

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**TRABECULOPLASTÍA LÁSER VERSUS TIMOLOL EN PACIENTES CON GLAUCOMA
PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO REFRACTARIOS A MONOTERAPIA**

KAROLINE MARIE SCHIEBER LÓPEZ

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Oftalmología
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Oftalmología
Abril 2013



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Karoline Marie Schieber López

Carné Universitario No.: 100018127

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Oftalmología, el trabajo de tesis **"Trabeculoplastia láser versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto refractario a monoterapia"**.

Que fue asesorado: Dra. Pilar Alonzo MSc.

Y revisado por: Dr. Carlos Humberto Escobar Juárez MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para abril 2013.

Guatemala, 19 de marzo de 2013


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Oficio Número 1
Guatemala, 28 de enero de 2013

Doctora Rafaela Salazar de Barrios
Docente Responsable
Maestría de Oftalmología
Unidad Nacional de Oftalmología
Presente.

Estimada Doctora Salazar,

Por este medio le informo que he sido ASESOR del trabajo de Investigación titulado "Trabeculoplastía láser versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto refractarios a monoterapia" correspondiente a la estudiante Karoline Marie Schieber López de la Maestría en Oftalmología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dra. Pilar Alonzo
Jefa de Clínica de Glaucoma
Unidad Nacional de Oftalmología
ASESOR

Oficio Número 2

Guatemala, 31 de enero de 2013

Doctora Rafaela Salazar de Barrios
Docente Responsable
Maestría de Oftalmología
Unidad Nacional de Oftalmología
Presente.

Estimada Doctora Salazar,

Por este medio le informo que he sido REVISOR del trabajo de investigación titulado "Trabeculoplastía láser versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto refractarios a monoterapia" correspondiente a la estudiante Karoline Marie Schieber López de la Maestría en Oftalmología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,

A handwritten signature in black ink is written over a circular official stamp. The stamp contains the text "FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS USAC" and "Escuela de Estudios de Postgrado" around a central emblem.

Dr. Carlos Humberto Escobar Juárez
Profesor Titular XI
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
III. OBJETIVOS	28
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	29
V. RESULTADOS	34
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	39
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
VIII. ANEXOS	46

RESUMEN

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica degenerativa caracterizada por la pérdida de axones de las células ganglionares; clínicamente se manifiesta como pérdida de visión periférica y en casos avanzados ceguera total. Para 2020 se calculan 11.1 millones de personas ciegas por glaucoma en el mundo; el 12% de la ceguera mundial es causado por glaucoma. El glaucoma se clasifica en glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado de acuerdo a las características del ángulo iridocorneal por donde filtra el humor acuoso. La presión intraocular es el único factor de riesgo modificable para el tratamiento del glaucoma y su reducción es el objetivo principal de la terapia del glaucoma. El objetivo principal de este ensayo clínico era determinar la efectividad en la reducción de la presión intraocular por medio de trabeculoplastía láser comparado con timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con latanoprost que aún no habían alcanzado presión meta para mejorar la adherencia al tratamiento. Se aleatorizaron en dos grupos y se tomaron las presiones iniciales y una prueba de agua y al mes del tratamiento se repitió la prueba de agua para comparar fluctuaciones. De acuerdo a los resultados al mes de tratamiento el timolol fue más efectivo en reducir la presión intraocular que la trabeculoplastía láser en pacientes que utilizan latanoprost por lo que se recomienda que en pacientes que están utilizando análogo de prostaglandinas que no han alcanzado presión meta se les inicie un segundo medicamento en vez de terapia láser.

I. INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica y degenerativa donde el rim neuroretinal del nervio óptico se vuelve progresivamente más delgado por la pérdida de los axones de las células ganglionares de la retina, junto con la glía de soporte y su vasculatura. (1)

Los pacientes con glaucoma por lo general pierden la visión periférica y pueden perder toda la visión si no son tratados adecuadamente. (1)

Entre los factores de riesgo demográficos para el desarrollo de glaucoma se encuentran edad mayor de 70 años, historia familiar positiva para glaucoma y descendencia afroamericana. Entre los factores de riesgo médicos no oculares se encuentran enfermedad cardiovascular, hipertensión sistémica, diabetes mellitus, migrañas y vasoespasmo. Los factores de riesgo oculares son presión intraocular alta (más de 21 mmHg), un radio copa disco aumentado (mayor de 0.8), grosor corneal central menor de 536 micras, pobre puntuación en los campos visuales (desviación estándar menor o igual a 10 dB), hemorragias en astilla en el disco óptico, signos de pseudoexfoliación y miopía mayor de -3 dioptrías. (2)

La presión intraocular es el único factor de riesgo modificable y su disminución es el objetivo del tratamiento del glaucoma. Mientras más se reduce la presión intraocular en un paciente con glaucoma, menos progresa la enfermedad. (3)

Quigley y colaboradores reportaron que para el año 2010 habrían 2.79 millones de personas con glaucoma primario de ángulo abierto en Estados Unidos. Del año 2010 al 2020, los cambios más detectables de glaucoma a nivel mundial serán en India. Mientras la proporción de las personas mayores de 40 años aumente, el aumento del glaucoma será proporcional. (4)

Más de 8.4 millones de personas serán bilateralmente ciegas por glaucoma primario en el 2010, aumentando a 11.1 millones en el 2020. Las estimaciones previas mundiales de ceguera calculan que 12% de la ceguera mundial (4.4 millones de personas) es causado por glaucoma. (4)

La disminución de la presión intraocular ha sido la piedra angular en el tratamiento médico del glaucoma. A la mayoría de pacientes que se les diagnostica glaucoma se les inicia terapia tópica, y el proceso de selección del medicamento apropiado para un paciente en particular se basa en presiones meta a alcanzar de acuerdo al daño que presentan y si el paciente presenta alguna contraindicación para algún fármaco. (5)

La monoterapia ofrece una ventaja clara para el tratamiento del glaucoma. Estudios demuestran que es más probable que los pacientes no se adhieran a su tratamiento mientras el régimen terapéutico se vuelve más complejo y se añadan más medicamentos. La monoterapia también elimina el potencial efecto de “lavado” o pérdida de la eficacia que puede ocurrir si una segunda gota de tratamiento tópico es instilada antes de que el medicamento inicial sea absorbido. Después de su introducción alrededor de los setenta, los beta bloqueadores tópicos fueron el agente de elección inicial para la terapia de glaucoma. En años recientes, los análogos de prostaglandinas se han convertido en los agentes de primera línea para la mayoría de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. (6)

El presente trabajo es un ensayo clínico que tiene como objetivo principal determinar la efectividad en la reducción de la presión intraocular por medio de trabeculoplastía láser, comparado con medicamento tópico de timolol, en pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto que están siendo tratados con latanoprost y que aún no han alcanzado presión meta, con el fin de aumentar la adherencia al tratamiento por parte del paciente y disminuir la progresión del glaucoma. La hipótesis nula planteaba que la efectividad de la trabeculoplastía láser era similar al timolol para la reducción de la presión intraocular en pacientes refractarios a latanoprost; y la hipótesis alterna planteaba que la efectividad era mejor con trabeculoplastía láser comparado con timolol. En 1990, el ensayo sobre láser para glaucoma (GLT por sus siglas en inglés) confirmó una eficacia a largo plazo y la seguridad del empleo de la trabeculoplastía con argón láser comparado al tratamiento médico. (7) Al comparar ambos tratamientos, el timolol reducía la presión intraocular 7 mmHg y la trabeculoplastía 9 mmHg. La tendencia mundial actual es agregar un segundo medicamento (timolol) cuando el paciente no ha alcanzado presión meta utilizando análogos de prostaglandinas.

