

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.

INFORME FINAL

DRA. MARIA DINORAH CALDERON JEREZ
RESIDENTE DE IV AÑO.
OFTALMOLOGÍA

ASESOR
DRA. PILAR ALONZO

UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA
GUATEMALA, OCTUBRE 2007

INDICE.

I.	TITULO.....	1
II.	SUBTITULO.....	1
III.	RESUMEN.....	2
IV.	INTRODUCCION.....	3
V.	ANTECEDENTES.....	5
VI.	OBJETIVOS.....	19
VII.	HIPOTESIS.....	20
VIII.	METODOLOGIA.....	21
IX.	RESULTADOS.....	37
X.	TABLAS Y GRAFICAS.....	41
XI.	DISCUSION.....	47
XII.	CONCLUSIONES.....	51
XIII.	RECOMENDACIONES.....	52
XIV.	BIBLIOGRAFIA.....	53
XV.	ANEXOS.....	55

I. TITULO

“VARIACIÓN DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL UTILIZANDO TRAVOPROST
VERSUS TIMOLOL EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO
ABIERTO”.

II. SUBTITULO

“Ensayo clínico controlado realizado en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital
Roosevelt de enero a septiembre del 2007”

III. RESUMEN

Objetivos: Determinar la variación del grosor corneal central (CCT) utilizando travoprost al 0.004% vrs timolol en solución al 0.5% en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).

Diseño del estudio: ensayo clínico controlado aleatorio.

Población: sesenta ojos de 32 pacientes con GPAA que cumplieron criterios de inclusión y exclusión.

Intervención: dos grupos de 16 pacientes distribuidos al azar, uno se trató con travoprost y otro con timolol previa medida del CCT con paquimetría ultrasónica.

Resultados evaluados: medida del CCT sin y con tratamiento, y su variación.

Resultados: El CCT promedio inicial, al mes y a los 2 meses de tratamiento para el grupo travoprost 538.63, 526.3 y 526.4 micras respectivamente; y para el grupo timolol de 552.97, 540 y 543.2 micras respectivamente. El 87.7% (52 ojos) de todos los ojos disminuyó el CCT al mes de tratamiento; veintitres ojos disminuyeron 15 o más micras (variación anormal), el 36.7% de los tratados con travoprost y el 40% de los tratados con timolol, con una chi cuadrada de Mantel-Haenszel 0.076 y un valor de $p = 0.78$ para 2 colas; variación similar del CCT se observó del valor inicial a la tercera medida. La variación del CCT al mes y segundo mes de tratamiento con respecto al valor inicial fue estadísticamente significativa para cada tratamiento (prueba t de student).

Conclusión: No existe diferencia estadísticamente significativa en la disminución, ni en la variación del CCT entre los ojos tratados con travoprost y timolol al mes y a los dos meses de tratamiento ($p=0.05$).

IV. INTRODUCCION

El glaucoma se refiere a un grupo de desórdenes cuyo denominador común es una neuropatía óptica característica, la cual se asocia a pérdida progresiva del campo visual; existen varios factores de riesgos para el desarrollo de glaucoma entre los que se incluyen presión intraocular (PIO) elevada y alteraciones en la dinámica del humor acuoso como los más estudiados (4). El glaucoma continúa siendo una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial, y el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el tipo de glaucoma más frecuente (3). El GPAA o glaucoma crónico de ángulo abierto o glaucoma crónico simple se define como una neuropatía óptica multifactorial en la que existe una característica atrofia del nervio óptico, caracteriza por 3 criterios: a) presión intraocular arriba de 21 mmHg en por lo menos 1 ojo; b) ángulo de la cámara anterior abierto de aspecto normal, sin anormalidades oculares o sistémicas que justifiquen la elevación de la PIO; c) daño característico a la cabeza del nervio óptico y/o daño en los campos visuales (4).

En los pacientes con glaucoma uno de los parámetros para su diagnóstico y seguimiento continúa siendo la PIO. El tonómetro de aplanación de Goldmann es reconocido como el estándar en la medida de la PIO (tonometría) en el consultorio. En el ojo humano dicho tonómetro emplea un diámetro de aplanación de 3.06 mm en la parte central de la córnea (11), se creó calibrado para córneas con grosor central (CCT) de aproximadamente 520 micras. Una de las fuentes de error de el tonómetro de Goldmann es el CCT, pues dicho instrumento basa su cálculo matemático asumiendo un valor promedio del CCT para todos los pacientes, por tanto variaciones en este dato pueden dar error en la medida de la PIO.

Dado que el CCT es un factor que modifica el valor de la medida de la PIO, la cual es uno de los parámetros más utilizados para diagnóstico y seguimiento de los pacientes con glaucoma y sospechosos, se han realizado estudios para conocer factores que modifican el mismo (2,8,12,14,16,32,35). Cobra importancia en los últimos años la observación de que algunos medicamentos antiglaucomatosos tópicos pueden alterar el CCT entre los que figura beta-bloqueadores como el timolol, análogos de prostaglandinas como latanoprost e inhibidores de la anhidrasa carbónica como dorzolamida. Jonathan Lass et

al en un artículo publicado 1998 comparó el efecto de la dorzolamida y los b-bloqueadores timolol y betaxolol encontrando que al año de seguimiento el porcentaje promedio de cambio con respecto al valor basal, entre los 3 grupos de medicamentos era similar; al mismo tiempo encontró que el CCT incrementó un 0.47% y 0.39% para los grupos tratados con dorzolamida y betaxolol y disminuyó 0.25 % para el grupo de timolol (19). Este mismo autor en otro estudio publicado en el 2001 comparó el efecto en la córnea del análogo de prostaglandina; latanoprost, timolol y una combinación de ambos, con relación al grosor corneal central encuentra que el cambio en el grosor central de la córnea fue menor del 1% en los 3 grupos (20). Un estudio realizado por Vieltzen en Berlín, publicado en el 2004 evaluó el impacto del latanoprost y la dorzolamida en el grosor corneal central encontrando disminución estadísticamente significativa en los ojos que utilizaron latanoprost obteniendo valores en el CCT de 529 micras +/- 34, en comparación con los ojos sanos no tratados con un CCT de 542 micras +/-35, y los ojos tratados con dorzolamida con CCT 561 +/- 32 micras (36). Liu Yang en un estudio in vitro publicado en el 2006 en donde evaluó el efecto de las drogas antiglaucomatosas (latanoprost, timolol, pilocarpina) en la contracción de la gel de colágena medida por fibroblastos en corneas humanas, y encontró que solo el latanoprost estimula la contracción de la gel de colágena mediada por los fibroblastos lo cual puede afectar la forma de la córnea y por ende también el medida de la PIO. (22)

Ya que a la fecha no se ha podido atribuir con certeza a los medicamentos antiglaucomatosos como la causa de los cambios encontrados en el CCT; además de la poca literatura a nivel mundial y local que existe sobre este tema y a la falta de estudios publicados con travoprost que es otro análogo de prostaglandina, el cual es muy utilizado en nuestro medio en pacientes diagnosticados con glaucoma, surgió la necesidad de realizar el presente estudio para determinar si la aplicación del análogo de prostaglandinas travoprost o el beta- bloqueador timolol cambia el grosor corneal central comparado el mismo antes y después de iniciado el tratamiento, en los pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto que sean evaluados en la consulta externa de la unidad nacional de oftalmología del hospital Roosevelt de Guatemala durante enero a septiembre del 2007.

V. ANTECEDENTES.

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial. Es importante destacar que el glaucoma no se refiere a una sola entidad sino más bien son un grupo de desórdenes que se caracterizan por amplias manifestaciones clínicas e histopatológicas; sin embargo el común denominador de los glaucomas es la neuropatía óptica la cual se asocia a pérdida progresiva de los campos visuales lo que puede llevar a una ceguera irreversible si no se diagnostica y se trata apropiadamente. La neuropatía óptica deriva de varios factores entre los que figura principalmente la presión intraocular elevada (3).

Existen muchas formas en las que el glaucoma puede ser clasificado, las más comunes se basan en:

a) **etiología** es decir, la causa que produce la alteración en la dinámica del humor acuoso; se dividen en primario y secundario, es primario si cuando la obstrucción a la salida del humor acuoso y la elevación de la presión intraocular se debe a alteraciones localizadas a nivel de la cámara anterior o las vías convencionales de salida del humor acuoso, sin ninguna contribución aparente de otra estructura ocular o sistémicas, típicamente son bilaterales y probablemente tienen una base genética. Secundario cuando se conoce en forma parcial la causa, o predisposición ocular o evento sistémica, éstos pueden ser uni o bilaterales, algunos pueden tener una base genética y otros ser adquiridos (3).

b) **mecanismo**, es decir, la alteración específica en el ángulo de la cámara anterior que lleva al aumento de la presión intraocular. Se dividen en glaucomas de ángulo abierto, de ángulo cerrado y anomalías del desarrollo del ángulo de la cámara anterior. El primero se hace alusión a que durante la evaluación por gonioscopía las estructuras del ángulo de la cámara anterior (malla trabecular, espón escleral, banda del cuerpo ciliar) son visibles (3).

GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o glaucoma crónico de ángulo abierto o glaucoma crónico simple es la forma más frecuente de glaucoma. Se define como una neuropatía óptica multifactorial en la que existe una característica atrofia del nervio óptico. Se caracteriza por 3 criterios: a) presión intraocular arriba de 21 mmHg en por lo menos 1 ojo; b) ángulo de la cámara anterior abierto de aspecto normal, sin anormalidades oculares o sistémicas que justifiquen la elevación de la PIO. c) daño característico a la cabeza del nervio óptico y/o daño en los campos visuales (4).

Son muchos los factores de riesgo para el desarrollo del (GPAA), pero son 4 los que se consideran más importantes:

1. Edad avanzada generalmente arriba de los 40 años, se dice que los pacientes de 80 años tienen 10 veces más riesgo de padecer GPAA que los que tienen 40.
2. Historia familiar: se ha documentado que los familiares de primer grado de pacientes con GPAA tienen de 4 a 16% más posibilidad de desarrollarlo comparado con 1 a 2% para la población general.
3. La raza negra tiene de 4 a 16 veces más probabilidad de padecer GPAA que los blancos. En los negros la enfermedad tiene a iniciar en edad más joven y su tratamiento es más difícil.
4. La PIO: el riesgo de desarrollar GPAA es 16 veces mayor cuando la PIO esta arriba de los 21 mmHg, cuando se compara con ojo con PIO debajo de 16 mmHg,

Otros factores de riesgo: miopía, diabetes mellitus, hipertensión arterial, fumar (5).

La mayoría de los pacientes con GPAA desarrollan síntomas hasta que la enfermedad esta avanzada. En cuanto al tratamiento del GPAA típicamente se trata con medicamentos, seguido de trabeculoplastía laser y finalmente cirugía filtrante. Ver cuadro.

Cuadro 1. Algoritmo del tratamiento para el GPAA.
• Antagonistas Beta adrenérgicos. • Análogos de prostaglandinas. • Agonistas alfa-adrenérgicos. • Trabeculoplastía laser. • Inhibidores de la anhidrasa carbónica. • Trabeculectomía. • Agonistas colinérgicos. • Repetir trabeculectomía con antimetabolito. • Colocación de válvula. • Procedimiento ciclodestructivo.

Entre los medicamentos de primera línea que se utilizan para el GPAA tenemos:

- Los antagonistas Beta-adrenérgicos: estos se subdividen en selectivos (bloquean los receptores B1) y no selectivos (bloquean los receptores B1 y B2). Entre éstos últimos se encuentran agentes como el timolol, levobunolol, metipranolol, y carteolol. El timolol tiene diferentes presentaciones para uso oftalmológico, una de ellas es como maleato de timolol al 0.5% en solución (nombre comercial *alter lolol*, utilizado en el presente estudio, presentación de 7.5ml, de la casa farmacéutica Alfer), éste medicamento disminuye la PIO mediante la disminución de la producción de humor acuoso. Está indicado para el control de la presión intraocular en casos de GPAA, glaucoma secundarios al cristalino, pacientes que no toleran otros medicamentos antiglaucomatosos, hipertensiones oculares post-operatorias. Se administra en dosis de 1 gota cada 12 horas. Dentro de los efectos indeseables que se describen tenemos ardor transitorio, disminución de la sensibilidad corneal, irritación de párpados y conjuntiva, queratitis puntata, ojo rojo y queratitis sica, hipotensión, bradicardia, bloqueos cardíacos, estrechez de la vía aérea, principalmente en pacientes que padecen problemas pulmonares. Está contraindicado en pacientes que presenten alergia a alguno de los componentes, enfermedad obstructiva crónica, asma bronquial, bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado.

- Los análogos de prostaglandinas: las prostaglandinas son hormonas locales que se encuentran en los tejidos y tienden a actuar localmente. Las prostaglandinas F2 alfa disminuyen la PIO mediante el aumento del flujo úveoescleral ya sea por relajar la musculatura del cuerpo ciliar o por pérdida de matriz extracelular entre el cuerpo ciliar y el músculo ciliar. Entre los medicamentos de este tipo tenemos: latanoprost, travaprost y brimaprost. El travaprost para uso oftalmológico viene en solución al 0.004% (nombre comercial *travatan*, utilizado en el presente estudio, presentación de 1.5 ml, de la casa farmacéutica Alcon.) indicado para los pacientes con GPAA e hipertensión ocular. Se administra en dosis una vez al día por la noche. Contraindicado en hipersensibilidad a los componentes del producto, embarazo ya que puede interferir con el mantenimiento del mismo. Efecto indeseable puede cambiar gradualmente el color del ojo, incrementando la cantidad de pigmentación marrón en el iris, obscurecimiento de los párpados o de la piel periorbitaria, produce cambios a nivel de las pestañas (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o aumento del número). Debe usarse con precaución en pacientes con inflamación ocular activa. Se ha reportado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas edema macular, en pacientes áfacos, pseudofáquicos con ruptura de la cápsula posterior o en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de edema macular. Debe conservarse a una temperatura entre 2 a 25 Co, no requiere refrigeración.

