 2002;86: 599.
34. Leibovitz et al. Comparison of the Ocular Hypotensive Lipid AGN 192021. Archives of Ophthalmology 2001; 119: 994-1000.
35. Crapo R. Pulmonary-Function Testing. The New England Journal of Medicine 2002;331:25-30.
36. National Institutes of Health. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. In Expert Panel Report 21997;28-34.
37. Chermiack N, Altose M, Kelsen S. The Respiratory System. In Berne R, Levy M. Physiology 1988: 575-597.

38. Serle J, Podos S. New Therapeutic Options for the treatment of Glaucoma. American Academy of Ophthalmology, Focal Points 1999;XVII:1-14.
39. Martin X, Rabineau P. Intraocular Pressure Effects of Timolol after Unilateral Instillation. Ophthalmology 1988;95:1620-1623.
40. Watson P, Barnett M, Parke V, Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical B blockers in the management of primary open angle glaucoma. British Journal of Ophthalmology 2001;85:962-968.
41. Douma WR, Kerstjens H, Roos C, Koeter G, Postma D. Changes in peak expiratory flow indices as a proxy for changes in bronchial hyperresponsiveness. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. European Respiratory Journal 2000;16:220-5.
42. Boger W. Timolol in Childhood Glaucoma. Survey of Ophthalmology 1983;28:259-261.
43. Zimmerman T, Kooner K, Morgan K. Safety and Efficacy of Timolol in Pediatric Glaucoma.. Survey of Ophthalmology 1983;28:262-264.
44. Tantucci C et al. The best peak expiratory flow is flow limited and effort-independent in normal subjects. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 2002;1:165.
45. Schuman J. Effects of Systemic B-blocker Therapy on the Efficacy and Safety of Topical Brimonidine and Timolol. American Academy of Ophthalmology 2000. 1171-1177.

46. Wayne W.D. Bioestadística Editorial Limusa, México. 1990:263-266.
47. Traducción de redacción del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Adaptado por 18 Asamblea Médica Mundial (Helsinki 1964), revisada por la 29 Asamblea Médica Mundial (Tokio 1975) y enmendada por la 35 Asamblea Médica Mundial (Hong Kong 1989).
48. Brownlee A. III Taller Latinoamericano de Investigación aplicado en salud 8-28 Octubre 1989. Guatemala 193-198.

12. ANEXO

i. Forma de consentimiento informado

Le invito a usted a participar en el estudio que comparará dos medicamentos para tratar glaucoma (enfermedad ocular que si no es tratada puede provocar ceguera). Este documento fue redactado para explicarle que usted puede participar en este estudio pero que no es obligatorio que lo haga. A usted se le ha encontrado que tiene glaucoma y necesita ser tratado para proteger su visión. El glaucoma puede ser tratado con gotas, láser o con operación, en este momento consideramos que le conviene empezar su tratamiento con gotas oculares. Existen muchos tipos de gotas para tratar el glaucoma y entre ellas se encuentra el timolol que es la que se usa con mayor frecuencia.

El timolol tiene más de 20 años de usarse en todo el mundo en el tratamiento de glaucoma. El timolol puede usarse de dos maneras, la más utilizada es una solución (líquido) que se aplica en el ojo dos veces al día y la otra forma que es mas nueva es una preparación que se transforma en gel (forma gelatinosa) y que se aplica solo una vez al día por la mañana.

Los dos medicamentos que se van a utilizar en este estudio tienen entonces la misma medicina llamada timolol pero una se aplica dos veces al día y es mas líquida y la otra se aplica una vez al día y es mas gelatinosa. Los dos medicamentos ya se han utilizado en glaucoma en personas alrededor del mundo. Este documento fue realizado para explicarle que si usted desea puede participar en este estudio que busca encontrar que forma del medicamento llamado timolol es más útil para personas con glaucoma . Es importante que usted comprenda que no puede ser forzado a participar y que únicamente si usted lo autoriza será incluido en este estudio.