De acuerdo a los resultados obtenidos, al mes del tratamiento con trabeculoplastía láser la presión intraocular presentó niveles altos comparado con la presión intraocular inicial y la

presión meta y el timolol fue más efectivo en reducir la presión al mes de tratamiento que la trabeculoplastía láser en pacientes que están utilizando latanoprost; sin embargo se debe mencionar que la trabeculoplastía láser presenta un pico de hipertensión aproximadamente al mes del tratamiento de acuerdo al estudio avanzado sobre la intervención en glaucoma (AGIS por sus siglas en inglés) y que con el tiempo se reducía. AGIS también reportó que la Diabetes Mellitus aumentaba el riesgo de falla de la trabeculoplastía; sin embargo esta variable no fue tomada en cuenta en este estudio. (8)

La fluctuación de la presión intraocular al mes del tratamiento con trabeculoplastía láser no mostró variación comparado con las fluctuaciones antes del tratamiento láser y no se reportaron efectos adversos en ninguno de los pacientes.

El ensayo se realizó en pacientes que se estaban aplicando latanoprost (análogo de prostaglandinas) y se desconoce si el tratamiento previo con un análogo de prostaglandinas podría disminuir la eficacia de láser; la trabeculoplastía produce una disrupción dañina a la micro estructura de la malla trabecular, y un daño excesivo determina la falla en el tratamiento. Estudios histopatológicos revelan una destrucción de la malla uveoescleral seguida del láser con necrosis coagulativa de tejidos y células fragmentadas, formación de cráteres, fibras de colágena dañadas por el calor en los tejidos y formación de membranas en las áreas de aplicación del láser formadas por células endoteliales migratorias. Se sospecha que estas membranas que recubren la malla trabecular causan una reducción tardía en el flujo de salida del humor acuoso causando una falla en el tratamiento. Además se piensa que la disrupción de la malla trabecular y la acumulación de debris tisular en la región yuxtacanalicular son los causantes de la elevación aguda de la presión intraocular seguidos del tratamiento. (25) Si los análogos de prostaglandinas están contraindicados en pacientes con inflamación intraocular se podría asumir que causarían un incremento en la inflamación intraocular y en la formación de las membranas anteriormente descritas y que esto pudiera resultar en la falla del tratamiento, sin embargo esto debe ser estudiado.

II. ANTECEDENTES

1. Glaucoma primario de ángulo abierto

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica y degenerativa que puede distinguirse por otras formas de neuropatía óptica adquirida por la apariencia característica del nervio óptico. En glaucoma, el rim neuroretinal del nervio óptico se vuelve progresivamente más delgado, alargando de esta manera la copa nervio-disco. Este fenómeno es referido como la excavación del nervio óptico. Su causa es la pérdida de los axones de las células ganglionares de la retina, junto con la glía de soporte y su vasculatura. (1)

El rim neural que permanece retiene su color rosado natural. En otras neuropatías ópticas, el tejido del nervio óptico pierde su color rosado natural y no se desarrolla la excavación. Una excepción rara es la neuropatía óptica isquémica anterior por arteritis, en la cual puede existir un grado de excavación. Los pacientes con glaucoma por lo general pierden la visión periférica y pueden perder toda la visión si no son tratados adecuadamente. (1)

A pesar de que el glaucoma ocurre frecuentemente sin elevación de la presión intraocular, la enfermedad se clasifica de acuerdo a variaciones del segmento anterior que pueden elevar la presión intraocular. El segmento anterior del ojo tiene su propio sistema circulatorio, el cual nutre al cristalino y a la córnea, ya que ambos carecen de vasculatura. El humor acuoso, producido por el cuerpo ciliar, circula a través de la cámara anterior y drena en la malla trabecular, en el ángulo iridocorneal, que es un ángulo formado por el iris y la córnea. La presión intraocular elevada no resulta de una producción excesiva de humor acuoso, sino más bien por un flujo reducido. (1)

El Glaucoma se clasifica por la apariencia de su ángulo irido corneal. Existe el glaucoma de ángulo abierto, de ángulo cerrado y otras categorías que pueden dividirse en primarias y secundarias. El glaucoma primario de ángulo abierto puede ocurrir con presión intraocular elevada o normal. Si la presión es normal se le conoce como glaucoma de tensión normal. (1)

El glaucoma primario de ángulo abierto incluye a la enfermedad que se manifiesta en el adulto (después de los 40 años de edad) o la que se manifiesta en los jóvenes (entre los 3 y

40 años de edad). Ejemplos de glaucoma de ángulo abierto secundarios incluyen el síndrome asociado con exfoliación o dispersión de pigmento. (1)

El glaucoma de ángulo estrecho puede ser primario (por ejemplo un bloqueo pupilar) o secundario (por ejemplo causas inflamatorias o neovasculares). Otras formas de desarrollo de glaucoma incluyen el glaucoma primario congénito y el glaucoma asociado con síndromes (por ejemplo aniridia o el síndrome de Axenfeld-Rieger). El glaucoma primario de ángulo abierto es la forma predominante de glaucoma en los países de occidente. (1)

2. Epidemiología y factores de riesgo

El glaucoma primario de ángulo abierto es la segunda causa de ceguera en Estados Unidos, y es la causa principal de ceguera en los pacientes de raza negra. Existe evidencia que raza negra, edad avanzada, presión intraocular elevada, historia familiar, miopía y una presión diastólica de perfusión baja son factores de riesgo para su desarrollo. Entre los pacientes con presiones elevadas, una córnea central delgada es otro factor de riesgo principal para el desarrollo de la enfermedad. La evidencia para otros factores de riesgo como diabetes mellitus, presión sistólica elevada y migraña entre otras es menos consistente. (1)

Un estudio realizado por Omofolasade y colaboradores sobre la diversidad étnica potencial en la prevalencia del glaucoma primario de ángulo abierto en individuos de la misma "raza" reveló que la prevalencia era significativamente mayor en australianos blancos que en daneses, y fue significativamente menor entre las poblaciones negras de Sud África, Nigeria, Tanzania y los Estados Unidos que en Ghana, Santa Lucía o Barbados. La prevalencia fue notablemente menor en afro caribeños que vivían en Londres que los que vivían en Santa Lucía o Barbados. Estas diferencias explican un origen social, de comportamiento y de factores ambientales del glaucoma, ya que no todos los descendientes de raza negra tienen una alta prevalencia del desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto. Existen diferencias tales como el estado socioeconómico, nutricional, hábitos dietéticos, estilo de vida, ambiente de vivienda y condiciones médicas como hipertensión, diabetes, obesidad y acceso a los servicios de salud entre los diferentes grupos étnicos, por lo que los autores sugieren realizar una identificación de las factores genéticos así como de los ambientales para explicar la etiología de la prevalencia del glaucoma para su diagnóstico efectivo, tratamiento y eliminación de las disparidades en salud. (9)