El pronóstico de estos pacientes con diagnóstico temprano en el curso de la enfermedad y que son tratados apropiadamente, es bueno. Sin embargo como se mencionó anteriormente el glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial, por lo que muchos de estos pacientes con GPAA sufren una pérdida visual importante (5).

TONOMETRIA POR APLANACION.

Uno de los parámetros para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con glaucoma independientemente del tipo, es la medida de la presión intraocular. Existen en la actualidad diferentes formas para medir la presión intraocular (tonometría), y muchos dispositivos se han inventado con este fin. En la práctica clínica la tonometría por aplanación utilizando el tonómetro de Goldmann es reconocida como el estándar. En el ojo humano dicho tonómetro emplea un diámetro de aplanación de 3.06 mm en la parte central de la córnea (11), y se creó calibrado para córneas con grosor central (CCT) de aproximadamente 520 micras. Una de las fuentes de error de el tonómetro de Goldmann es el CCT, dado que dicho instrumento basa su cálculo matemático asumiendo un valor promedio en la población del CCT, por tanto variaciones en este dato (CCT) pueden dar error en la medida de la PIO (4). Se ha reportado que el CCT pueden variar el valor de la PIO, así por ejemplo CCT bajos pueden dar medidas de PIO bajas y CCT altos medidas de PIO altas (10). Muchos estudios se han realizado con el fin de encontrar consenso en cuanto a factor de corrección que pueda ser utilizado para ajustar la medida de la presión intraocular obtenida con el tonómetro de Goldmann cuando el CCT se desvía de ese valor (520 micras), sin haber logrado aún un consenso general (3).

GROSOR CORNEAL CENTRAL

El grosor corneal central (CCT) ha adquirido importancia en la oftalmología como parámetro. Sobre todo en áreas involucradas en el manejo del segmento anterior del ojo entre las que podemos mencionar la cirugía queratorefractiva (como parámetro preoperatorio); diagnóstico y seguimiento de las enfermedades del endotelio corneal. Y más aún ha cobrado interés en el área de glaucoma ya que su valor afecta la validez de la medida de la presión intraocular (PIO) mediante la tonometría de aplanación (que continua siendo el estándar de oro) y debe tomarse en cuenta cuando se mide el riesgo para desarrollo de glaucoma (15).

Para comprender mejor la importancia del CCT se tocarán los siguientes aspectos de la anatomía y fisiología de la córnea.

1. Anatomía y fisiología de la Córnea.

Hemos de comenzar diciendo que la córnea es la porción anterior, transparente de la concha externa del ojo. Es esférica pero aparenta ser ligeramente elíptica anteriormente ya que el limbo es más prominente verticalmente (6).

En el recién nacido la cornea es relativamente más larga en su diámetro vertical 10mm, y es más curva. El promedio de grosor corneal central es aproximadamente de 585 micras y el periférico de 700 a 750 micras. La córnea continúa creciendo en diámetro y aplanándose con la edad alcanzando los valores cercanos a los del adulto aproximadamente al año de edad (6).

En el adulto la parte anterior de la córnea mide 12.5 x 11.5 mm de diámetro. Es más delgada en la parte central con un promedio de 520 micras, mientras que la periferia es aproximadamente 650 micras. El tercio central de la córnea se denomina zona óptica, ésta es casi esférica, con un radio de curvatura promedio de 7.8 mm. En la periferia la córnea es menos curva. La superficie posterior de la cornea es casi esférica y su radio de curvatura es aproximadamente de 6.8mm, con estos valores se calcula que el poder refractivo de la superficie anterior de la cornea es +48.8D y la posterior es de -5.8 D. el poder refractivo neto de la córnea es de 43 D o el 70% del total del poder refractivo del ojo (6).

La córnea consta de 5 capas (6):

- a) Epitelio
- b) Lámina de Bowman: mide 8 a 10 micras y es acelular
- c) Estroma: constituye cerca del 90 % del grosor de la misma. Esta formado principalmente de fibras de colágena, sustancia de crecimiento, y células. El 78% es aproximadamente de agua. Con relación al peso seco el 80% lo constituye la fibra de colágena, 15% la sustancia de crecimiento (proteoglicanos) y 5% las células. (keratocitos).
- d) Membrana de Descemet: mide 10 micras en el adulto, es una membrana basal gruesa producida por el endotelio.
- e) Endotelio: formada por una sola capa de células miden aproximadamente 10 micras de alto al nacimiento y se aplanan en la edad adulta hasta medir 4

micras. La densidad celular es de 3500 a 4000 células/ mm² al nacimiento y disminuyen con la edad, en el adulto 2500 a 3000 células/mm² para un total de 400,000 células. En endotelio corneal es capaz de mantener la función aún con una densidad células de 300 a 600 células/mm².

El control de la hidratación de la cornea es esencial para la transparencia de la misma. Existen varios mecanismos que contribuyen a regular la hidratación de la cornea.

- Función de barrera del epitelio y el endotelio.
- Presión de inflamación del estroma.
- Transporte iónico del epitelio y endotelio.
- Presión intraocular.
- Evaporación del agua de la superficie ocular.

2. Definición de Grosor Corneal Central (CCT).

El CCT podría definirse como la distancia radial entre dos esferas concéntricas. Sin embargo esta definición no se aplica a los ojos humanos, ya que la superficie anterior y posterior de la córnea no son concéntricas y que por lo menos la anterior no es esférica, de ahí que puedan hacerse muchas definiciones sobre CCT (26).

En cuanto al valor normal del CCT existe hasta la fecha muchos estudios que reportan distintos valores en la población normal, ver mas adelante en la sección de paquimetría.

3. Factores que afectan el CCT.

- Película lagrimal: se evapora entre cada parpadeo causando una disminución constante aproximadamente 10 micras valor que es considerado pequeño y por tanto sin importancia clínica (26). En un estudio realizado por Volkan et al concluyeron que mantener los ojos abiertos por más de 1 minuto sin parpadear causa disminución de la película lagrimal lo que pudiera causar una infravaloración del valor de la tonometría, lo mismo que del grosor corneal (36).
- Estados hormonales: Embarazo (38), menstruación (12) y Anticonceptivos orales (33).

- Grupo étnico: estudios sugieren que entre las subpoblaciones asiáticas existe variación en el grosor corneal; por ejemplo los japoneses tienen córneas más delgadas que los chinos y filipinos. Los caucásicos chinos, hispanos y Filipinos tienen medidas de CCT comparables, mientras que las córneas de los afroamericanos (21), son significativamente más delgadas (2).
- Uso de lente de contacto: se ha demostrado una disminución del grosor corneal asociado al uso de lente de contacto por 8 horas o más. Dentro de los mecanismos que explican este adelgazamiento se mencionan la pérdida de keratocitos: encargados de la síntesis de proteoglicanos en el estroma; apoptosis de los keratocitos; y posiblemente al efecto que la acumulación de ácido láctico (por la hipoxia) tenga en el tejido estromal produciendo pérdida del tejido estromal (8).
- Edad: en un estudio realizado en personas sanas emétopes muestra que la medida del CCT tiende a disminuir con la edad (30).
- Estado refractivo: se ha visto que en ojos miopes las corneas tiende a ser más delgadas (9).
- Variaciones diurnas: Harris et al reporto que el grosor corneal regresa a su valor basal dentro de 80 minutos después de abiertos los ojos en las personas que no usan lentes de contacto y en 2 horas en aquellos que los usan durante la noche (17). Hirji reporta que el CCT disminuye progresivamente a lo largo del día, encontrando el valor más alto durante la mañana. Se estima que los valores de CCT entre las 11 am y 2 pm se aproxima al promedio de los valores de CCT durante el día, lo que hace a estas horas ideales para la toma del CCT (18). Fogagnolo et al, en un estudio realizado en pacientes con glaucoma evaluó la fluctuación del CCT entre otras cosas, obtuvo que el valor obtenido durante las 10 am y 12 mediodía coinciden con el valor promedio de la medida de CCT (14).
- Fluctuaciones circadianas: Fogagnolo et al concluye en su estudio que las fluctuaciones circadianas del CCT aunque estadísticamente significativas (3%), estas no tienen influencia significativa en las fluctuaciones circadianas de la tensión intraocular (TIO) (14).

4. Medida del grosor corneal.

La Paquimetría se refiere a la medida del grosor corneal. Es un indicador importante de la salud corneal, pero varía ampliamente en los individuos normales. La parte más delgada de la córnea está usualmente ubicada 1.5 temporal al centro de la córnea. Según datos reportados por Rapuano et al el valor central medio de la cornea es de 515 micras, en la región paracentral el grosor varía de 522 inferior a 574 superior, en la zona periférica fue de 633 inferiormente hasta 673 superior (29). Con relación al valor del CCT existen distintos valores reportados en la literatura sin embargo en un meta-análisis realizado por Doughty et al en el que revisaron 300 estudio en los que se tomaba en cuenta el CCT y la PIO en ojos sanos encontraron un valor promedio de **534 micras**. (10)

Las regiones paracentrales y periférica de la córnea tienden a adelgazarse con la edad. El área central (dentro de 4 mm de zona óptica), típicamente es más delgada que la córneas en la periferia media (4 a 9 mm de zona óptica), la cual a su vez es más delgada que la córnea periférica (fuera de los 9 mm de zona óptica). Por esta razón una córnea con grosor central mayor que el de la periferia media la hace sospechosa de una disfunción endotelial o un adelgazamiento de la periferia media.

Dentro de las paquimetrías anormales tenemos:

✓ Desórdenes que adelgazan:

- Keratocono.
- Degeneración marginal preluída.

Desórdenes que engruesan:

- Compromiso endotelial como: distrofia de Fuchs, distrofia endotelial, keratopatía bulosa en pseudofaquia.

4.1 Usos de la paquimetría.

- Medida de la función de bomba del endotelio corneal: sobre todo en distrofia de Fuchs, o previa a la realización de cirugía intraocular. Si la PIO es normal, el edema epitelial se desarrolla cuando el estroma se hincha alrededor del 40%, o un grosor corneal mayor de 700 micras.
- Evaluación del estado de salud de córneas transparentes: keratocono.
- Usuarios de lente de contacto para la medida de la hipoxia y edema corneal en su uso diario, extenso o terapéutico.

- **Evaluación de pacientes hipertensos oculares y glaucoma.** Gordon et al en el estudio “The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma”, encontró que el CCT es un **predictor fuerte** para el desarrollo de GPAA en pacientes hipertensos oculares (15). Así mismo la paquimetría puede influenciar el manejo de todos los pacientes ya que permite al médico observar o iniciar tratamientos menos agresivos a pacientes con pseudohipertensión ocular, modificar la presión intraocular meta en pacientes con glaucoma, detectar elevaciones de PIO en pacientes lecturas de tonometría “normales” con córneas delgadas (35).

Las fuentes de error en la paquimetría pueden ser:

- Sistemáticas.
- Inherentes al método utilizado en el procedimiento.

4.2 Mejor momento para hacer la paquimetría.

Basándonos en la comparación que realiza Fogagnolo et al de los valores del CCT obtenidos en su estudio realizado en pacientes con glaucoma (14) con los obtenidos en el meta-análisis realizado por Doughty et al (10) en sujetos normales, se observa que ambas curvas se intersectan en la línea del 100% (correspondiendo al valor promedio del CCT) entre las horas de las 10 y 12 de la mañana, tiempo que podría considerarse el mejor para la medida del CCT dada su cercanía al valor de promedio del CCT. Ver la figura 1.

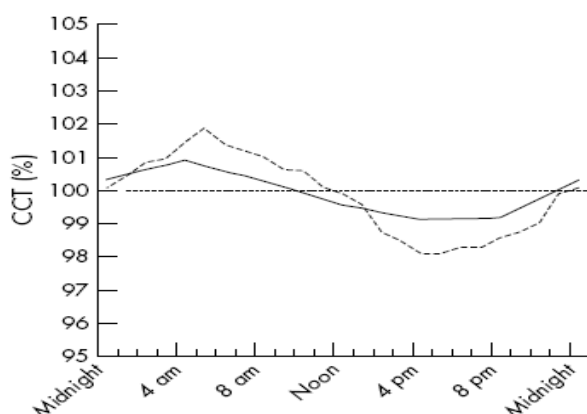


Figura 1. Ambas curvas se intersectan en la línea 100% (correspondiente al valor promedio de CCT) entre las 10 am y las 12 md,

4.3 Número de tomas a realizar en 1 día.

En un estudio realizado por Sunil et al en 28 pacientes con sospecha de glaucoma encontró una variación promedio menor de 1% del CCT en 4 medidas desde las 8 am a las 8 pm de donde **concluye que una sola medida hecha durante el día utilizando la paquimetría ultrasónica es representativa del CCT**. No encontrando en este estudio diferencia estadísticamente significativa entre las horas en las que se realizaron las medidas del CCT (34).

4.4 Reproducibilidad de la paquimetría.

Miglior et al en su estudio realizado en 51 personas, para evaluar la reproducibilidad de la medida del CCT intra e inter observador encontró que una variación de ± 15 micras entre 2 medidas ocurrió en 11.3% durante la evaluación intraobservador test-retest, y 22% en la interobservador test-retest (25). Esto indica, que a pesar de la alta reproducibilidad del procedimiento, debe tenerse cuidado en la interpretación de la medida de la PIO basado en la medida del CCT, y que es posible esperar que 10% de las medidas del CCT induzcan una PIO incorrecta estimada en valor alrededor de 1 mmHg aún cuando sea el mismo operador el que este haciendo la medida del CCT (25).

Shildkrot et al en un estudio realizado en 98 pacientes sanos, a los que se les hizo 15 medidas consecutivas de CCT en 2 ocasiones diferentes separadas en promedio 1 meses no encontró diferencia significativa entre las medidas hechas en las 2 visitas ($549 \pm 41 \mu\text{m}$ versus $548 \pm 42 \mu\text{m}$, $P = 0.4$, t test de 2 colas). Las medidas del CCT variaron en más de $20 \mu\text{m}$ en 20 ojos (20.4%), mientras que variaciones de al menos $40 \mu\text{m}$ se observaron en 5 ojos (5.1%) (32).