El timolol es una medicina buena para tratar el glaucoma pero puede tener algunos efectos secundarios, es decir pueden traer molestias al ser utilizado. El timolol puede arder al aplicarlo en el ojo o puede darle alergia. A veces la vista se pone un poco borrosa luego de aplicarlo pero a los pocos minutos esta molestia se quita. La presión arterial y frecuencia de su corazón puede disminuir con este tratamiento, por lo cual antes de empezar el tratamiento se le tomará su presión arterial y frecuencia cardiaca para ver si usted puede usar este medicamento. En otras personas el timolol puede dar problemas pulmonares como bronco espasmo (dificultad para respirar) pero para evitarle riesgos antes de iniciar el tratamiento se le hará una prueba de función pulmonar.

Algunos estudios indican que el timolol en gelatina puede ser menos molesto para tratar su enfermedad y que puede facilitar su tratamiento y por eso este estudio quiere comparar si al usar las dos formas de timolol hay diferencia en la función de su corazón y pulmones. Al mismo tiempo queremos ver si la presión de su ojo se controla igual con las dos medicinas* .

* Estudio "Flujo pico pulmonar utilizando timolol en solución versus timolol formador de gel en pacientes de la clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el año 2005", Dra. Pilar Alonzo, Hospital Roosevelt, 1/4 páginas.

Ambos medicamentos serán donados durante el primer mes que usted se trate. Queremos tomarle la presión de su ojo, la presión arterial y su frecuencia cardiaca cada dos semanas por un mes. En cada visita se le tomará su flujo pico pulmonar el cual consiste en medir su facilidad para respirar. Si en algún momento se observa que la medicina le está alterando su pruebas de manera riesgosa para su salud se le quitará el medicamento y se buscará una alternativa adecuada para usted. Ninguna de las pruebas tendrá algún costo para usted.

Este trabajo es un ensayo clínico controlado formado por dos grupos asignados por sorteo, cada paciente que su participe será evaluado por un mes y se incluirán 28 pacientes en total.

El total de pacientes será dividido por sortero en dos grupos de 14 personas cada uno, un grupo utilizará el timolol en solución con aplicación de dos veces al día y el otro grupo el timolol formador de gel con una aplicación al día*. Al participar será examinado cada dos semanas por un mes. En cada cita se le tomará la presión de su ojo, la presión arterial, frecuencia cardiaca y función pulmonar. Pueden participar pacientes mayores de 55 años con diagnóstico de glaucoma crónico simple o con hipertensión ocular. Serán excluidos pacientes con infecciones en el ojo, inflamaciones activas en el ojo, alergia a la medicina, asma o una función pulmonar deficiente en el examen previo. También serán excluidos personas con bloqueo cardíaco, uso de beta bloqueadores orales, incapacidad para autoaplicarse gotas o infecciones pulmonares en las últimas 4 semanas. Si durante el estudio usted muestra alteración de su función pulmonar importante o cualquier otro efecto secundario al uso de timolol usted será retirado del estudio y se buscará otro medicamento para glaucoma que le convenga más.

Si usted decide participar se le solicitará puntualidad para llegar a sus citas y la aplicación de sus medicamentos según le sea especificado.

Este trabajo se está realizando para ver si alguna de las dos formas del timolol es más segura para usted. Como el tratamiento de glaucoma es para toda la vida es importante buscar el medicamento que mejor le funcione y que sea más fácil de aplicar tomando también en cuenta el costo de la medicina.

La ventaja de participar consiste en que se llevará un control de la presión de su ojo, de su presión arterial y de su función pulmonar durante un mes. Y que se determinará si el timolol es un buen medicamento para usted. Por favor recuerde que cualquier medicina puede traerle efectos secundarios.

Debo recordarle que cualquiera de las dos formas de timolol le puede traer los efectos secundarios que ya se le describieron[†].

[†] Estudio titulado “Flujo pico pulmonar utilizando timolol en solución versus timolol formador de gel en pacientes de la clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el año 2005”, Dra. Pilar Alonzo, Hospital Roosevelt, 2/4 páginas

Si usted no quiere participar no hay problema porque igualmente se le va a atender. Debe saber también que aunque no participe, igual necesita tratarse por su glaucoma, y que la medicina que le toque podría ser timolol.