De acuerdo a un estudio realizado por Quigley y colaboradores, en el cual se realizó una revisión de datos publicados utilizando modelos de prevalencia, para el año 2010 habrían 2.79 millones de personas con glaucoma primario de ángulo abierto en Estados Unidos. Asimismo, se predijo que para el año 2001 9.4 millones de chinos padecerían de glaucoma. El estudio modelo predijo que para el año 2010, 9.4 millones de chinos tendrían glaucoma primario de ángulo abierto. Las mujeres son más afectadas por el glaucoma debido a que poseen una mayor longevidad. Debido a que las mujeres tienen una estimación del doble que los hombres a padecer de ceguera, debe prestarse más atención en la salud ocular de las mujeres. (4)

Del año 2010 al 2020, los cambios más detectables de glaucoma a nivel mundial serán en India. Mientras la proporción de las personas mayores de 40 años aumente, el aumento del glaucoma será proporcional. (4)

Más de 8.4 millones de personas serán bilateralmente ciegas por glaucoma primario en el 2010, aumentando a 11.1 millones en el 2020. Las estimaciones previas mundiales de ceguera calculaban que 12% de la ceguera mundial (4.4 millones de personas) era causado por glaucoma. (4)

Fang y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva de 1189 historias médicas de pacientes con glaucoma para determinar la prevalencia de los factores de riesgo para glaucoma. Estos los dividieron entre factores de riesgo demográficos, factores de riesgo médicos no oculares y factores de riesgo oculares. (2)

Entre los factores de riesgo demográficos reportaron una edad mayor de 70 años, una historia familiar positiva para glaucoma y descendencia afroamericana. Entre los factores de riesgo médicos no oculares se encuentran enfermedad cardiovascular, hipertensión sistémica, diabetes mellitus, migrañas y vasoespasmo. Los factores de riesgo oculares son una presión intraocular alta (más de 21 mmHg), un radio copa disco aumentado (mayor de 0.8), bajo grosor corneal central (menor de 536 micras), una pobre puntuación en los campos visuales (desviación estándar menor o igual a 10 dB), hemorragia del disco óptico, signos de pseudoexfoliación y miopía mayor de -3 dioptrías. (2)

Tsai reporta que existe evidencia de que un flujo vascular ocular alterado juega un papel importante en la patogénesis de la neuropatía óptica glaucomatosa. Se piensa que la principal causa de reducción del flujo vascular ocular es la disregulación vascular que lleva tanto a una presión de perfusión baja como a una autoregulación insuficiente. Las consecuencias potenciales de este mecanismo autoregulador alterado incluyen isquemia del nervio óptico y de la retina y daño por reperfusión. Es por esto que la presencia de migraña, lo cual está asociado con alteraciones del flujo sanguíneo y vasoespasmos periféricos, es un riesgo significativo de progresión en las anomalías del campo visual. (10)

Desde hace décadas se ha sabido que la presión intraocular varía en un período de 24 horas, pero hasta recientemente se ha tomado en cuenta que otros factores que también afectan al ojo siguen un patrón circadiano, entre estas se encuentran la presión arterial sistémica, la presión ocular de perfusión y el flujo sanguíneo ocular. Estudios recientes reportan que la presión ocular de perfusión media es el factor de riesgo más consistente de severidad para el glaucoma en ojos con glaucoma de tensión normal. (10)

El sistema cardiovascular juega un papel importante en el glaucoma por varias razones, incluyendo la presencia de factores de riesgo vasculares, una respuesta anormal autoregulatoria a cambios de presión de perfusión y la influencia en la circulación ocular en la oxigenación y el estrés oxidativo mitocondrial. En el ensayo del glaucoma temprano (EMGT) se aleatorizó a los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto ya sea a trabeculoplastia con betaxolol o a no instituir tratamiento médico. Éstos fueron examinados cada 3 meses por un período de 11 años, y se demostró que los factores de riesgo cardiovasculares tenían influencias marcadas en la progresión a largo plazo de la enfermedad. (10)

Se conoce que la disregulación vascular contribuye al estrés oxidativo celular a un nivel mitocondrial y que puede aumentar la susceptibilidad a la presión intraocular en los pacientes con glaucoma. Un estudio reciente de laboratorio demostró que el estrés oxidativo es un evento temprano en la presión hidrostática/ daño de células ganglionares inducido por la presión intraocular, y esto puede contribuir a la neuropatía óptica glaucomatosa. Es por esto que se debe mejorar el flujo sanguíneo ocular modificando factores de riesgo cardiovasculares para prevenir la progresión del glaucoma (10).

Los estilos de vida sanos que están asociados a una disminución en la presión intraocular incluyen el ejercicio aeróbico y el consumo de alcohol. En un grupo de voluntarios sanos que no fumaban, el ejercicio aeróbico aumentó la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, la presión ocular de perfusión y disminuyó la presión intraocular, la presión diastólica y no causó cambios en la amplitud del pulso ocular. El consumo de vino rojo el cual contiene resveratrol, un antioxidante polifenólico natural que también se encuentra en las uvas, tiene un efecto cardioprotector en humanos lo cual disminuye el estrés oxidativo a un nivel mitocondrial. (10)

3. Presentación clínica

La característica principal del glaucoma primario de ángulo abierto es un ángulo iridocorneal abierto y la excavación del nervio óptico, con pérdida del campo visual correspondiente. Una presión intraocular elevada no es parte de la definición clínica ya que el glaucoma primario de ángulo abierto puede ocurrir incluso cuando la presión es normal (típicamente entre 10 y 21 mmHg). A pesar de esto, la presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante y también se le considera como un factor causal de glaucoma. Actualmente la presión intraocular es el único factor modificable para el tratamiento de la enfermedad. Varios ensayos clínicos han demostrado que la reducción de la presión intraocular frena el apareamiento y la progresión del glaucoma (1). Es por esto que actualmente todos los tratamientos para el glaucoma se basan en la reducción de la presión intraocular, ya sea por medios médicos o quirúrgicos. (1)

El daño o muerte de las células de la malla trabecular se ha implicado en la patogénesis del glaucoma primario de ángulo abierto. Las células endoteliales de la malla trabecular mantienen su estructura y facilitan el flujo del humor acuoso del ojo remodelando su tejido poroso y previniendo que restos celulares ocluyan la vía de salida. Una reducción en la celularidad y alteraciones en la arquitectura de la malla trabecular se han observado en glaucoma, y estos cambios pueden aumentar la resistencia al flujo del humor acuoso, elevando así la presión intraocular y eventualmente dañando al nervio óptico. La miocilina, producida en varios tejidos, incluido el cuerpo ciliar y la malla trabecular, muta y se acumula en el espacio intracelular teniendo un efecto potencialmente tóxico para las células de la malla trabecular, iniciando una cascada de eventos que empiezan con la pérdida de función

de dichas células, lo cual daña la vía de flujo de salida del humor acuoso y resulta en presiones intraoculares elevadas. (1)