En un estudio realizado por Aakre et al en 15 sujetos jóvenes sanos reportan que el promedio de la repetitividad de la medida del CCT fue de 14 micras, estimado para un coeficiente de variación de 1%, lo que significa que la reproducibilidad puede variar en 1% en 16 h (1).

4.5. Métodos para medir el grosor corneal.

Entre los métodos para la toma de la paquimetría tenemos: los que utilizan un sistema óptico, y los que utilizan el sonido.

Métodos ópticos.

Fueron descritos por primera vez en 1951 por Maurice and Giardini. Varias ecuaciones se utilizaron par calcular el grosor corneal. Las variables involucradas en las mismas incluyen índice de refracción de la córnea y su radio anterior de curvatura, estas variables aunado a la parte subjetiva de la medida óptica de la paquimetría, dio origen a medidas poco precisas y a más investigación. Este tiene la desventaja de depender mucho de la habilidad del examinador. Las ventajas: relativo bajo costo y técnica de no contacto.

Existen algunos microscopios especulares diseñados para evaluar el conteo de las células endoteliales que también miden el grosor corneal. Mediante el uso de dispositivos electromecánicos. Estos fueron diseñados solo para medidas centrales y apicales. La medida se basa en la distancia desde la parte posterior de la superficie de la película lagrimal a la superficie posterior de membrana de Descemet, induciendo un error de 20 o 30 micras.

El Orbscan es otro método óptico utiliza el sistema de análisis del segmento anterior. Un estudio realizado por Radford et al en el que compara el CCT medido a través de Orbscan II vrs el ultrasonido concluye que el primero produce medidas mayores de CCT cuando se compara con las realizadas con el segundo (27). Otro estudio reporta también que con Orbscan se obtuvieron medidas mayores de CCT al compararlo con USG e interferometría coherente parcial (28). La ventaja que tiene es que muestra el grosor corneal en un mapa el cual facilita la evaluación de los cambios regionales del grosor corneal. En cuanto a la repetitividad de la medida del CCT el system Orbscan es el método de elección en estudios longitudinales y múltiples sesiones de medidas.

Otra ventaja es que es un método de no contacto, y requiere poco entrenamiento cuando se compara con otros métodos (23).

La Tomografía Óptica Coherente 3 (OCT), tiene la ventaja de ser un método no invasivo, de no contacto, preciso y reproducible para la evaluación del CCT, provee de cortes de imágenes de alta resolución, además tiene un fijador óptico que mantiene la mirada del paciente en posición mientras se realiza la medida (13).

Ultrasonido.

Ultrasonido: es el estándar de oro para la medida del grosor corneal. Fue introducida por Kremer en 1980, tiene las ventajas de ser fácil de usar, portátil, exacto y reproducible. El dispositivo sólido asume que el grosor corneal inicia en la superficie anterior de la película lagrimal y termina en la superficie posterior del endotelio. Los avances tecnológicos han dado mejoras en los dispositivos ultrasónicos entre ellas: el dispositivo sólido, definición de la velocidad del sonido en las córneas humanas, lectura continua de medidas, gain automático y ángulo de sensibilidad dentro de 5 grados de eje. Control electrónico y microprocesador, operación con baterías, capacidad de memoria, y transductor de 50MHz de frecuencia. Desventajas requiere entrenamiento adecuado ya que el alineamiento del transductor y el contacto perpendicular con el centro de la córnea son críticos para asegurar la confiabilidad de los datos (24).

5. Efecto de Medicamentos Antiglaucomatosos en el CCT.

En los últimos años se han realizado estudios para evaluar el efecto que los medicamentos antiglaucomatosos tópicos ejercen sobre el grosor corneal central y por ende la medida de la PIO como ya se mencionó anteriormente. En 1998 Stephan Kaminski estudió el efecto de un inhibidor de la anhidrasa carbónica (dorzolamida) en el grosor corneal y conteo endotelial, encontrando que el efecto sobre el grosor corneal no era estadísticamente significativo. Jonathan Lass et al en un artículo publicado en 1998 en el que compara el efecto de dorzolamida y los b-bloqueadores timolol y betaxolol encontró, que al año de seguimiento el porcentaje de promedio de cambio del CCT con

respecto al valor basal, entre los 3 grupos de medicamentos era similar; al mismo tiempo encuentra que el CCT incrementó un 0.47% y 0.39% para los grupos tratados con dorzolamida y betaxolol, y disminuyó un 0.25 % para el grupo de timolol (19). Este mismo autor en otro estudio publicado en el 2001 comparó el efecto en la córnea de un análogo de prostaglandina (latanoprost), timolol y una combinación de ambos, con relación al grosor corneal central encuentra que el porcentaje de cambio al año de tratamiento fue una disminución de 1.1 +/- 2.5%, un incremento de 0.2 +/- 3.1% y una disminución de 1 +/- 2.0% respectivamente (20). Un estudio realizado por Vieltzen en Berlín, publicado en el 2004 evaluó el impacto del latanoprost y la dorzolamida en el CCT encontrando disminución estadísticamente significativa en los ojos que utilizaron latanoprost obteniendo valores en le CCT de 529 micras +/- 34 en comparación con los ojos sanos no tratados con CCT de 542 micras +/-35 y los hipertensos oculares no tratados con CCT de 563 +/- 37 micras , los ojos tratados con dorzolamida con CCT 561 +/- y los tratados con ambos medicamentos 555 +/- 38, y concluye que existe disminución significativa del CCT en los pacientes que utilizaron análogos de prostaglandinas tópicos lo que se podría atribuir al efecto que los análogos de prostaglandinas pueden ejercer en la regulación de la matriz de metaloproteinas en la córnea; y refiere que los valores bajos de CCT en pacientes que utilizan análogos alfa 2 puede provocar una infravaloración del valor de la PIO tomada por tonometría de aplanación (37). Liu Yang en un estudio in vitro publicado en el 2006 en donde evaluó el efecto de las drogas antiglaucomatosas (latanoprost, timolol y pilocarpina) en la contracción de la gel de colágena medida por fibroblastos en corneas humanas, y encontró que solo el latanoprost estimula la contracción de la gel de colágena mediada por los fibroblastos lo cual puede afectar la forma de la córnea y por ende también el medida de la PIO (22).

VI. OBJETIVOS.

GENERAL.

Determinar si existe variación en la medida del grosor corneal central durante el tratamiento con el análogo de prostaglandina Travoprost, o con el beta bloqueador maleato de Timolol, en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que consulten en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero a septiembre del 2007.

ESPECIFICOS.

- Medir el grosor corneal central (CCT) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto
- Determinar la diferencia del grosor corneal central antes, al mes y segundo mes después de iniciado el tratamiento con Travoprost o con Timolol en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.
- Comparar los valores obtenidos del CCT en pacientes con Glaucoma primario de ángulo abierto tratados con travoprost, con los tratados con Timolol.

VII. HIPOTESIS

NULA

No existe diferencia entre el grosor corneal central en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que utilizan Travoprost o Timolol.

ALTERNA.

En los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con Travoprost el grosor corneal central disminuye 15 o más micras comparado con los tratados con Timolol.

VIII. METODOS.

TIPO DE ESTUDIO.

El presente fue un ensayo clínico, controlado, aleatorio, mediante el que se buscó determinar el efecto de dos medicamentos antiglaucomatosos tópicos (travoprost y timolol), sobre el grosor central corneal en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que consultaron la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el año 2007.

POBLACION.

Los ojos de los pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento con medicamentos antiglaucomatosos tópicos, que cumplieran criterios de inclusión y exclusión.

SUJETO DE ESTUDIO

El sujeto de estudio fue la variación del grosor corneal central medido en los ojos de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento previo, una vez iniciado el tratamiento con travoprost al 0.004% y timolol en solución al 0.5% .

SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El cálculo de la muestra se realizó a través de un trabajo de campo que consistió en la revisión de los expedientes de pacientes con glaucoma tratados con travoprost o Timolol que tenían 2 paquimetrías tomadas (una sin medicación), reportadas en el mismo, en la clínica de glaucoma de la unidad nacional de oftalmología, con el objetivo de basarnos en datos reales de nuestra población en estudio. Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes tenían una medida de CCT inicial pero son muy pocos los que tenían una segunda medida. Ver tabla 1 para el grupo travoprost y tabla 2 para el grupo timolol.

Tabla 1. CCT de pacientes con glaucoma tratados con travoprost en la clínica de glaucoma de la unidad nacional de oftalmología.

Primer valor(x1) CCT micras	Segundo valor(x2) CCT	Diferencia.(x1'x2)
466	470	-4
469	470	-1
542	523	19
553	524	29

Fuente: Expedientes de la clínica de glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

En donde

X1: primer valor de CCT.

X2: segundo valor de CCT

Tabla 2. CCT de pacientes con glaucoma tratados con timolol en la clínica de glaucoma de la unidad nacional de oftalmología.

Primer valor(x1) CCT micras	Segundo valor(x2) CCT	Diferencia.(x1'x2)
538	557	-19
515	540	-25

Fuente: Expedientes de la clínica de glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

En donde:

X1: primer valor de CCT.

X2: segundo valor de CCT

Una vez obtenidos los datos se utilizó la prueba de t de student en la cual se probaron varios valores de n (tamaño muestra), aumentando el tamaño de la muestra hasta llegar a un valor que nos diera la probabilidad de que al realizar el trabajo en el futuro se encontrara significancia estadística con un error alfa de 0.05, utilizando los valores de las diferencias de la prueba piloto.

El cálculo se realizó utilizando la prueba t de student, cuya fórmula es:

$$t = \frac{X_d}{S_d/\sqrt{n_d}}$$

En donde:

- X_d = media de las diferencias entre valor 1 y valor 2
- S_d = desviación estándar.
- n_d = número de diferencias.

para un nivel de confianza de 0.95

A continuación se muestra cómo se realizó el cálculo de selección de muestra para el grupo travoprost y grupo timolol, cuyos valores se calcularon en base a los datos descritos en las tablas 1 y 2 respectivamente.

- Cálculo de la muestra para el grupo travoprost, sustituyendo valores en la fórmula de t de student, la cual es, para 15 grados de libertad:

$$t = \frac{X_d}{S_d/\sqrt{n_d}}$$

En donde para el grupo travoprost:

- X_d = media de las diferencias entre valor 1 y valor 2 = 9.5
 - S_d = desviación estándar. = 17.253
 - n_d = número de diferencias. = 16 (*).
- * 16 fue el número de diferencias final que se obtuvo por "tanteo" utilizando los valores de las diferencias de la prueba piloto, cuyo $n_d = 4$.

Para un nivel de confianza de 0.95

sustituyendo valores para el grupo travoprost

$$t = \frac{9.5}{17.253/\sqrt{16}} = \frac{9.5}{4.31} = 2.20$$

- Cálculo de la muestra para el grupo timolol, sustituyendo valores en la fórmula de t de student ya descrita, para 15 grados de libertad.

En donde para el grupo timolol:

- X_d = media de las diferencias entre valor 1 y valor 2 = -22
- S_d = desviación estándar. = 4.2426
- n_d = número de diferencias. = 16 (*).

* 16 fue el número de diferencias final que se obtuvo por "tanteo" utilizando los valores de las diferencias de la prueba piloto, cuyo $nd = 2$.

Para un nivel de confianza de 0.95

sustituyendo valores:

$$t = \frac{22}{4.243/\sqrt{16}} = \frac{22}{1.06} = 20.75$$

El valor de t esperado o crítico para 15 grados de libertad (tamaño de muestra – 1) para una probabilidad de 0.05 es de 2.131, según la tabla de probabilidades de 2 colas, lo cual quiere decir, que si el valor obtenido de t es mayor que éste, se rechaza la hipótesis nula y por tanto se acepta la alterna.

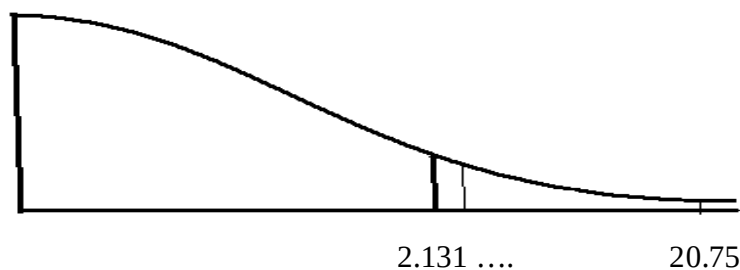
El valor de t para cada uno de los grupos de estudio que resultaría, si los valores de las diferencias encontradas en la prueba piloto se mantuvieran fueron: para travoprost 2.20 y para timolol 20.75, dichos valores de t son mayores que el t crítico calculado para 15 grados de libertad como ya se mencionó anteriormente para una probabilidad de 0.05 (ver figura 2.) Lo anterior implica que con un tamaño de muestra mínimo de 16 ojos podríamos encontrar en el futuro diferencias estadísticamente significativas con un nivel de confianza del 0.95.

Con todo lo anterior concluimos que el tamaño de muestra será de 16 pacientes (32 ojos) para cada uno de los grupos.

Datos calculados con el programa de Offices Microsoft Excell.

Figura 2.