Usted tiene derecho a ser tratado sin arriesgar su salud. Recuerde que el glaucoma le puede dejar ciego y que debe ser tratado con algún medicamento y que todos ellos pueden darle molestias. Estamos tratando de buscar con esta investigación que medicamento molesta menos.

Si usted acepta participar debe saber que todos los resultados de la investigación van a ser privados. Su nombre no aparecerá en el estudio, solamente se van a usar los resultados que se obtengan de su función pulmonar y cardíaca (del corazón).

Este trabajo no tiene fines de lucro, a usted no se le va a cobrar por participar y tampoco se le va a dar ningún pago monetario.

El trabajo va a ser dirigido por la Dra. María del Pilar Alonzo quien puede ser localizada en la Unidad Nacional de Oftalmología al teléfono 24405263 extensión 220. En cualquier momento usted puede dirigirse al Hospital Roosevelt a nivel de la Unidad Nacional de Oftalmología donde será atendido si usted tiene molestias.

Si usted está de acuerdo pase a leer y firmar el siguiente consentimiento.

Yo _____ de _____ años,
cédula _____ Residente en _____,
teléfono _____ He leído las hojas anteriores donde se me explica que si deseo puedo participar como sujeto en la investigación "Flujo pico pulmonar utilizando timolol en solución versus timolol formador de gel en pacientes de la clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el año 2005".

Se me ha explicado que tengo glaucoma y requiero tratamiento, entiendo que participaré en un estudio que compara un medicamento llamado timolol en dos presentaciones (una en solución y que se aplica dos veces al día y una que forma gel que se aplica una vez al día). He realizado las preguntas que tenía para entender el estudio y me han sido resueltas. Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo negarme a participar o dejar el estudio en cualquier momento. La decisión de mi retiro no afectará el cuidado que yo reciba.

Comprendo que ninguno de las dos opciones de timolol me garantiza no tener molestias y que entre las complicaciones se encuentran alteraciones respiratorias y cardíacas*.

* Estudio titulado "Flujo pico pulmonar utilizando timolol en solución versus timolol formador de gel en pacientes de la clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el año 2005", Dra. Pilar Alonzo, Hospital Roosevelt, 3/4 páginas

Entiendo que la información que yo les de será mantenida de forma confidencial. Todos los resultados serán analizados como datos de grupo y ninguna respuesta individual será identificada.

Conozco que los resultados de este trabajo serán publicados a conveniencia del investigador. Estando de acuerdo con formar parte del grupo de estudio firmo este documento de consentimiento, recibiendo fotocopia del mismo*.

Nombre_____ Firma_____ -
Identificación_____ Fecha_____
(En caso de analfabeta)
Testigo_____ Firma_____
Identificación_____
Fecha_____
Nombre de quien obtuvo el consentimiento
_____ Firma_____

* Estudio titulado “Flujo pico pulmonar utilizando timolol en solución versus timolol formador de gel en pacientes de la clínica de Glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el año 2005”, Dra. Pilar Alonzo, Hospital Roosevelt, 4/4 páginas

ii. Hoja de Recolección de Datos

Variación en el Flujo Pico Pulmonar en pacientes tratados con timolol en solución al 0.5% versus timolol formador de gel al 0.5% en pacientes de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el año 2005

Nombre del Paciente: _____ edad _____

Diagnóstico _____

Presión intraocular base:

Presión arterial base

Frecuencia cardiaca base

Flujo Pico Pulmonar base (mejor de tres mediciones)

Seguimiento a las dos semanas 8:15 a.m.

Su respiración se encuentra igual, mejor o peor que antes de medicarse?

Presión intraocular:

Presión arterial :

Frecuencia cardiaca

Flujo Pico Pulmonar (mejor de tres mediciones)

Alguna molestia no descrita?

Seguimiento a las 4 semanas: 8:15 a.m.

Su respiración se encuentra igual, mejor o peor que antes de medicarse?

Presión intraocular:

Presión arterial:

Frecuencia cardiaca:

Flujo Pico Pulmonar (mejor de tres mediciones)

Alguna molestia no descrita?

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “ Flujo pico pulmonar utilizando timolol en solución versus timolol formador de gel en pacientes con glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el año 2005” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción total o parcial