4. El daño al nervio óptico

Se cree que una presión intraocular elevada, independientemente de su causa, desencadena eventos celulares comunes. La cabeza del nervio óptico consiste en axones proyectados desde las células ganglionares de la retina, los cuales salen del ojo a través de la lámina cribosa, una estructura colagenosa con aperturas. La lámina cribosa separa los axones ganglionares preliminares no mielinizados de los axones postlaminares mielinizados. La cabeza del nervio óptico también contiene vasculatura retinal (la arteria y vena central de la retina) y elementos gliales como microglia, astrocitos y oligodendrocitos (éstos últimos presentes únicamente en la región postlaminar, importantes para la mielinización). (1)

5. Estrés celular

Una presión intraocular elevada posee un efecto directo en las células ganglionares de la retina. El transporte axonal disminuye en la presencia de una presión elevada. El flujo axoplásmico retrógrado reducido puede causar estrés en las células ganglionares y causar su muerte por privación de los factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro. Si la perfusión sanguínea al nervio óptico es persistentemente reducida, la hipoxia tisular puede inducir a la formación y acumulación de especies reactivas de oxígeno, y su acumulación causa estrés celular y disfunción. En el glaucoma, las proteínas y lípidos con modificación oxidativa se acumulan en la retina y en la cabeza del nervio óptico y el tratamiento con antioxidantes puede ser de beneficio en modelos animales.(1)

Las células gliales de la cabeza del nervio óptico (microglia y astrocitos) se convierten en activos en respuesta a la presión intraocular elevada en el glaucoma. Los astrocitos activados sintetizan moléculas que llevan a la degradación y remodelamiento de la matriz extracelular, y estos cambios pueden tener efectos biomecánicos en la cabeza del nervio óptico que a cambio aumenten el estrés en las células ganglionares. En un modelo de ratón con glaucoma, las células gliales activadas liberan factor de necrosis tumoral alfa, una citoquina proinflamatoria. La depleción del gen del factor de necrosis tumoral o de su receptor, aumentó la sobrevivencia de las células ganglionares. Estos resultados sugieren

que dicho factor puede ser un mediador del daño de los axones de las células ganglionares cuando la presión intraocular está elevada. La evidencia sugiere que la activación glial y el factor de necrosis tumoral alfa son mediadores importantes en el daño a los axones de las células ganglionares. (1)

6. Cambios estructurales

La excavación del nervio óptico resulta de una pérdida del tejido prelaminar y deformación posterior de la lámina cribosa. Uno de los primeros cambios en la estructura del nervio óptico en el glaucoma es el engrosamiento, en vez del adelgazamiento, del tejido prelaminar. Este cambio está acompañado de proliferación glial. Subsecuentemente, la lámina cribosa se dobla hacia atrás. Estos cambios en la lámina cribosa, acompañados de la pérdida eventual de tejido prelaminar, hacen que la excavación sea grande y profunda. Las consecuencias biomecánicas de estos cambios son una limitación de los axones de las células ganglionares, lo cual compromete aún más su función. Estos hallazgos morfológicos están acompañados de cambios en la composición de la matriz extracelular de la cabeza del nervio óptico, incluyendo la síntesis de colágeno tipo IV, proteoglicanos, adhesión molecular y metaloproteinasas y una pérdida de los complejos de unión-comunicación que acompaña a la activación de astrocitos. (1)

7. Daño a los axones de las células ganglionares

Observaciones clínicas indican que la cabeza del nervio óptico, más específicamente la lámina cribosa, es el sitio inicial de daño glaucomatoso. El daño de los axones precede a la muerte celular. Las células ganglionares sobreviven por 1 o 2 meses después de la degeneración axonal. Estos hallazgos sugieren que los mecanismos mediados por células involucran una síntesis excesiva de material extracelular, o elevación de los niveles intra axonales de calcio, resultado en una sobreexpresión de la efrina B-2 (un receptor de la tirosina cinasa en las células del glioma).

8. Pérdida de las células ganglionares

El daño axonal y el estrés crónico resultan en la muerte de las células ganglionares. La mayoría, sino es que toda, de la pérdida de células ganglionares en la retina glaucomatosa

ocurren por apoptosis. Asociado a adelgazamiento y un doblez aumentado de la lámina cribosa, se observa una pérdida apoptótica de las células ganglionares que resulta en una excavación grande y profunda, como se observa en los casos avanzados de glaucoma. (1)

La muerte celular ganglionar no se acompaña de infiltración prominente mononuclear, a pesar de que existe cierta evidencia indirecta de un proceso inflamatorio, como es indicado por la presencia de anticuerpos de los antígenos retinales en pacientes con glaucoma. En vez de esto, las células gliales fagocitan debris celular e inician una respuesta cicatrizal después de la muerte ganglionar celular. La inflamación glial se observa frecuentemente en desórdenes degenerativos del sistema nervioso central y es referido como neuroinflamación, un proceso distintivo de la respuesta adaptativa inmune y más parecido a la reacción innata del sistema inmune. (1)

En el glaucoma, la expresión glial del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y la síntesis de componentes de la cascada de complemento ocurren mientras la muerte celular ganglionar continúa, y estos procesos pueden contribuir a mayor degeneración de las células ganglionares.

9. Fluctuaciones en la presión intraocular

La presión intraocular (PIO) es un factor de riesgo reconocible para el desarrollo de glaucoma. A mayor presión en un individuo de cualquier población, mayor la probabilidad de que el individuo posea glaucoma primario de ángulo abierto. La PIO, ya sea sola o como un componente de la presión de perfusión ocular, es también el único factor de riesgo modificable para el tratamiento de glaucoma. Mientras más se reduce la PIO en un paciente con glaucoma, menos progresa la enfermedad. (3)

A pesar de todo lo que se sabe de la presión intraocular y su relación con el daño al nervio óptico, existe aún preguntas respecto a su relación. Algunas de estas limitaciones al entendimiento se deben a la pobre habilidad de medir la PIO en un mismo punto y continuamente. (3). Por ejemplo, el tonómetro de aplanación de Goldmann, el método estándar para medir la PIO en la práctica clínica, está influenciado por factores como el grosor corneal central y la elasticidad de la córnea. Estos factores no pueden ser corregidos por ningún algoritmo validado. Se sabe que la PIO fluctúa durante el día y la noche, pero no es posible documentar continuamente este fenómeno (3).

Hace una generación, cuando se hablaba de bajar la PIO, el parámetro al cual se referían era la PIO media diurna, el promedio de varias lecturas durante el día. A pesar de que la presión nocturna era considerada importante para algunos, la mayoría asumía que la PIO era más baja durante el período nocturno, que por esto, controlar la PIO durante las horas despiertas era suficiente para el control del glaucoma. La presión media diurna se mantiene hoy en día como la medida estándar para evaluar la eficacia de la terapia del glaucoma en varias regiones del mundo (3).