Representación de t student crítica y calculadas, en 1 cola.



t_c = t crítico
 t_1 = t travatan
 t_2 = t timolol

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Paciente con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento previo.
- Presión intraocular mayor o igual a 21 y que sea posible controlarla con monoterapia.
- Ambos sexos.
- Edad 40 años o más.
- Con enfermedades sistémicas asociadas: por ejemplo diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc.
- Guatemalteco.
- Colaboradores al seguimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Patología córnea: edema, cicatrices, infección. Ojo seco.
- Cirugía ocular previa.
- Embarazo, menstruación o uso de anticonceptivos orales.
- Uso de medicamentos tópicos.
- Presión intraocular que no pueda controlarse con monoterapia.
- Contraindicación para el uso de timolol o travoprost.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Tipo de Variable	Escala de medición.	Unidad de medida
Tratamiento con travaprost	se refiere a la aplicación tópica de travaprost (análogo de prostaglandina) en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento previo.	Se aplicará travaprost tópico (TRAVATAN casa farmacéutica ALCON) utilizando el preparado comercial del mismo, una gota por la noche en ambos ojos la forma de aplicación con ayuda de otra persona: a)Lavarse bien las manos antes de la aplicación del medicamento; b)Abrir el frasco del medicamento; c)Con una mano retraer ligeramente la piel del párpado inferior y al mismo tiempo dirigir la mirada hacia arriba. (para exponer fácilmente el fornix inferior) d) Presionar el frasco de forma que se libere una gota del medicamento la cual debe depositarse en el fornix inferior del párpado inferior; e)Recordarle al paciente de no cerrar fuerte los ojos una vez aplicado el mismo. Repetir los pasos 3 al 4 con el otro ojo. Paciente solo: puede realizar el mismo procedimiento antes descrito utilizando un espejo para guiarse.	Cualitativa	Nominal	Si/No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Tipo de variable.	Escala de medición.	Unidad de medida
Tratamiento con timolol en solución.	se refiere a la aplicación tópica de timolol (betabloqueador no selectivo) en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento previo.	Se aplicará timolol tópico (ALFERLOLO casa farmacéutica ALFER) utilizando el preparado comercial del mismo, una gota cada doce horas en ambos ojos. La forma de aplicación es igual a la descrita para travatan.	Cualitativa	Nominal	Si/No
Grosor corneal central.	Se refiere a la medida del grosor corneal en una zona de 4 mm en el centro de la córnea. (zona óptica). Cuyo valor normal oscila entre 520 a 585 micras.	Se referirá al valor promedio del grosor corneal central obtenido de 10 mediciones consecutivas del mismo, cuya desviación estándar se igual o menor de 2. utilizando el paquímetro ultrasónico SP 3000. Se introducirán los datos del paciente en el aparato, y se escogerá la modalidad de medida simple. Para realizar la medida al paciente sin dilatación pupilar se le colocará anestésico tópico benoxinato al 1% (novesina), se le pedirá la paciente que mire un punto fijo con el ojo que no esta siendo evaluado, luego se colocará el transductor sobre la superficie corneal en forma	Cuantitativa	Numérica	Micras. 490 a 630 micras.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Tipo de Variable	Escala de medición.	Unidad de medida
Grosor corneal central . Continuación.		perpendicular a la misma, en el área central de la córnea y se realizarán 10 mediciones consecutivas cuya desviación estándar no debe ser mayor de 2. Se le pedirá al paciente que parpadee evitar que la lágrima se evapore y evitar de esa forma error en la medida debido a déficit de lágrima. Todas las paquimetrías serán realizadas por un mismo operador calificado, quien no sabrá que tipo de medicamento utilizará el participante en el estudio. Se ha escogido el ojo derecho en forma arbitraria para iniciar la medida y luego el izquierdo. Las medidas del grosor corneal central se realizarán en la primera visita, al mes y al 2do mes de iniciado el tratamiento.	Cuantitativa	Numérica	Micras.

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE RECOLECCIÓN Y REGISTRO DE LA INFORMACIÓN.

Todos los pacientes que fueron evaluados en la consulta externa de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt a partir de enero del 2007 con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión fue invitado a participar al estudio, cuyos datos se anotaron en un libro especial proporcionado por el investigador, los cuales incluyeron: nombre, número de registro del hospital y de la clínica de glaucoma, edad, dirección de su vivienda y teléfono. Se le solicitó al paciente que estaba de acuerdo en participar, firmar una hoja de consentimiento informado (ver anexo 2), previa explicación por el médico tratante de los objetivos, metas del estudio así como de los riesgos y beneficios de cada uno de los tratamientos.

En esa misma visita se le solicitó al paciente escoger al azar dentro de una tómbola con un número igual de canicas de color naranja y amarillo. El color naranja correspondió al tratamiento con travoprost y el color amarillo al tratamiento con timolol, lo que permitió asignarlos a los diferentes grupos de tratamiento; registrando para el primero la letra A y para el segundo la letra B, se le asignó además un número correlativo. Por ejemplo A1 significó, que fue el primer participante en sacar una canica naranja y que le correspondió el tratamiento con travoprost.

Una vez incluidos en el estudio a estos pacientes en la primera visita oftalmológica:

Se le realizó un examen oftalmológico completo iniciando por la toma de agudeza visual de lejos, su evaluación en lámpara de hendidura que incluyó evaluación del estado párpados, conjuntiva, córnea, cámara anterior, iris, pupila, cristalino. Luego se tomó la presión intraocular con el tonómetro de aplanación de Goldman, previa colocación de anestésico tópico benoxinato al 1% (novesina) y flurosceína como colorante. Se completó la evaluación en lámpara de Hendidura realizando la gonioscopia (evaluación de ángulos de la cámara anterior) con el lente de Sussman de cuatro espejos y evaluación de polo posterior del fondo de ojo con lente de 90 dioptrías.

Luego se realizó la primera toma de paquimetría ambos ojos (si el paciente no tenía paquimetría previa), por el técnico capacitado en ello que labora en la Unidad Nacional de Oftalmología, como se explica más adelante.

Finalmente se completo la evaluación oftalmológica general con dilatación de la pupila para evaluación del fondo de ojo polo posterior y periferia con lente de 20 dioptrías con oftalmoscopio indirecto.

Cabe mencionar que la mayor parte de pacientes incluidos en el estudio fueron referidos a la clínica de glaucoma como sospechosos de glaucoma (sin tratamiento) procedentes de la clínica general de la Unidad Nacional de Oftalmología, donde semanas previas se les había hecho su primera evaluación oftalmológica completa, y se les enviaba a realizar su paquete de glaucoma (dentro del cual ya va incluida la paquimetría). Una vez completada la evaluación tanto clínica como del paquete de glaucoma y otras pruebas: curva de presiones y prueba de agua, se diagnosticó al paciente como Glaucoma Primario de Angulo Abierto.

La paquimetría se realizó con el paquímetro ultrasónico SP 3000, se introdujeron los datos del paciente en el aparato, y se escogió la modalidad de medida simple. Para realizar la medida se colocó anestésico tópico benoxinato al 1% (novesina), se le pidió al paciente que mirara un punto fijo con el ojo que no estaba siendo evaluado, y luego se colocó el transductor sobre la superficie corneal en forma perpendicular a la misma, en el área central de la córnea y se realizarán 10 mediciones consecutivas cuya desviación estándar fue de 2 o menos. Se le pidió al paciente que parpadeara para evitar que la lágrima se evaporara y evitar de esa forma error en la medida debido a déficit de lágrima. Todas las paquimetrías fueron realizadas por un mismo operador calificado, quien no sabía que tipo de medicamento utilizaba el participante en el estudio. Se escogió el ojo derecho en forma arbitraria para iniciar la medida y luego el izquierdo.

Como ya se menciona anteriormente a todo paciente con glaucoma o sospecha del mismo que consulta la U.N.O se le indicó en su primera visita el paquete de glaucoma (que el paciente pagó) el cual incluye la paquimetría y otras pruebas como:

Para menores de 65 años: campos visuales (FDT y blanco sobre blanco azul amarillo Humphrey), Tomografía Óptica Coherente (OCT sus iniciales en ingles) de nervio óptico.

Para mayores de 65 años: todos los anteriores excepto el campo visual azul/amarillo.

Se citó al paciente al mes de iniciado su tratamiento, para la segunda toma de paquimetría, en dicho control se le realizaba una evaluación oftalmológica completa (con o sin dilatación pupilar) y si llevaba el resultado de su paquete de glaucoma se complementaba la evaluación. La tercera toma de paquimetría se realizó al segundo mes de iniciado el tratamiento y se realizó también la evaluación oftalmológica similar a la segunda evaluación. A la mayoría de los pacientes se les realizó un mínimo de 2 tomas gratuitas de paquimetría; ya que una de las tres tomas requeridas, generalmente la inicial, ya la había sido cancelado por el paciente pues estaba incluida en el paquete de glaucoma como se mencionó anteriormente. A los pacientes que al momento de iniciar el tratamiento no tenía paquimetría, se les realizó en forma gratuita. Los datos se anotaron en una hoja de datos que incluía nombre, registro, edad, sexo, presión intraocular y grosor corneal central (ver anexo1), la cual sirvió también para el seguimiento.

Los medicamentos tópicos que se utilizaron en el estudio se le proporciono al paciente en forma gratuita, durante los 2 meses de seguimiento. La aplicación de cada uno de ellos fue de la siguiente manera:

Con ayuda de otra persona:

1. Lavarse bien las manos antes de la aplicación del medicamento.
2. Abrir el frasco del medicamento.
3. Con una mano retraer ligeramente la piel del párpado inferior y al mismo tiempo dirigir la mirada hacia arriba. (para exponer fácilmente el fornix inferior)
4. Presionar el frasco de forma que se liberara una gota del medicamento la cual se depositara en el fornix inferior del párpado inferior.
5. Se le recordó al paciente de no cerrar fuerte los ojos una vez aplicado el mismo.
6. Repetir los pasos 3 al 4 con el otro ojo.

Paciente solo:

- Se le pidió que realizara el mismo procedimiento antes descrito utilizando un espejo para guiarse.

Dosis aplicadas:

El grupo que utilizó TRAVOPROST se aplicó una gota en la noche en ambos ojos. Y el que utilizó TIMOLOL se aplicó una gota cada 12 horas en ambos ojos.

Se dio seguimiento al mes, y a los dos meses de iniciado el tratamiento para hacer las paquimetrías. Se indicaron visitas más estrechas en un paciente tratado con timolol ya que presentó efectos secundarios al quinto día del uso del mismo, entre los síntomas tenemos palpitaciones, decaimiento y mareos; lo que hizo necesario la sustitución del medicamento, y retirarlo del estudio.

A los paciente que durante el seguimiento, el control de la PIO no fue posible lograrlo con la monoterapia establecida, o desarrolló efectos secundarios intolerables, se modifico el tratamiento según criterio del medico tratante, lo cual sucedió en un caso como se menciono anterior mente.

Todos los datos se anotaron en la hoja de datos y seguimiento ya mencionada (ver anexos).

Una vez obtenidos los datos se procesaron con los programas de computadora excel, epi info 6.

PLAN DE ANALISIS DE RESULTADOS.

Una vez finalizada la recolección de datos, los resultados se procesaron con los programas de computación Epi-info 6.0 para la entrada y análisis de los datos y el programa Excel para la presentación de tablas y gráficas.

Para la prueba estadística de hipótesis: para la evaluación de las variables nominales se utilizó la fórmula de Chi cuadrada:

$$\text{Chi cuadrado} = \frac{\text{sumatoria (frecuencias observadas – frecuencias esperadas)}^2}{\text{Frecuencias esperadas.}}$$

Las variables numéricas se interpretaron con la prueba estadística de t de Student con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad..(36)

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)_0}{\sqrt{\frac{S^2_p}{n_1} + \frac{S^2_p}{n_2}}} \quad \text{en donde } S^2_p = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}.$$

en donde:
t: valor estadístico que viene a aceptar la hipótesis nula con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad.

n_1 : número de sujetos de cada grupo A

n_2 : número de sujetos de cada grupo B

μ_1 : media de la población 1

μ_2 : media de la población 2

$\bar{x}_1$: media de la muestra 1

$\bar{x}_2$: media de la muestra 2

S^2_p : varianzas de las muestras ponderadas.

El subíndice 0: indica que la diferencia es un parámetro supuesto.

Los resultados se interpretaron en base a los objetivos e hipótesis planteadas. Si el valor de t obtenido fuera mayor al valor esperado, la hipótesis nula se rechazaría. Lo mismo aplica para Chi cuadrado, si el valor obtenido de Chi tabular esperado es mayor que el esperado se rechazaría la hipótesis nula.

ETICA.

Esta investigación se realizó bajo principios éticos que rigen todas las investigaciones médicas, según la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (enmendada en Edimburgo 2000 con nota clarificatoria Washington 2002). Y se estructuró de forma que el beneficio sobre la salud del paciente prevaleciera sobre los de la investigación misma, pues lo más importante fue mejorar la calidad de vida, la salud de los participantes (Helsinki 10), y que los conocimientos obtenidos en este estudio fueran de beneficio para la población en general.

Con el presente estudio se trató de conocer el efecto de la aplicación tópica de dos tipos diferentes de medicamentos antiglaucomatosos, sobre la variación del grosor de la cornea mediante la comparación de la medida del grosor corneal central inicial sin tratamiento, con las mediciones realizadas con tratamiento, en los pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento que consultaron la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt a partir de enero del 2007. Se comparo el efecto sobre el grosor corneal central que tuvo el travoprost antes y después de iniciado el tratamiento con el efecto que tuvo el timolol antes y después de iniciado el tratamiento, ambos tratamientos aprobados para ser utilizados como tratamiento para glaucoma primario de ángulo abierto, basándonos en información actualizada, fundamentada en estudios bien estructurados, algunos realizados in vitro, en animales y otros en humanos, que han mostrado que el análogo de prostaglandina puede alterar la estructura microscópica de la córnea, disminución del grosor corneal central y en forma secundaria la medición de la presión intraocular, al igual que para el timolol como ya se explicó en los antecedentes, sin embargo aún existe controversia en cuanto al efecto que estos medicamentos ejercen sobre el grosor corneal central.

Se ofrecieron a los pacientes los mejores tratamientos tópicos que al momento se han estudiado y han demostrado ser efectivos para el manejo de su afección. (Helsinki 30).

El estudio se diseñó para que la identidad del paciente se mantuviera en anonimato, respetando su intimidad, ya que a cada participante se le asigno un código mediante el cual fue identificado (Helsinki 10/20).

A todos los pacientes que participaron en el estudio se les informo sobre el mismo, sus objetivos, la duración del seguimiento, plan de citas y exámenes a los que deberán

someterse, así como beneficios, efectos secundarios y adversos de los medicamentos que se utilizaron (Helsinki 18,19,20). Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de los pacientes que desearon en forma libre participar en el estudio. Se les explico también al paciente su derecho de retirarse del estudio si así lo desea, sin temor a represalias de ningún tipo (Helsinki 20 y 22), pudiendo continuar su tratamiento en la Unidad Nacional de Oftalmología si así lo deseara.

El objetivo del estudio fue determinar el efecto que ejercen los medicamentos antiglaucomatosos tópicos (travoprost y timolol) sobre la medida del grosor corneal central, sin embargo durante el estudio un participante desarrollo una reacción adversa o complicación inherentes al uso de uno de los medicamentos (Timolol) lo cual puso en riesgo su salud, por lo que se modifico su terapia (se le sustituyo a otro medicamento antiglaucomatoso) (Helsinki 17), y se decidió excluir de estudio, pues lo que se pretende es mejorar el estado de salud y no deteriorarla (Helsinki 10/12).

Para la realización de esta investigación el protocolo fue previamente aprobado por un comité de evaluación ética especialmente designado, independiente del investigador y de cualquier otro tipo de influencia indebida (Helsinki 13).

El estudio estuvo bajo la supervisión de los jefes de la clínica de glaucoma, personal médico y técnico calificado. Fue llevado a cabo por personal calificado (residentes de oftalmología y oftalmólogos graduados, que laboran en la Unidad Nacional de Oftalmología), quienes se encargaron de las evaluaciones y tratamientos correspondientes en cada visita; lo mismo que los estudios (paquimetría) fueron realizados por un técnico entrenado (Helsinki 15).

Solo participaron en el estudio los pacientes que dieron su aprobación y los que presentaron la patología en estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del mismo (Helsinki 16).

Si el paciente con el tratamiento de monoterapia con travoprost o timolol no hubiese presenta mejoría se hubiese modificado el tratamiento según estuviera indicado en cada caso.

Ambos ojos de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto fueron tratados ya sea con travoprost o con timolol, no se dejaron ojos sin tratamiento o de control.

Al finalizar el estudio se publicaran los resultados tanto positivos como negativos y posibilidad al público de acceso a los mismos, si así fuera necesario. (Helsinki 27).

El examinador en todo momento ha respetado las condiciones éticas descritas en el protocolo, así como ha atendido cualquier inquietud o necesidad que ha presentado el paciente en relación al estudio.

IX. RESULTADOS

El estudio se realizó en el periodo comprendido de enero a septiembre del 2007, en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que consultaron la Unidad Nacional de Oftalmología, se incluyó inicialmente 32 pacientes (64 ojos) en total, se dividieron en dos grupos de 16 pacientes (32 ojos) a cada uno. El grupo A estuvo formado por los pacientes tratados con travoprost, de los 16 pacientes iniciales (32 ojos), un paciente (2 ojos) discontinuó sus controles, quedando al final en este grupo 15 pacientes (30 ojos); el grupo B formado por pacientes tratados con timolol en solución, de los 16 pacientes (32 ojos) un paciente (2 ojos) tuvo que ser excluido dado que desarrollo efectos secundarios al medicamento durante los primeros 5 días de su uso. Por las razones antes mencionadas el estudio se realizo finalmente con 15 pacientes (30 ojos) por grupo.

La edad de los pacientes para el grupo A tuvo un rango de 48 a 79 años con una media y desviación estándar de 63.2 +/- 10.9 años; y para los del grupo B un rango de 51 a 80 años con una media y desviación estándar de 64.3 +/- 9.5 anos. En cuanto a la distribución por sexo el grupo A: 10 femenino (66.67%) y 5 masculino (33.33%), mientras que el grupo B: 11 femenino (73.33%) y 4 masculino (26.67%), ambos grupos muy similares en edad y sexo.(tabla 1)

Los valores de las presiones intraoculares (PIO) iniciales promedio fueron para el grupo A de 22 mmHg y para el grupo B de 21.5 mmHg.

El valor del grosor corneal central (CCT) al inicio (es decir sin tratamiento) fue para el grupo A en promedio y desviación estándar de 538.63 +/- 28.4 micras (rango entre 495 a 603 micras). Para el grupo B fue de 552.97 +/- 31.3 micras (rango entre 487 a 604 micras), con un valor de $p=0.06$ (tabla 2).

El valor del CCT al primer mes de tratamiento en promedio y desviación estándar fue para el grupo A 526.3 +/- 27.4 micras (rango entre 482 y 596 micras) y para el grupo B 541.8 +/- 30.5 micras (rango entre 483 y 589 micras) (tabla 2).

Los ojos que presentaron disminución del CCT luego de 1 mes de tratamiento fueron 52 (86.67 %) de 60 ojos evaluados, 26 ojos en el grupo A (86.67 % de los tratados con travoprost) y 26 ojos en el grupo B (86.67 % de los tratados con timolol); siendo el

promedio de disminución de CCT de 14 ± 7.8 micras y 14 ± 6.5 micras para cada grupo respectivamente. De estos 52 ojos disminuyeron 14 o menos micras (considerada normal) un total de 29 ojos (48.33 % de los 60 ojos) teniendo para el grupo A 15 ojos (50% de los 30 ojos tratados con travoprost) y en el grupo B 14 ojos (46.67 % de los 30 ojos tratados con timolol); mientras que los ojos que disminuyeron 15 o más micras (considerada anormal) fueron un total de 23 ojos (38.33% de los 60 ojos), siendo para el grupo A, 11 ojos (36.67 % de los 30 ojos tratados con travoprost) y para el grupo B, 12 ojos (40 % de los ojos tratados con timolol) con una chi cuadrada de Mantel-Haenszel 0.076 y un valor de p para 2 colas de 0.78. Ya que el valor de p es mayor de 0.05 no existe diferencia estadísticamente significativa entre la disminución del CCT para ambos grupos al mes de tratamiento.

Durante el primer mes de tratamiento el promedio y desviación en disminución de CCT estándar de los ojos que adelgazaron su CCT de 14 o menos micras fue para el grupo A de 9.5 ± 3.3 micras (rango 4 a 13 micras) y para el grupo B de 8.3 ± 3.7 micras (rango de 3 a 14 micras); y para los que disminuyeron 15 o mas micras en el grupo A de 21.3 ± 4.9 micras (rango 15 a 28 micras) y en el grupo B de 19.8 ± 5 micras (rango de 15 a 31 micras).

De los 8 ojos restantes (del total de 60 ojos) durante el primer mes de tratamiento 4 no presentaron variación (0 micras) del CCT, 3 del grupo A y 1 del grupo B; y 4 presentaron aumento del CCT, 3 del grupo B (1, 6 y 12 micras) y 1 del grupo A (7 micras).

Los ojos cuyo CCT medido del primer mes de tratamiento al segundo, se observó una disminución en 29 ojos en total (48.3%) independientemente del tratamiento; trece ojos en el grupo A (43.33% de los ojos tratados con travoprost) y 16 ojos para el grupo B (53.33 % de los ojos tratados con timolol), siendo esta disminución únicamente menor de 14 micras, con un promedio y desviación estándar en disminución para el grupo A de 4.6 ± 3 micras (rango de 1 a 10 micras) y para el grupo B de 3.7 ± 2.5 micras (rango de 1 a 9), con una $p = 0.86$ por método de ANOVA. En ninguno de los dos grupos, los ojos presentaron disminución del CCT de 15 o más micras. De los 60 ojos, 29 ojos (48.3%) presentaron un incremento del CCT menor de 14 micras, 16 ojos para el grupo A y 13 ojos para el grupo B. el promedio y desviación estándar para el grupo A de 3.9 ± 3

micras (rango de 1 a 12 micras) y para el grupo B de 3.2 ± 2.5 micras (rango de 1 a 10 micras) con un valor de p de 0.5 por el método de ANOVA. Dos ojos no presentaron variación (0 micras) del CCT, 1 por cada grupo.

Al comparar la medida del CCT inicial con la tercera medida (a los 2 meses de tratamiento), 56 ojos (93.33%) presentaron disminución del CCT, independientemente del tratamiento y valor de disminución en micras; veinte y ocho ojos (93.33%) por cada grupo en estudio. Treinta y tres ojos (55 %) del total de ojos presentaron disminución en su CCT de 14 o menos micras; para el grupo A 17 (56.67% de los 30 ojos) y 16 ojos (53.33% de los 30 ojos) para el grupo B. Los ojos cuyo CCT disminuyó 15 o más micras fueron en total 23 ojos (38.33%) independientemente del tratamiento; para el grupo A 11 ojos (36.67% de todos los ojos tratados con travoprost) y para el grupo B de 12 ojos (40% de todos los ojos tratados con timolol) con una chi cuadrado de Mantel-Haenszel de 0.0725 y un valor de p para 2 colas de 0.788.

El valor del CCT en promedio y desviación estándar en la tercera medida fue para el grupo A de 526.4 ± 27.8 y para el grupo B de 541.3 ± 30.7 micras con un valor de $p=0.054$ por ANOVA, (tabla 2). La disminución del CCT inicial comparado con la tercera medida fue en promedio y desviación estándar para el grupo A 13.6 ± 9.1 micras (rango de 1 a 38 micras) y para el grupo B 12.9 ± 7.5 micras (rango de 1 a 29 micras) con un valor de $p= 0.76$ por ANOVA. En los que disminuyeron 14 o menos micras en su CCT el promedio y desviación estándar de disminución en micras del CCT en fue para el grupo A 7.7 ± 4 micras (rango de 1 a 13 micras) y para el grupo B 7.6 ± 7.1 micras (rango de 1 a 14 micras). con una $p= 0.92$ por ANOVA. Los ojos que adelgazaron el CCT 15 o más micras, disminuyeron en micras el CCT en promedio y desviación en el grupo A 22.7 ± 6.9 micras (rango de 16 a 38 micras) y para el grupo B 20.1 ± 4 micras (rango de 15 a 29 micras) con un valor de $p= 0.27$ por ANOVA. Un total de 4 ojos aumentaron el CCT menos de 14 micras, 2 por cada grupo, en el grupo A (3 y 11 micras) y en el grupo B (4 y 7 micras) para un valor de $p=0.76$ por ANOVA.

El porcentaje de disminución de la primera medida al primer mes de tratamiento y de la primera medida al segundo mes de tratamiento fue de $2.6 \pm 1.4 \%$ y $2.5 \pm 1.7 \%$ para el grupo A; y de $2.5 \pm 1.2 \%$ y $2.3 \pm 1.4 \%$ para el grupo B respectivamente (tabla 2).

En general la variación del CCT en las diferentes medidas se muestra a continuación. La variación del CCT de la medida inicial al primer mes de tratamiento (2da medida) fue +/- 14 micras en un total de 37 de los 60 ojos evaluados, siendo para el grupo A en 19 ojos y para el B en 18 ojos; y variación de 15 o más micras un total de 23 de los 60 ojos evaluados siendo para el grupo A 11 y grupo B 12 ojos, cabe mencionar que esta última variación consistió solo en disminución del CCT, con una Chi cuadrada de Mantel-Haenszel de 0.069 y un valor de p para 2 colas de 0.79. No existiendo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (gráfica 2 y 3).

La variación del CCT de la segunda a la tercera medida fue para ambos grupos fue menor de 14 micras en todos los casos. Mientras que la variación del CCT comparado de la medida inicial a la tercera medida (segundo mes de tratamiento) se mantuvo igual a la observada durante el valor inicial y el primer mes de tratamiento, en ambos grupos (grafica 2 y 3).

El CCT presentó significancia estadísticamente entre las diferentes medidas realizadas en los ojos tratados tanto con timolol, como los tratados con travoprost. Para los ojos tratados con travoprost la prueba de t de student para las diferencias encontradas de la medida inicial a la segunda medida y de la inicial a la tercera medida fue de 8.3513 y de 6.5087 respectivamente, lo cual es mayor que lo reportado para 29 grados de libertad con un valor de $p=0.05$. La misma tendencia se observó en los ojos tratados con timolol pues las t de student calculadas para las mismas medidas fueron 9.5175 y de 5.4772 respectivamente lo cual es mayor que lo reportado para los 29 grados de libertad con una $p=0.05$. Mientras que la diferencia de las medidas realizadas del primer mes de tratamiento al segundo no mostraron diferencia estadísticamente significativa en cada grupos de tratamiento, pues el valor de la prueba de t calculado fue de 0.1065 y de 0.7405 para travoprost y timolol respectivamente, lo cual es menor que lo esperado para 29 grados de libertad con una $p=0.05$ (¹), ver gráfica 1.

¹ Datos corroborados con el sistema SPSS.

X. TABLAS Y GRAFICOS.

TABLA 1 . "VARIACIÓN DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL UTILIZANDO TRAVOPROST VERSUS TIMOLOL EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO".

Distribución de pacientes por sexo, edad y tratamiento.

	Grupo A	Grupo B
Sexo		
• Masculino	5	4
• Femenino	10	11
Edad (años)		
• Rango	48 – 79	51 – 80
• Promedio +/- DS	63.2+/- 10.9	64.3 +/- 9.5

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Grupo A: pacientes tratados con travoprost.

Grupo B: pacientes tratados con timolol.

TABLA 2. Grosor Corneal Central y porcentaje de cambio (micras).

Tratamiento	No de pacientes	CCT inicial	CCT con tx.	Cambio desde el inicial con tratamiento*	% de cambio desde el inicial con tratamiento*
1er mes					
• Travoprost	30	538.63 +/- 28.4	526.3 +/- 27.4	14 +/- 7.8	-2.6 +/-1.4
• Timolol	30	552.97 +/- 31.3	541.8 +/- 30.5	14 +/- 6.5	-2.5 +/-1.2
2do mes					
• Travoprost	30	538.63 +/- 28.4	526.4 +/- 27.8	13.6 +/- 9.1	-2.5 +/-1.7
• Timolol	30	552.97 +/- 31.3	541.3 +/-30.7	12.9 +/- 7.5	-2.3 +/-1.4

Fuente: Boleta de recolección de datos.

*El cambio del CCT del inicial al valor con tratamiento se calculó en base al promedio de cambio individual por paciente.

TABLA 3. Variación normal y anormal del grosor corneal central en los ojos tratados con travoprost y timolol.