En años recientes, Liu y colaboradores han demostrado que la PIO está significativamente influenciada por la posición del cuerpo, con lecturas más altas en la posición supina que en la posición vertical. Como la mayoría de individuos duerme en posición supina y se encuentran de pie durante el día, la PIO es más alta en promedio durante la noche tanto en individuos con o sin glaucoma. (3)

El interés en la PIO nocturna a ocurrido al mismo tiempo en que se ha levantado la posibilidad de que no es la presión media lo importante, sino mantener una PIO por debajo de un nivel arbitrario para evitar la progresión del glaucoma. (3)

Una tercera teoría ha emergido de acuerdo a esta relación; una reconoce la importancia de la fluctuación de la PIO como el factor de riesgo relacionado con la presión para la progresión del glaucoma. Uno de los problemas con el concepto de fluctuación es su misma definición. Algunos definen la fluctuación como la variación de la PIO durante el período diurno, otros incluyen un período nocturno y reconocen la importancia de buscar las fluctuaciones durante 24 horas, lo cual es un parámetro importante de la progresión del glaucoma, con el conocimiento de que sin un parámetro de medidas de PIO continuas, esto es imposible de realizar. (3)

Como todos los parámetros biológicos, la presión intraocular fluctúa en un período de 24 horas, pero la extensión de las fluctuaciones y su importancia en los pacientes con glaucoma aún es debatido. A través de un número de estudios se ha demostrado que los ojos con hipertensión ocular tienen un mayor grosor central corneal medio, los ojos con glaucoma de tensión normal presentan un menor grosor central medio, y los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto presentan un grosor central corneal normal. Es por esto que la

paquimetría es importante para clasificar correctamente y diagnosticar estas condiciones. (11)

Fogagnolo y colaboradores midieron la variación circadiana en el grosor central corneal y la presión intraocular en 30 pacientes con glaucoma. De acuerdo a sus resultados encontraron muy pequeñas variaciones circadianas de la presión intraocular en las posiciones acostada y sentada (0.9 mmHg y 0.3 mmHg respectivamente), aunque reportan que es necesario considerar la posibilidad de estabilización inducida por el tratamiento en estos pacientes. (11) El alto rango en los valores de grosor corneal (443-647 micras) en la muestra homogénea de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que se encontraban bajo el mismo régimen terapéutico confirma la importancia de un abordaje individual en la estimación de una presión intraocular “verdadera” y en la detección de posibles factores de riesgo para la progresión de la enfermedad. (11) La variación en 24 horas del grosor corneal central fue pequeña, de las 4 de la mañana a las 4 de la tarde, la variación fue de 9 micras, lo cual refleja los cambios en el metabolismo corneal que ocurren durante la noche, donde se aumenta el lactato y el edema corneal. Además existen algunos factores que pueden aumentar la variabilidad del grosor corneal como el embarazo, menstruación y el uso de anticonceptivos orales. De acuerdo al estudio, la mejor hora para medir el grosor corneal central es de las 10 de la mañana a las 12 del mediodía. (11) Existe una adecuada correlación entre la presión intraocular media y el grosor corneal central medio, lo cual confirma que un aumento en el grosor corneal está asociado a un aumento en la presión intraocular. (11)

Los test de estrés se han utilizado en la medicina general para identificar factores de riesgo para diferentes tipos de enfermedades. El test de toma de agua se ha utilizado como test de estrés para evaluar la capacidad del ojo a manejar una elevación de presión intraocular transitoria. Estudios recientes han demostrado una relación entre la prueba de agua y la severidad y progresión del glaucoma. Se ha propuesto que existe una correlación significativa entre los picos de presión intraocular detectados durante la prueba de agua y la curva de tensión diurna de 24 horas. (12)

Brubaker sugiere que la prueba de agua es una prueba clínica para determinar el estado de la salida del flujo. Estudios previos también han sugerido la importancia de la prueba de agua como factor de riesgo para el desarrollo de los defectos de campos visuales glaucomatosos.

Basados en un estudio prospectivo (el estudio colaborativo de Glaucoma), Armaly y colaboradores reportaron en los ochentas que el cambio de presión después de la prueba de agua es uno de 5 factores de riesgo potenciales significativamente relacionados con el desarrollo de los defectos de campo visual glaucomatoso en pacientes con hipertensión ocular. Yoshikawa y colaboradores demostraron que la prueba de agua era el predictor clínico más relevante para la progresión en los campos visuales en los ojos con glaucoma de tensión normal. Susanna y colaboradores demostraron que los ojos con niveles similares de presión intraocular bajo condiciones estables pueden responder diferente a perturbaciones en la presión en términos de alza en la presión y velocidad de recuperación. En los ojos más afectados, la presión aumenta mucho más y en un período de tiempo más prolongado que en los ojos menos afectados. (12)

Los mecanismos involucrados en la prueba de agua no son totalmente explicados. Después de que se consume agua o cualquier fluido hipotónico, el agua se absorbe hacia la sangre y los tejidos (incluido el ojo). Esto está asociado a un aumento consecuente de la presión intraocular. La habilidad del ojo para recuperarse de esta elevación transitoria de la presión intraocular depende de la facilidad de salida del flujo. El flujo de llenado rápido del humor acuoso y una facilidad alterada del flujo de salida en un ojo glaucomatoso puede llevar a una elevación de la presión intraocular parcial. Bruccleri y colaboradores sugirieron que los factores que afectan la salida de flujo del humor acuoso pueden explicarse por el efecto de la prueba de agua. (12)

La curva de tensión diurna modificada se ha vuelto en una práctica común y consiste en 4 a 5 medidas de la presión intraocular tomadas durante horarios de oficina (de las 8 a 5 pm). Sin embargo, este test puede no identificar hasta 70% de los picos de la presión intraocular debidos a variabilidad y al hecho que la mayoría de picos en la presión intraocular ocurren en la mañana durante la posición supina. (12)

Susana y colaboradores realizaron un estudio sobre la relación entre los picos de presión intraocular y la progresión de campos visuales en glaucoma, en el cual se incluyeron a 76 pacientes. La prueba de agua fue realizada luego de obtener una toma basal de presión intraocular, los pacientes debían de tomar un litro de agua en 5 minutos, luego la presión intraocular fue medida tres veces a un intervalo de 15 minutos. Los resultados revelaron una diferencia significativa en la prueba de agua entre los ojos con progresión de glaucoma

comparado con los ojos que se mantuvieron estables. Observaron una diferencia de casi 2 mmHg en los picos de presión intraocular durante la prueba de agua en los ojos que progresaron y los que no progresaron. El resultado individual de la prueba de agua puede proveer información importante para evaluar la eficacia del tratamiento utilizado para un paciente específico media vez el clínico ha establecido la presión meta, ya que por ejemplo las prostaglandinas mejoran la salida del flujo del ojo y se espera que en pacientes que están bajo este tratamiento muestren una variación menor de la presión intraocular en la prueba de agua. Además, la prueba de agua se realiza a un costo muy bajo y se ha propuesto como un método alternativo para la monitorización de la presión intraocular. (2)

10. Terapia médica del glaucoma

La disminución de la presión intraocular ha sido la piedra angular en el tratamiento médico del glaucoma. A la mayoría de pacientes que se les diagnostica glaucoma se les inicia terapia tópica, y el proceso de selección del medicamento apropiado para un paciente en particular es complejo, y el médico debe considerar varios factores antes de decidir el régimen terapéutico. (14)

La hipertensión ocular es una condición más común que el glaucoma y se encuentra con mayor frecuencia por los médicos. Los pacientes que presentan una presión intraocular elevada sin evidencia de neuropatía óptica son considerados en riesgo para el desarrollo de glaucoma. El estudio para el tratamiento de la hipertensión ocular (OHTS) reveló que una baja en la presión intraocular de más de 20% por la terapia médica podía reducir el riesgo relativo de progresión a glaucoma en aproximadamente 50% de los sujetos con hipertensión ocular. El Estudio de glaucoma temprano (EMGT) mostró que luego de 6 años la terapia médica y el tratamiento con láser reducían significativamente el riesgo de progresión en pacientes con glaucoma. Finalmente el estudio de colaboración del glaucoma de tensión normal (CNTGS por sus siglas en inglés) demostró que la reducción de la presión intraocular en un 30% por terapia médica, láser o quirúrgica reducía significativamente el riesgo de progresión en pacientes con glaucoma de tensiones normales. (15)

La Academia americana de oftalmología recomienda una reducción de 20-30% de la presión intraocular basal en aquellos pacientes con enfermedad leve y más del 40% en pacientes

con una enfermedad más avanzada. Las presiones meta deben ser dinámicas y deben ajustarse con el tiempo si la condición del paciente cambia. (15)

El tratamiento médico del glaucoma usualmente empieza por la selección de un agente tópico para la reducción de la presión intraocular. El agente escogido debe proveer una eficacia de reducción de la presión comprobada con un potencial mínimo de efectos adversos sistémicos y locales. Actualmente existen 5 categorías de drogas utilizadas para el tratamiento del glaucoma. El mecanismo de acción debe de ser considerado cuando se selecciona un medicamento. Estos pueden disminuir la presión intraocular ya sea por disminución de la producción del humor acuoso y/o por un aumento del flujo de salida del humor acuoso. Un agente adicional con un mecanismo complementario de acción al tratamiento de primera línea puede proveer una reducción mayor y más consistente de la presión intraocular. (15)

Los efectos de las prostaglandinas en el ojo humano fueron reportadas por primera vez en 1985. Los análogos de prostaglandinas utilizados para la reducción de la presión intraocular incluyen latanoprost, travoprost, bimatoprost y unoprostone. El latanoprost fue la primera droga de esta clase en ser aprobada por la administración de comida y drogas en Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) en 1996. Actualmente los análogos de las prostaglandinas son las drogas más potentes en disminuir la presión intraocular en el mercado y son utilizadas como tratamiento de primera línea para el glaucoma primario de ángulo abierto en los Estados Unidos. (5) El mecanismo de acción de los análogos de las prostaglandinas es por medio del aumento del flujo uveoescleral. El latanoprost es una prodroga derivada de la prostaglandina F2 alfa. Aumenta los espacios entre las fibras musculares causando relajación del músculo ciliar. También tiene un efecto directo en el receptor FP, lo cual produce una modificación estructural de la matriz extracelular del músculo ciliar, aumentando así la permeabilidad lo cual disminuye la presión intraocular. El latanoprost a una concentración de 0.005% se administra una vez al día, con un pico de respuesta a las 12 horas después de administrada la dosis. Un estudio demostró que es más efectivo cuando se administra por la noche. (5)

Entre los efectos adversos se encuentran sensación de ardor, quemazón e hiperemia. Además está reportada la hiperpigmentación del iris sobre todo en iris avellanados debido al aumento del contenido de melanina en los melanocitos estromales del iris. Es importante

discutir este efecto con el paciente, ya que el cambio es irreversible. (19) También se ha encontrado un crecimiento aumentado de las pestañas e hiperpigmentación de la piel alrededor del ojo en los pacientes que utilizan análogos de prostaglandinas. En los ojos predispuestos se ha observado iritis y edema macular cistoide. (5)

No se han reportado efectos sistémicos adversos, talvez debido a la pequeña cantidad que entra a la circulación sistémica y por su vida media corta. Un síndrome de características gripales se ha reportando en algunos pacientes, así como asma, mialgias y cefaleas ocasionales.(5)

No existen contraindicaciones absolutas para el uso de análogos de prostaglandinas, pero deben de evitarse en pacientes con historia de uveítis recurrente, edema macular cistoideo y cirugía intraocular reciente. (19) En general, las prostaglandinas son más efectivas que los beta bloqueadores (timolol) en la reducción de la presión intraocular. En un estudio, el latanoprost redujo la presión intraocular en un 27 a 35% comparado con el timolol que la redujo en un 20 a 27%. La adición del latanoprost a pacientes que ya utilizaban timolol puede disminuir la presión intraocular de un 13 a 28% adicional. (5)

Los Beta bloqueadores son un grupo de drogas que se introdujeron en 1978 y fueron considerados por más de dos décadas como la terapia de primera línea en el manejo del glaucoma. Incluso hoy en día, la eficacia de todos los agentes que reducen la presión intraocular se evalúan por su comparación con el timolol. Además de éste otros B-Bloqueadores incluyen betaxolol, levobunolol, metipranolol y carteolol. (5) Los betas bloqueadores disminuyen la presión intraocular reduciendo la producción del humor acuoso en un 30 a 50%. Se unen a los receptores beta adrenérgicos y bloquean la transmisión simpática, aunque la mayoría no son selectivos. Existen dos subtipos de beta receptores. Los receptores Beta 1 se encuentran presentes en el corazón y su estimulación lleva a un aumento de la frecuencia cardíaca y a la fuerza de contractibilidad del miocardio. Los receptores Beta 2 se encuentran en las vías aéreas, vasos sanguíneos y útero; la estimulación de estas vías causa dilatación de las vías aéreas y vasos sanguíneos. (5)

La mayoría de beta bloqueadores son prescritos dos veces al día. El Timoptic XE (de larga acción al 0.25-0.5%) y el levobunolol (0.25%) son eficientes cuando se utilizan una vez al día. Se recomienda que estos sean utilizados por las mañanas para prevenir una caída

nocturna de la presión intraocular, lo cual se ha demostrado que es un factor de riesgo en el daño al nervio óptico en glaucoma. (5) Entre los efectos adversos oculares reportados en los pacientes que están siendo tratados con beta bloqueadores se incluye sensación de quemazón, ardor, fotofobia, visión borrosa, ojo seco, anestesia corneal y conjuntivitis alérgica. Algunos de los efectos adversos se encuentran relacionados a los preservativos. Aparte de Timoptic XE, el cual contiene bromida de benzododecinium como preservativo, todos los demás beta bloqueadores contienen cloruro de benzalconio.