Variación	Grupo A	Grupo B	total
Normal • Primera • Segunda • Tercera.	19(*) 30 19	18(*) 30 18	37(*) 60 37
Anormal • Primera • Segunda • Tercera	11 0 11	12 0 12	23 0 23

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Variación normal: 14 o menos micras del CCT; variación anormal: 15 o más micras, entre una medida y otra del CCT

(*): número de ojos

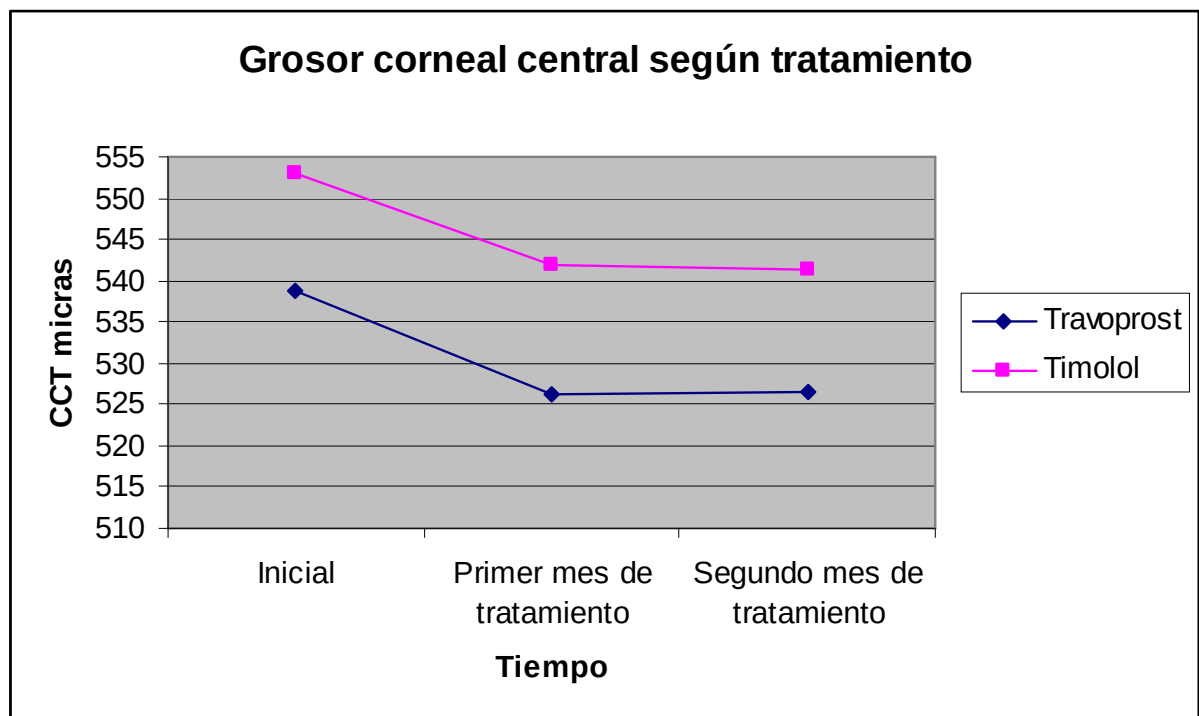
Primera: variación del grosor central corneal (CCT) del valor inicial con relación al primer mes de tratamiento.

Segunda: variación del CCT del primer mes al segundo mes de tratamiento.

Tercera: variación del CCT del valor inicial con relación al segundo mes de tratamiento.

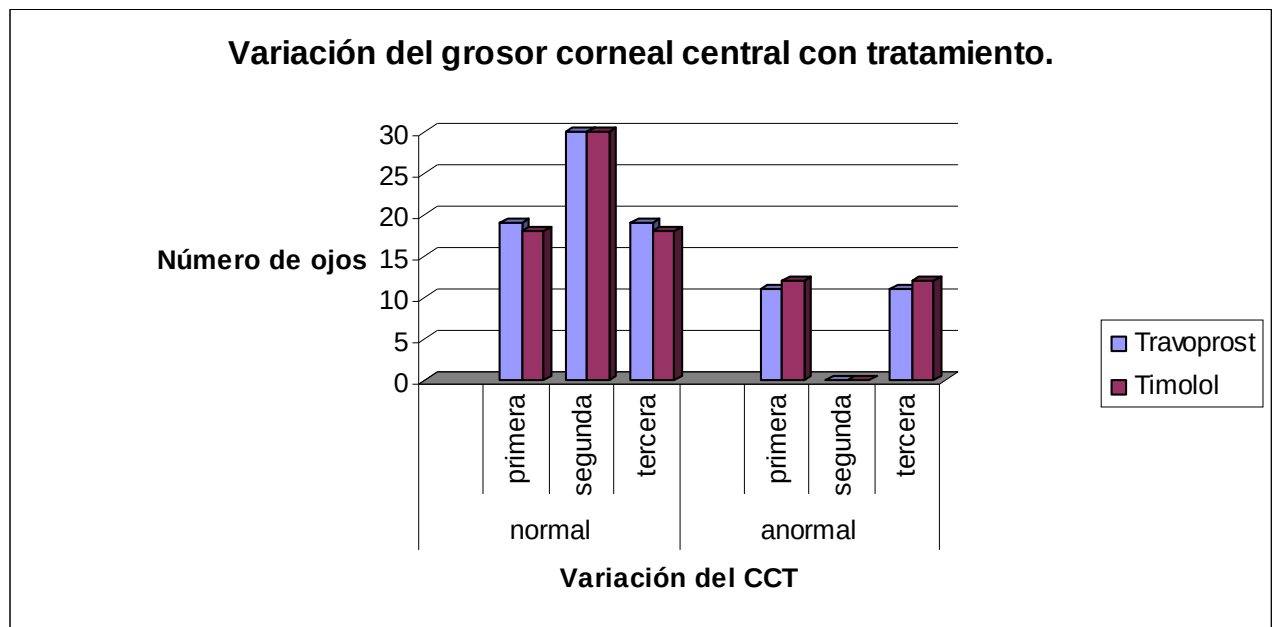
.

GRAFICA 1. "VARIACIÓN DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL UTILIZANDO TRAVOPROST VERSUS TIMOLOL EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO".



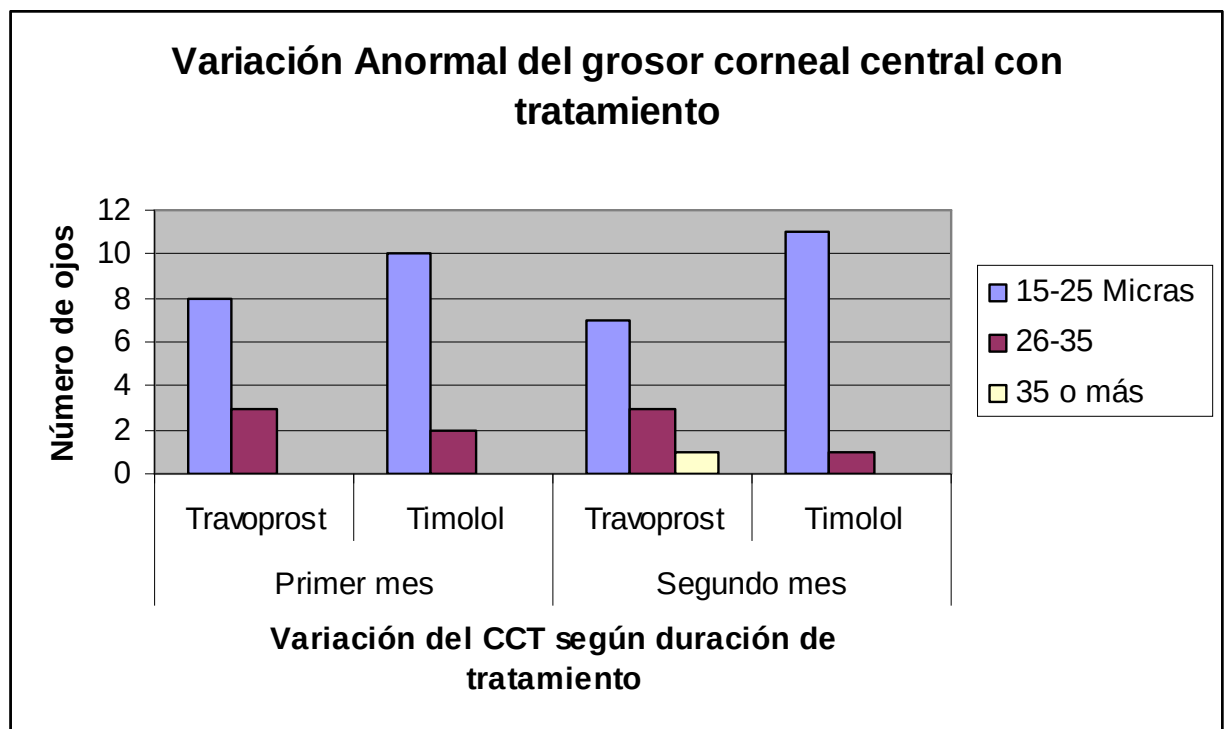
Fuente: Boleta de recolección de datos.

GRÁFICA 2.



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA 3.



Fuente: Boleta de recolección de datos

XI DISCUSION.

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo. El glaucoma primario de ángulo abierto es el tipo de glaucoma más frecuente descrito en la literatura y se define como una neuropatía óptica multifactorial en la que existe una característica atrofia del nervio óptico, se caracteriza por 3 criterios: a) presión intraocular (PIO) arriba de 21 mmHg en por lo menos 1 ojo; b) ángulo de la cámara anterior abierto de aspecto normal, sin anormalidades oculares o sistémicas que justifiquen la elevación de la PIO. c) daño característico a la cabeza del nervio óptico y/o daño en los campos visuales (4). Existen 4 factores de riesgo principales para desarrollarlo: edad arriba de 40 años, raza negra, historia familiar de glaucoma y PIO arriba de 21 mmHg. Se recalcar que para la evaluación y seguimiento de estos pacientes es importante el valor del PIO, características del ángulo de la cámara anterior, aspecto de la cabeza del nervio óptico, y pruebas estructurales y funcionales entre las que podemos mencionar tomografía óptica coherente, paquimetrías, fotos del nervio óptico y campos visuales entre otros. Recientemente se le ha dado mayor importancia a la medida del grosor corneal central (paquimetría) ya que éste puede influenciar directamente el valor de la PIO medida con el tonómetro de Goldman (el estándar), e influenciar en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Existen muchos factores que pueden alterar la medida del grosor corneal central (CCT) entre ellos tenemos: película lagrimal, grupo étnico, edad, estados hormonales, variaciones circadianas, error refractivo, uso de medicamentos, entre otros (26, 2, 21, 30,9, 33,38, 19, 20,37). En el presente estudio se trató de controlar la influencia que tienen algunos de estos factores sobre el CCT, de forma que la comparación entre las diferentes tomas fuera posible y atribuir los resultados obtenidos a los medicamentos en estudio. Entre los factores que se consideraron tenemos: la variación circadiana del CCT, haciendo las medidas durante los horarios de las 10 am a 12 md, pues en este horario se obtiene el valor promedio del CCT según lo reportados en la literatura (10,14); la variación interobservador, pues las medidas las realizó una misma persona especializada (25); edad pues ambos grupos presentaron un promedio de edades similares (30); grupo

étnico ya que todos los pacientes evaluados fueron guatemaltecos (2, 21); estado de lubricación del ojo previo al tratamiento, pues se excluyeron pacientes con ojo seco, ya que contraindicaba el uso de beta-bloqueador (26); estados hormonales ya que se excluyeron pacientes embarazadas (38) o que utilizaran anticonceptivos orales (33); y el efecto del lente de contacto ya que se excluyeron del estudio (8). Sin embargo algunas variables no se tomaron en consideración como el estado de lubricación del ojo durante el tratamiento (26), el uso de preservantes en los medicamentos en estudio, pues a la fecha no estaba disponible en el mercado; y error refractivo (9).

Los resultados obtenidos en el presente estudio revelan que existe una disminución del grosor corneal central (CCT) al mes de iniciado el tratamiento con travoprost o timolol, el 86.7% (52 ojos) del total de los ojos evaluados (60 ojos) independientemente del tratamiento aplicado y la cantidad en micras de disminución del CCT. A su vez un 86.7 % ojos que fueron tratados con travoprost (30 ojos) disminuyeron el CCT (independientemente de la cantidad en micras), misma tendencia que se observó con el grupo de ojos tratados con timolol, al mes de tratamiento. El porcentaje de disminución del CCT de la medida inicial al primer mes de tratamiento y de la medida inicial al segundo mes de tratamiento fue en promedio de 2.6% (+/-1.4) y 2.5 % (+/- 1.7) para el grupo A; y de 2.5 %(+/-1.2) y 2.3 % (+/-1.4) para el grupo B respectivamente, lo cual es mayor a lo encontrado en la literatura para ambos grupos, según lo reportado por Jonathan Lass et al en un estudio realizado en 1998 con respecto al timolol (19); y similar a lo reportado por este mismo autor, en un estudio realizado en el 2001 para el latanoprost (otro análogo de prostaglandinas) y diferente para el timolol, ya que en ese estudio el porcentaje de cambio es hacia un aumento del CCT(20).