La absorción sistémica de los beta bloqueadores puede causar efectos adversos cardíacos, pulmonares, psiquiátricos y metabólicos. Debido a su efecto reductor de la frecuencia cardíaca pueden precipitar un bloqueo cardíaco e insuficiencia cardíaca en algunos individuos. Están contraindicados en pacientes asmáticos ya que pueden precipitar un estatus asmático, hiperreactividad bronquial y enfisema. La respuesta sintomática de la hipoglicemia, la cual es mediada por receptores Beta, puede estar retrasada por los beta bloqueadores. El timolol puede elevar los triglicéridos sanguíneos y disminuir las lipoproteínas de alta densidad, pero se ha encontrado que este efecto no es de significancia clínica. (5) No deben de utilizarse los beta bloqueadores en insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, bloqueo cardíaco o en pacientes diabéticos propensos a hipoglicemia. Los betabloqueadores no selectivos deben de evitarse en pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En pacientes con impotencia, miastenia gravis y depresión deben de utilizarse con precaución. (5).

En la mayoría de pacientes, los beta bloqueadores reducen la presión intraocular en un 20 a 40%. La eficacia puede disminuir con el tiempo. El efecto disminuido a un plazo corto es conocido como “escape a corto plazo” y se cree que es debido a una regulación de los receptores beta. Un “cambio a largo plazo” es una pérdida de la efectividad a largo plazo. Se cree que probablemente se deba a alteraciones en los receptores. (5)

La monoterapia ofrece una ventaja clara para el tratamiento del glaucoma. Estudios demuestran que es más probable que los pacientes no se adhieran a su tratamiento mientras el régimen terapéutico se vuelve más complejo. La monoterapia también elimina el potencial efecto de “lavado” o pérdida de la eficacia que puede ocurrir si una segunda gota de tratamiento tópico es instilada antes de que el medicamento inicial sea absorbido. Después de su introducción alrededor de los setenta, los beta bloqueadores tópicos fueron el agente

de elección inicial para la terapia de glaucoma. En años recientes, los análogos de prostaglandinas se han convertido en los agentes de primera línea para la mayoría de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. (6)

Como clase, los análogos de prostaglandinas ofrecen ventajas numerosas como agentes de primera línea. Ofrecen una disminución de la presión intraocular robusta, un control excelente de la presión intraocular en 24 horas, no muestra taquifilaxia como se observa en algunos pacientes que utilizan beta bloqueadores y la administración de una vez al día permite una mayor adherencia al tratamiento. (6)

A pesar de las numerosas ventajas ofrecidas por los análogos de prostaglandinas como agentes de primera línea, la terapia adyuvante es requerida para un control adecuado de la presión intraocular en muchos pacientes con glaucoma. (16) En el OHTS casi la mitad de los pacientes requirieron dos o más medicamentos para llegar a la meta de reducción de 20% de la presión intraocular meta. En el CIGTS, un estudio prospectivo, multicéntrico en el que se comparó la terapia médica con la cirugía como intervención inicial en pacientes con glaucoma recién diagnosticado se requirió una reducción más agresiva de la presión intraocular de aproximadamente 35% de la basal en los pacientes que se encontraban en el grupo de terapia médica. Casi 75% de estos pacientes requirió 2 o más medicamentos para alcanzar la meta de presión intraocular. (16) Un estudio reciente demostró que los pacientes tratados con análogos de prostaglandinas requerirán terapia adyuvante al año en un 30%. (6)

Cuando se selecciona una agente adicional para los pacientes con monoterapia de análogos de prostaglandinas, deben de considerarse por lo menos 4 criterios: seguridad y tolerabilidad, eficacia, mecanismo de acción y conveniencia. Para que sean considerados como eficaces, la mayoría de los oftalmólogos espera una disminución adicional de la presión intraocular mayor o igual al 15% cuando se agrega un medicamento a la terapia de primera línea. Debido a que los análogos de prostaglandinas trabajan aumentando el flujo del humor acuoso, es lógico pensar que se requiere de un agente de segunda línea que disminuya la producción del humor acuoso como terapia adicional. Finalmente, para ayudar a la adherencia del paciente al tratamiento, deben de utilizarse agentes que no requieran más de la aplicación de 1 a 2 veces al día. En la práctica clínica moderna, la selección de terapia adyuvante en pacientes con monoterapia de análogos de prostaglandinas involucra el

escoger entre 3 clases de medicamentos: beta bloqueadores, agonistas alfa adrenérgicos e inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos. (6)

Rulo y colaboradores encontraron que la adición de timolol al 0.5% dos veces al día a nueve pacientes que estaban siendo tratados con latanoprost 0.005% resultó en una reducción adicional de la presión intraocular de 2.6 +/- 2.2 mmHg ó 14%. Stewart y colaboradores encontraron una reducción de la presión intraocular entre 14 y 21% en 30 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular después de 6 semanas de tratamiento con timolol tópico al 0.5%. (6)

Sin embargo, reportes recientes han revelado resultados menos impresionantes. En un ensayo aleatorizado de 6 meses que involucró a 148 pacientes con glaucoma, Bucci encontró que el latanoprost 0.005% y timolol 0.5% usados en combinación reducía la presión intraocular media diurna menos de 1 mmHg más que el latanoprost utilizado como monoterapia (6.1 +/- 0.3 mmHg versus 5.5 +/- 0.3 mmHg). Higginbotham y colaboradores compararon la combinación fija de latanoprost 0.005%/timolol 0.5% en 418 pacientes con glaucoma e hipertensión ocular. Después de 6 meses de terapia, la combinación fija resultó en una disminución diurna media de la presión intraocular de tan solo 0.9 mmHg más bajo que el latanoprost en monoterapia (19.9 +/- 3.4 mmHg versus 20.8 +/- 4.6 mmHg). Actualmente no existe ninguna combinación fija de análogos de prostaglandinas/ beta bloqueadores que estén formalmente aprobados por la FDA de Estados Unidos. (6)

Walters y colaboradores asignaron aleatoriamente a 26 pacientes con monoterapia de latanoprost para que recibieran ya fuera brimonidina 0.2% o timolol 0.5% en un estudio prospectivo, multi céntrico y aleatorizado. Luego de 4 semanas, la presión intraocular media se había reducido en 4.5 mmHg (22% de la basal) en el grupo de la brimonidina comparado con 3.4 mmHg (18% de la basal) en el grupo con timolol. (6)

Lui y colaboradores demostraron en un estudio reciente sobre el efecto diurno y nocturno del timolol en la presión intraocular en los pacientes con monoterapia de latanoprost que la adición de timolol no presentaba una eficacia nocturna en la reducción de la presión intraocular. (16)

Tingey y colaboradores en su estudio sobre el control de la presión intraocular y la persistencia al tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular reportaron que el concepto de persistencia al tratamiento representa la mejor aproximación de efectividad verdadera, ya que refleja el uso en la vida real de un medicamento y captura el cambio (por ejemplo la falla) en la terapia, cualesquiera su razón. La causa más obvia de falla en el tratamiento es la introducción de una nueva terapia. Es por esto que la persistencia a la terapia puede utilizarse como una aproximación razonable de la efectividad del tratamiento ya que se asume que la falla terapéutica debe llevar a una modificación de la misma. Este estudio fue el primero en demostrar que en Canadá, en un ambiente natural, la combinación de latanoprost + un beta bloqueador era la terapia más efectiva para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular. (17)