Basándonos en los datos obtenidos por Aakre et al, con respecto a la variabilidad en la medida del CCT en sujetos jóvenes sanos en los que encontró que el promedio de la variabilidad de la medida del CCT fue de 14 micras, estimado para un coeficiente de variación de 1%, es decir que se puede considerar normal una variación de +/- 14 micras entre una medida y la otra del CCT (1). El presente estudio evidencia que un total de 37 ojos que representan el 61.67% del total de ojos evaluados presentaron una variación normal de CCT con respecto a la medida inicial al mes de tratamiento. Diez y nueve ojos, pertenecían al grupo A (travoprost) y 18 ojos al grupo B (timolol en solución). En 23 ojos

(38.33%) del total de ojos evaluados -independientemente del tratamiento- 11 pertenecientes al grupo A (representando el 36.7% de los ojos tratados con travoprost), y 12 al grupo B (representando el 40% de los ojos tratados con timolol) se encontró una variación anormal de CCT (disminución de 15 o más micras) aunque ésta no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos. A pesar que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, vale la pena mencionar que ambos tuvieron variación en el CCT (con tendencia a la disminución) en el mismo período de tiempo, lo cual sí fue estadísticamente significativo tanto para los ojos tratados con travoprost como los tratados con timolol. Esto apoya los resultados presentados por el estudio realizado por Vieltzen et al en Berlín, publicado en el 2004 en cuanto a que los ojos tratados con el análogo de prostaglandina F2alfa latanoprost (mismo grupo del travoprost), causó una disminución estadísticamente significativa sobre el CCT lo cual se atribuyó al efecto que las prostaglandinas pueden ejercer sobre la matriz extracelular del estroma corneal vía la regulación de la matriz de metaloproteínas (37). Dicho efecto sobre la matriz extracelular puede presentarse tempranamente como lo reportado en un estudio in vitro realizado por Liu Yang en el 2006 (22) en un preparado de comeas humanas, expuestas durante 72 horas continuas a latanoprost , lo cual podría apoyar los resultados obtenidos en nuestro estudio en cuanto a el efecto temprano de la prostaglandina F2 alfa –travoprost- sobre el CCT ya que nuestros cambios se observaron al primer mes de tratamiento. Este efecto sobre el CCT ha sido muy variable con respecto al timolol según lo reportado en la literatura, como se mencionó anteriormente (19,20), el presente estudio apoya que en algunos pacientes puede adelgazar el CCT casi en el mismo porcentaje que las prostaglandina alfa 2 (travoprost), sin haber al momento una razón que sustente este hallazgo, puesto que el efecto descrito de las prostaglandinas alfa 2 sobre la matriz extracelular reportado por Liu Yang (22) no se observó en las cómeas tratadas con timolol.

Es interesante que la variación del CCT comparado de la medida inicial a la tercera medida (segundo mes de tratamiento) se mantuvo igual a la observada durante el valor inicial y el primer mes de tratamiento, en ambos grupos. Aunque el tiempo de seguimiento es corto podría significar que de haber una reducción del CCT secundaria al uso de medicamentos esta se manifiesta tempranamente y en la aplicación clínica diaria

podría ser suficiente con repetir la paquimetría en los primeros meses subsecuentes al uso de la terapia. Llama la atención también que en el presente estudio la variación del CCT de la segunda a la tercera medida se mantuvo dentro del rango normal en ambos grupos en la totalidad de los casos. Esto puede sugerir que el efecto que estos medicamentos ejercen sobre el grosor corneal se estabiliza en los primeros meses de tratamiento, pues según lo reportado por Jonathan lass et al en su estudio realizado en el 2001 (20), el efecto obtenido sobre el CCT con respecto a la prostaglandina alfa 2 (latanoprost) al año de seguimiento, es similar al que se obtuvo en nuestro estudio al mes de tratamiento. No se descarta que esto se modifique con el tiempo, pues el seguimiento de nuestros pacientes fue únicamente de dos meses. Tampoco es posible descartar que los pacientes que presentaron una variación normal del CCT de la medida inicial al mes de tratamiento y al segundo mes de tratamiento puedan inclinarse a valores anormales (posiblemente con tendencia a la disminución), según los datos reportados por Jonathan lass et al (20).

Tomando en cuenta la importancia del CCT en la interpretación del valor de la presión intraocular (PIO) medida a través del tonómetro de Goldman, en cuanto a que valores bajos de CCT (10 micras) pueden subvalorar la medida de la PIO (3,10,15), podríamos considerar, a la luz de los datos obtenidos que un 40% de los ojos tratados con timolol en solución y un 36.67 % de los ojos tratados con travoprost en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto podrían presentar una sub-valoración de los valores de la PIO a lo largo del tiempo.

Ya que los datos obtenidos en nuestro estudio fueron en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, no se pueden extrapolar a otros tipos de glaucomas, sobre todo a los asociados a otras patologías oculares. Nuestro estudio tiene a su vez la limitación de habernos basado en datos obtenidos de estudios realizados en otros grupos étnicos, que como se mencionó los valores de CCT son distintos (2,21), debido a la falta de datos en poblaciones similares a la nuestra.

.

XII. CONCLUSIONES.

- No existe diferencia estadísticamente significativa en la disminución, ni en la variación del CCT entre los ojos tratados con travoprost y timolol al mes y a los dos meses de tratamiento ($p=0.05$).
- Existe diferencia estadísticamente significativa en la variación del CCT tanto del valor basal a el mes de tratamiento, como del valor basal a el segundo mes de los ojos de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con travoprost ($p=0.05$).
- Existe diferencia estadísticamente significativa en la variación del CCT tanto del valor basal a el mes de tratamiento, como del valor basal a el segundo mes de los ojos de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con timolol en solución ($p=0.05$).
- Tanto los pacientes tratados con timolol como los tratados con travoprost presentaron una depresión anormal en el CCT a lo largo del tiempo.
- En los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con travoprost y timolol podría existir una subvaloración de la presión intraocular secundario a la depresión del CCT a lo largo del tiempo.

XIII. RECOMENDACIONES.

- Realizar estudios similares al actual con un seguimiento mayor de los casos para determinar si en a los pacientes en los que ya se documento variación del grosor corneal central mayor de 15 micras progresa en dicha medida y para determinar si a los pacientes que presentaron una variación del grosor corneal central dentro de lo normal, se salen de esos valores, lo mismo que controlar variables como lubricación ocular en los pacientes participantes.
- Idealmente todo paciente con glaucoma que se decida iniciar tratamiento con travoprost o timolol se realice una medida del grosor central corneal antes del inicio y durante su seguimiento, tan pronto como al mes de iniciado su tratamiento, ya que esta puede modificarse con el uso de estos medicamentos.
- Tener en cuenta que los valores obtenidos de la presión intraocular en los pacientes tratados con travoprost o timolol pueden tener una subvaloración.
- Profundizar en el efecto que los medicamentos tópicos ejercen sobre la biología molecular de la córnea.

XIV. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Aakre BM, Doughty, et al. "Assessment of reproducibility of measures of intraocular pressure and central corneal thickness in young white adults over a 16-h time period". *Ophthalmic Physiol Opt*. 2003; 23(3):217-83.
2. Alghaia Elsa , et al. " Central Corneal Thickness of Caucasians,Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in ax glaucoma Clinic". *Ophthalmology*. 2004; 111(12): 2211-19.
3. Allingham, Ram et al. "Shield's textbook of glaucoma" 5ta edición, editorial Lippincott Williams and Wilkins, capítulo 2, pag 1-2 y 42-44.
4. Allingham, Ram et al. "Shield's textbook of glaucoma" 5ta edición, editorial Lippincott Williams and Wilkins, capítulo 10 y 11, pag 192-207.
5. Alward, Wallace, et al. "Glaucoma; The Requisites in ophthalmology". 1a edición, editorial Mosby, 2000, capítulo 11 pag 128-30.
6. Arffa, Robert C. "Grayson's Diseases of the cornea". 4ta. Edición, editorial Mosby-Year book, 1991, capítulo 1, pag 1-22.
7. Arffa, Robert C. "Grayson's Diseases of the cornea". 4ta. Edición, editorial Mosby-Year book, 1991, capítulo 2, pag 23-30.
8. Braun, Dennis A, et al. "Effect of contact lens wear on central corneal thickness measurements thickness measurements". *J Cataract Refract Surg* 2003; 29 (7); 1319-22.
9. Chang SW, et al. "The cornea in young myopic adults". *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 916-920
10. Doughty, Michael J, et al. "Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures: A Review and Meta-analysis Approach" *Survey of Ophthalmology* 2000; 44(5); 367-408.
11. Epstein, David et al. "CHANDLER AND GRANST'S GLAUCOMA", 4ta. edición, editorial Williams and Wilkins, 1997, capítulo 6, p 41-46.
12. Feldman F, et al. "Daily assessment of ocular and hormonal variables throughout the menstrual cycle". *Arch Ophthalmol* 1978; 96:1835-8.
13. Fishman, Gary, et al. " Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography" *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:707-11.
14. Fogagnolo P, et al. "Circadian variations in central corneal thickness and intraocular pressure in patients with glaucoma". *Br J Ophthalmol* 2006; 90:24-28.
15. Gordon M, et al. "The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma; the Ocular Hypertension Treatment Study Group". *Arch Ophthalmol* 2002; 120:714-20.
16. Harper MG, et al. "Diurnal variations in human corneal thickness". *Br J Ophthalmol* 1997; 81(2):175.
17. Harris MG, et al. "Corneal edema with hydrogel lenses and eye closure: time course". *Am J Optom Physiol Opt* 1981; 58:18-20.
18. Hirji NK, et al. "Thickness of human cornea measured by topographic pachometry". *Am J Optom Physiol Opt* 1978; 55:97-100.

19. Lass Jonathan, et al. "A Double-Masked, Randomized, 1-Year Study Comparing the Corneal Effects of Dorzolamide, Timolol, and Betaxolol". Arch Ophthalmol. 1998;116:1003-10.
20. Lass Jonathan, et al. "Comparison of the corneal effects of Latanoprost, Fixed combination Latanoprost-timolol, and Timolol. A Double-masked, Randomized, one-year Study". Ophthalmology 2001; 108(2):264-71.
21. Lifshitz T, et al. "Central corneal thickness and its relationship to the patient's origin". Eye advance online publication, 6 May 2005; 6(5):1-6 .
22. Liu Y, et al. "Effects of antiglaucoma drugs on collagen gel contraction mediated by human corneal fibroblast". J Glaucoma 2006 Jun;15(3):255-9.
23. Marsich, Matthew, et al. "The Repeatability of Corneal Thickness Measures" Cornea. 2000; 19(6): 792-95.
24. McLaren JW, et al. "Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods". Am J Ophthalmol 2004; 137: 1011-20.
25. Miglior S, et al. "Intra observer and interobserver reproducibility in the evaluation of ultrasound pachymetry measurement of central corneal thickness" B J Ophthalmol 2004; 88:174-77.
26. Niels Ehlers, et al. "Review Corneal thickness: measurement and implications" Experimental Eye Research 2004;78: 543-48.
27. Radford, et al "Comparison of Orbscan and Ultrasound pachymetry in the measurement of central corneal thickness" Eye 2004; 18: 434-36.
28. Rainer George, et al. "Central Corneal Thickness Measurements with Partial Coherence Interferometry, Ultrasound, and the Orbscan System". Ophthalmology 2004;111:875-79
29. Rapuano CJ, et al "Nine point corneal thickness measurements and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry" Insight 1993;Dic18 (4): 16-22.
30. Sanchis- Gimeno, Juan A, et al "Emmetropia, CCT and age" International Ophthalmology 2004; 25: 243-46.
31. Shih, Carolyn Y, et al "Clinical Significance of Central Corneal Thickness in the Management of Glaucoma" Arch Ophthalmol. 2004;122:1270-75.
32. Shildkrot Yevgeniy et al "Central Corneal Thickness Measurement in Clinical Practice" Journal of Glaucoma 2005; 14(5):331-36.
33. Soni PS, "Effects of oral contraceptive steroids on the thickness of human cornea". Am J Optom Physiol Opt 1980;57: 825-34.
34. Sunil Shah, et al "Assessment of the Diurnal Variation in Central Corneal Thickness and Intraocular Pressure for Patients with Suspected Glaucoma". Ophthalmology 2000; 107:1191-9.
35. Tanaka GH, et al. "Corneal pachymetry: a prerequisite for applanation tonometry". Arch Ophthalmol. 1998; 116:544-45.
36. Volkan Dayanir, et al. "Effect of Corneal Drying on Central Corneal Thickness". J Glaucoma 2004; 13:6-8.
37. Viestenz A et al. "Impact of prostaglandin F2 α - Analogues and Carbonic Anhydrase Inhibitors on Central Corneal Thickness- A Cross-Sectional Study on 403 Eyes". Klin Monatsbl Augenheilkd 2004; 221: 753-56.

38. Weinreb RN, et al. " Maternal corneal thickness during pregnancy". *Am J Ophthalmol* 1988;105: 258–60.

XV. ANEXOS.

ANEXO 1.

UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGIA.
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

“VARIACIÓN DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL UTILIZANDO TRAVAPROST VERSUS TIMOLOL EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO. Ensayo clínico controlado realizado en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt de noviembre del 2006 a marzo del 2007 ”.

Código:	
No de Registro glaucoma:	
Nombre del paciente:	
Edad:	Sexo:
Dirección:	
Teléfono:	

Fecha:	Parámetro.	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo
Primera medida.	Grosor Corneal Central.		
	Promedio en micras,		
	Presión Intraocular.		
Segunda medida	Grosor Corneal Central.		
	Promedio en micras,		
	Presión Intraocular.		
Tercera medida.	Grosor Corneal Central.		
	Promedio en micras,		
	Presión Intraocular.		
Observaciones:			

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.	SI	NO
Diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento previo		
Presión intraocular mayor o igual a 21 y que sea posible controlar con monoterapia.		
40 años o más		
Femenino o masculino.		
Guatemalteco.		
Sin cirugía ocular previa		
Sin patología corneal: edema, cicatrices, ojo seco, infección.		
Contraindicación par uso de timolol o travaprost.		

No embarazadas, menstruantes o utilizando anticonceptivos orales.		
Colaborador al seguimiento		
Con enfermedades sistémicas asociadas por ejemplo DM, HTA etc.		

El grosor corneal central se refiere a la medida del grosor corneal en los 4 mm centrales de la zona óptica.

ANEXO 2.

BOLETA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Por medio de la presente deseo invitarle a usted para participar del proyecto de investigación titulado **“VARIACIÓN DEL GROSOR CORNEAL CENTRAL UTILIZANDO TRAVAPROST VERSUS TIMOLOL EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO. Ensayo clínico controlado realizado en la U.N.O. del Hospital Roosevelt de noviembre del 2006 a marzo del 2007”**.²

El propósito de este documento es permitir a usted conocer qué enfermedad padece, que alternativas de tratamiento existen al momento con sus correspondientes indicaciones, dificultades, complicaciones y efectos secundarios, con la finalidad de que usted con estos conocimientos pueda decidir libremente su participación en el proyecto.

En este momento a usted se le ha hecho diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto o también llamado glaucoma crónico simple, ¿Qué es esto? El glaucoma es una enfermedad que causa pérdida de la función visual (de la vista) secundario a un daño ocasionado en la parte anterior del nervio óptico (parte que conecta al ojo con el cerebro). Dicho daño se ha relacionado a muchos factores entre ellos la presión alta del ojo, enfermedades ya sea locales o sistémicas que afecta la circulación del ojo, problemas en el transporte interno de los nutrientes en el nervio óptico, alteraciones en la estructura anatómica del ojo, herencia entre otros, se dice que el glaucoma es primario cuando la obstrucción a la salida del humor acuoso (líquido que circula en el compartimiento anterior del ojo) y la elevación de la presión intraocular se debe alteraciones localizadas a nivel de la cámara anterior (compartimiento anterior del ojo) o los lugares por donde normalmente debe salir el humor acuoso, sin ninguna otra causa aparente de otra estructura ocular (del ojo) o relacionada a enfermedad en otra parte del cuerpo. Este tipo de glaucoma generalmente afecta los dos ojos, y se cree existe un componente hereditario. Se dice que es de ángulo abierto ya que se pueden observar durante la evaluación oftalmológica (de los ojos) todas o casi todas las cuatro estructuras del una parte del compartimiento anterior del ojo (cámara anterior) llamada ángulo que esta involucrada en la salida del humor acuoso (líquido que circula dentro de la parte anterior del ojo).

¿Por qué se produce el glaucoma primario de ángulo abierto? Como se mencionó este tipo de glaucoma puede ser el resultado de la herencia (ya se nace con la predisposición a padecer de esa enfermedad), en muchos casos se desconoce cual es el agente causal (lo que lo produce), pero por estudios en poblaciones se ha observado que existen factores de

² Variación del grosor corneal central utilizando travaprost versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en noviembre del 2006 y marzo del 2007.

riesgo para padecerlo entre ellos están principalmente la edad arriba de los 40 años, raza negra, historia familiar (es decir familiares que hallan padecido de esta enfermedad) y finalmente la presión alta de los ojos (medidas de la presión de los ojos arriba de 21 mmHg).

¿Cómo se diagnostica el glaucoma primario de ángulo abierto? Básicamente el diagnóstico es clínico (con la evaluación del oftalmólogo). Generalmente no se presenta con molestias sino hasta que la enfermedad esta ya avanzada, puede notar disminución de la visión; a la evaluación de los ojos se encuentra la presión intraocular arriba de 21 mmHg, asociada a que se pueden observar todas o casi todas las estructuras del ángulo del compartimiento anterior del ojo, con daño a nivel de la parte anterior del nervio óptico (parte que comunica al ojo con el cerebro) todo esto asociado o no a historia familiar de glaucoma. El diagnóstico se complementa de estudios como paquimetría (que mide el grosor de la córnea -capa transparente más anterior del ojo-), campos visuales (miden en forma objetiva como funcionan la vías que comunican el ojo con el cerebro), la tomografía óptica coherente llamado O.C.T que hace tomas como de una fotografía muy exacta de la parte anterior del nervio óptico además que da medidas de los componentes del mismo; y finalmente fotografía del nervio óptico. Estas herramientas ayudan a establecer el grado de daño del nervio y control en los seguimientos.

Entre las formas de tratamiento actuales para el manejo del glaucoma primario de ángulo abierto tenemos varios grupos de medicamentos en los que figuran los denominados Beta bloqueadores y los análogos de prostaglandinas. Dentro del primer grupo de medicamentos tenemos como ejemplo el timolol, betaxolol, entre otros y en el segundo grupo tenemos como ejemplo el travaprost, latanoprost entre otros. Existen otros grupos de medicamentos que también pueden utilizarse son los llamados agonistas alfa adrenérgicos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Si la enfermedad no pudiera controlarse con los medicamentos existen alternativas como realizar laser o cirugía.

El timolol cuya presentación para uso oftalmológico en solución (gotas) es como maleato de timolol, pertenece como ya se mencionó a la familia de los b-bloqueadores sirve para disminuir la presión del ojo mediante la disminución del líquido que circula dentro de la parte anterior del ojo, esta indicado para el control de la presión intraocular en casos de glaucoma de ángulo abierto, glaucomas secundario al cristalino (lente natural dentro del ojo), pacientes que no toleran otros medicamentos contra el glaucoma, elevaciones de las presiones del ojos después de operaciones. No se debe utilizar si el paciente presenta alergia a alguno de los componentes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (tos de largo tiempo de duración, asociada a dificultad para respirar), asma bronquial, problemas en el corazón como: bradicardia sinusal (pulso lento), insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo aurícula-ventricular de segundo y tercer grado. Dentro de los efectos indeseables se describen ardor transitorio, disminución de la sensación de la córnea (capa transparente anterior del ojo), irritación en los párpados y conjuntiva (capa con vasos sanguíneos que cubre la parte blanca del ojo), queratitis punteada (cambios a nivel de la parte anterior del ojo), ojo rojo y ojo seco leve. Además pueden presentarse efectos en otras partes del cuerpo no deseados como: presión arterial baja, pulso lento, bloqueos cardíacos (función

lenta del corazón), estrechez de la vía aérea, esto principalmente en pacientes que ya padecen de problemas pulmonares.³

El travaprost cuya presentación en solución oftalmológica (gotas) viene al 0.004% pertenece como ya se mencionó al grupo de los análogos de prostaglandinas y sirve para disminuir la presión intraocular mediante aumento del flujo de salida del líquido que circula dentro del ojo. Esta indicado los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular (solo presión alta del ojo sin daño al nervio óptico). Contraindicado (no se debe usar) en hipersensibilidad (alergia) a los componentes del producto o embarazo ya que puede interferir con el mantenimiento del mismo.

Estudios recientes han documentado que algunos medicamentos tópicos (que se aplican en el ojo, como gotas o gel) utilizados para tratar el glaucoma pueden causar un efecto no deseado sobre el grosor de la córnea (parte anterior transparente del ojo). De estos estudios unos reportan que el grosor central de la córnea puede disminuir en los que utilizan análogos de prostaglandinas (latanoprost) o b-bloqueadores (timolol), y otros que puede aumentar con el uso de b-bloqueadores (timolol). La medida del grosor central de la córnea ha cobrado importancia en los últimos años ya que su medida puede alterar el valor de la medida de la presión del ojo, cuyo dato es de suma importancia para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sospecha o diagnóstico de glaucoma.

El propósito de este estudio es determinar el efecto que ejercen los medicamentos antiglaucomatosos tópicos (travaprost y timolol) sobre la medida del grosor corneal central, mediante la comparación de la medida del grosor corneal central (medido con el paquímetro ultrasónico) antes y después de iniciado el tratamiento de los mismos en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, pues se ha descrito que pacientes los tratados con el análogo de prostagladina latanoprost (que es del mismo grupo que el travaprost) producen una disminución del grosor central de la córnea de aproximadamente 13 micras comparado con la población normal. Otro estudio reporta que el timolol dismiye un 0.25% el grosor corneal central, sin embargo estos cambios no reportan importancia clínica.⁴

Por ello y con la finalidad de obtener datos en nuestro medio y poder ofrecer a los con glaucoma primario de ángulo abierto una mejor interpretación de los valores de medida de presión intraocular, para diagnóstico y seguimiento, a través del conocimiento del posible efecto que en el grosor corneal ejerzan estos medicamentos se decidió realizar este estudio que es un ensayo clínico, aleatorio (es decir, por medio de un sorteo como se explicará más adelante), comparativo en el cual se formarán 2 grupos compuestos cada uno de 16 ojos de pacientes masculinos y femeninos mayores de 40 años, con que consulten en la clínica de glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología (U.N.O.) del

³“ **Variación del grosor corneal central utilizando travaprost versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en noviembre del 2006 y marzo del 2007**”.

Dra. María Dinorah Calderón Jerez

Página 2 de 5

⁴“ **Variación del grosor corneal central utilizando travaprost versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en noviembre del 2006 y marzo del 2007**”.

Dra. María Dinorah Calderón Jerez

Página 3 de 5

Hospital Roosevelt que tengan diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto sin tratamiento previo, y que deseen participar en el estudio bajo su libre voluntad, que cumplan los criterios de inclusión, que sea colaborador al seguimiento, sin importar su raza, sexo, religión o estatus social o económico. Se excluirán los pacientes con diagnóstico de glaucoma diferente al primario de ángulo abierto, pacientes con enfermedades de la córnea, operación de los ojos previa, dificultad para controlar la presión intraocular con un medicamento, embarazo, o que presente alguna contraindicación para el uso de los medicamentos en estudio.

El proyecto dará seguimiento a todos los pacientes por 2 meses, ya que aún no se ha establecido el tiempo en el que se pueden observar los cambios a nivel del grosor corneal una vez iniciado el uso de estos medicamentos aunque estudios en laboratorio demuestran que pueden encontrarse cambios microscópicos (no se ven a simple vista) a partir de los 3 días en el caso de los análogos de prostaglandinas, el seguimiento de los pacientes es con el objetivo de evaluar los cambios que a nivel del grosor corneal central puedan ejercer los medicamentos en estudio.

Luego de finalizado el proyecto el paciente continuará sus citas habituales de acuerdo a la evolución dándosele el seguimiento y tratamiento que este indicado en cada caso sin importar al grupo que pertenezca.

Los pacientes que deseen participar serán distribuidos al azar (por medio de un sorteo) por ellos mismos al tomar de un tómbola (caja cerrada) que contiene 32 canicas (16 naranjas y 16 amarillas) rotuladas cada una con un número del 1 al 16 y una letra A o B, indicando el lugar específico que ocuparan en el estudio. El grupo A se tratará con travaprost 0.004% y el grupo B con maleato de timolol en solución al 0.5%. Ambos tratamientos serán aplicados por el paciente o un familiar, el diagnóstico y seguimiento de cada paciente se realizará supervisado por un oftalmólogo especializado en glaucoma miembro del personal médico de la clínica en la U.N.O. Los estudios complementarios o pre y postratamiento serán realizados por el técnico entrenado los mismos en la U.N.O., todo con la finalidad de darles a todos el mejor cuidado durante su seguimiento sin importar el tratamiento recibido y evitar de esta manera sesgos en cuanto a técnicas y obtención de imágenes diagnósticas para el estudio.

Al participar del proyecto, al paciente se le examinará pre-tratamiento para determinar que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Los procedimientos se realizarán: la medida del grosor corneal central (paquimetría) en la sala de procedimientos especiales el día de la primera consulta, al mes y a los dos meses de iniciado el tratamiento, además como parte de la evaluación que en la clínica se le realiza a todo paciente con sospecha o diagnóstico de glaucoma el paciente se le indicará realizará el paquete de estudios de glaucoma que incluye en menores de 65 años: fotos del nervio óptico, paquimetría, campos visuales (3 tipos), y tomografía óptica coherente (O.C.T); en los mayores de 65 años difiere en que en los campos visuales solo se realizan de 2 tipos. Los medicamentos en estudio serán proporcionados por el investigador a través de donaciones de muestras de las casas farmacéuticas encargadas de dichos productos, aclarando que no existe ningún arreglo financiero ni comercial con la casa farmacéutica fabricante del medicamento, mientras que el paquete de glaucoma será costado por el paciente, y se ha gestionado para que las paquimetrías de las visitas uno y

tres sean gratuitas, con el objetivo que el paciente se realice los estudios en las fechas indicadas, estando lo anterior autorizado por la Junta Directiva de la U.N.O.⁵

Luego de su tratamiento, el paciente será responsable de cumplir a cabalidad con sus citas y aplicación de los medicamentos indicados por el médico tratante (aplicándolo con la frecuencia establecida por este y por el tiempo que se indique en la receta), lo mismo que de la realización de los estudios de seguimiento (control con paquete de glaucoma al mes, y paquimetría al segundo mes de iniciado el tratamiento) de modo que el seguimiento y tratamiento sea el mejor aplicado. De presentarse mal control de la enfermedad, o alguna efecto indeseado o contraindicación descritas anteriormente, el personal médico de la clínica de glaucoma se hará cargo de su diagnóstico, indicación del tratamiento y seguimiento. El paciente podrá decidir dejar el estudio en cualquier momento sin por esto dejar de recibir los cuidados y evaluaciones que requiera su caso.⁶

En caso de emergencia podrá comunicarse directamente con el investigador. Dra. Maria Dinorah Calderón Jerez al teléfono 56070655, en cualquier momento sin importar la hora o fecha, o a la Unidad Nacional de Oftalmología con la Dra. Pilar Alonzo asesora del proyecto al 24405283.

Estoy enterado(a) que la información generada será confidencial, que el anonimato se mantendrá en todo momento utilizando para mi identificación un código específico y que los datos generados serán de suma importancia y utilizados de manera responsable y profesional. Tendrá acceso a ella el personal médico de la Unidad Nacional de Oftalmología, el comité de ética del Hospital Roosevelt y otras autoridades legales que en su momento lo requieran.

Sabiendo que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento y que si ello ocurriera no afectará en ningún aspecto la atención que en este centro se me brinda, doy mi consentimiento para participar en este proyecto, entendiendo las implicaciones médicas que este conlleva para mi persona, asumiendo por ende responsabilidad sobre las mismas y comprometiéndome a cumplir a cabalidad con mis citas y recomendaciones hechas por el médico tratante.

Habiendo leído el documento anterior y resuelto mis dudas, firmo el presente consentimiento informado, y recibo una copia del mismo debidamente firmado.

_____ Nombre del paciente No. De cédula.	_____ Firma o Huella digital del paciente	_____ Fecha
_____ Nombre del testigo No. De cédula.	_____ Firma y/o Huella digital del testigo	_____ Fecha

⁵“ **Variación del grosor corneal central utilizando travaprost versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en noviembre del 2006 y marzo del 2007.**”

Dra. María Dinorah Calderón Jerez

Página 4 de 5

⁶“ **Variación del grosor corneal central utilizando travaprost versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en noviembre del 2006 y marzo del 2007.**”

Dra. María Dinorah Calderón Jerez

Página 5 de 5

Nombre del médico que
Obtiene el consentimiento.

Firma del médico

Fecha

Guatemala, _____ de _____ del 200__