Para alcanzar una reducción adecuada de la presión intraocular, los oftalmólogos tradicionalmente han añadido medicamentos en un manejo de pasos para el régimen antiglaucoma de los pacientes. A pesar de que los estudios revelan que esto puede ser efectivo para controlar la presión intraocular, la terapia adicional tiene sus limitaciones, especialmente en la adición de un tercer o cuarto agente. (17)

Neelakantan y colaboradores revisaron resultados añadiendo un tercer y hasta cuarto agente a un régimen de 2 o 3 medicamentos respectivamente. Después de 1 año, la probabilidad acumulada de alcanzar una reducción adicional mayor de 20% de presión intraocular fue únicamente de 14% para ambos grupos. Para los pacientes que presentan terapia tópica máxima que requieren una reducción adicional de la presión intraocular, otras opciones incluyen la trabeculoplastía láser y la cirugía filtrante. (6)

Nordstrom y colaboradores en su estudio sobre la persistencia y adherencia al tratamiento tópico del glaucoma reportaron que los pacientes que habían obtenido su primera prescripción para un agente hipotensivo tópico tenían pocas probabilidades de usarlo constantemente, y que la mayoría de pacientes había discontinuado su uso en un período de 1.2 años. (18) También encontraron que casi la mitad de los pacientes había discontinuado completamente la terapia inicial prescrita en un período de 6 meses. Menos del 10% de los pacientes con diagnóstico o sospecha de glaucoma había adquirido sus medicamentos continuamente en un período de 3 años. Únicamente 37% de los pacientes había vuelto a adquirir su medicamento inicialmente prescrito entre los 60 a 120 días siguientes a los 3

años después de iniciada la terapia. Se estima que la adherencia a los 3 años es de 15 a 58% dependiendo de la clase de droga. La adherencia permite que los individuos adquieran su prescripción en períodos intermitentes, y el hecho de que más personas se adhieran a su tratamiento pero no muestren persistencia en su uso demuestra que los pacientes utilizan continuamente menos gotas que las calculadas como apropiadas para el volumen que reciben o que tienen períodos de cese completo de la terapia y que luego vuelven a iniciar. (18)

Tanto los análisis de persistencia como adherencia al medicamento muestran que los pacientes en los que en su régimen inicial se encontraba un análogo de prostaglandina era más probable que continuaran utilizando su tratamiento comparado con otras clases de medicamentos. Una explicación podría ser que las prostaglandinas disminuyen más efectivamente la presión intraocular comparada con otras clases de medicamentos. Esta mayor eficacia podía estar asociada con menores cambios en el tratamiento por parte del médico. Además los pacientes podrían persistir o adherirse mejor a esta clase de medicamentos ya que se administran sólo una vez al día. (18)

La distribución de muestras gratis para los pacientes ocurre sobre todo al inicio de la terapia para la mayoría de los pacientes. Los pacientes con ingresos más bajos podrían utilizar estas muestras para obtener su prescripción, pero estas vienen reducidas y eventualmente podría ocurrir una pobre persistencia y adherencia al tratamiento. (18)

11. Trabeculoplastia con Argón láser

Hace 25 años, se introdujeron los láseres en el tratamiento clínico de los pacientes con glaucoma. La trabeculoplastia láser provee una opción viable para los pacientes con glaucoma. La trabeculoplastia con argón láser fue identificada como un medio para reducción de la presión intraocular en 1979 por Wise y Witter. Varios estudios subsecuentes demostraron que la trabeculoplastia con argón láser era un medio seguro y efectivo para la reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, así como también en sus formas secundarias como los síndromes pigmentarios y de pseudoexfoliación. (19)

En 1990, el ensayo sobre láser para glaucoma (GLT por sus siglas en inglés) confirmó una eficacia a largo plazo y la seguridad del empleo de la trabeculoplastía con argón láser comparado al tratamiento médico. (7)

La comunidad oftalmológica tiene aproximadamente 3 décadas de experiencia clínica con trabeculoplastía con argón láser. El estudio GLT fue un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico en el que se comparó la trabeculoplastía estándar de 360 grados con la terapia médica con timolol 0.5% en pacientes recién diagnosticados con glaucoma primario de ángulo abierto. Los resultados iniciales del estudio revelaron que la trabeculoplastía con argón láser disminuía la presión intraocular en 9 mmHg comparado con 7 mmHg con timolol. A los 2 años, 44% de los pacientes no requerían una intervención adicional comparado con 30% de los pacientes que habían recibido medicamentos. A los 7 años de seguimiento, los ojos con terapia láser presentaban menores presiones intraoculares y menos pérdidas subjetivas de campo visual que los ojos bajo tratamiento médico tópico. Los autores concluyeron que la trabeculoplastía con argón láser era tan efectiva como el timolol para tratar pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Las ventajas de la trabeculoplastía sobre la terapia médica son la persistencia y adherencia al medicamento. Debido a que hoy en día existen tratamientos tópicos más potentes, las conclusiones del GLT respecto a la trabeculoplastía con argón láser no son totalmente válidas, pero la seguridad y consistencia de la trabeculoplastía con argón láser fue establecida. (7)

En cuanto al mecanismo de acción de la trabeculoplastía con argón láser, la teoría mecánica sugiere que la energía electromagnética generada por el láser argón es convertida a energía termal cuando entra en contacto con la malla trabecular. El calor es liberado causando una quemadura termal al tejido resultando en un encogimiento del colágeno y contracción tisular. Esta contracción tisular y la formación de cicatrices resulta en un estrechamiento mecánico de la malla trabecular uveoescleral que la rodea y un agrandamiento del canal de Schlemm. Estos cambios podrían facilitar la salida del humor acuoso a través de la malla trabecular hacia el canal de Schlemm, resultando en una reducción de la presión intraocular. (19)

La evidencia histopatológica de esta teoría fue realizada por Melamed y colaboradores que demostraron un agrandamiento de los espacios intratrabeculares en la malla trabecular no tratada en una serie de monos sin glaucoma 4 semanas después de la terapia. Sin embargo esta evidencia es controversial, ya que Van Buskirk y colaboradores no pudieron demostrar

cambios en el canal de Schlemm en un corte seccional de ojos humanos que habían sido enucleados después de la trabeculoplastía con argón láser. (19)

La teoría biológica sugiere que la reducción de la presión intraocular después de la terapia láser es resultado de la energía termal de la estimulación de la actividad celular ocasionada por el láser. Seguido de la trabeculoplastía con argón láser, existe un aumento en el número de macrófagos reclutados en la malla trabecular que pueden causar una remodelación de la malla extracelular permitiendo así un mayor flujo del humor acuoso. Ruddat y colaboradores demostraron que la terapia induce a la expresión de interleucina 1 y al factor de necrosis tumoral alfa en las áreas que rodean a la aplicación del láser. Estas moléculas pueden iniciar una cascada de eventos que regulan la expresión de metaloproteinasas de la matriz, las cuales sirven como iniciadores de remodelación de la matriz extracelular en las porciones no tratadas de la malla trabecular. Esta remodelación se presume es la que disminuye la resistencia al flujo de salida disminuyendo así la presión intraocular. (19)

Bylsma y colaboradores sugirieron otro mecanismo de acción en la cual la energía del láser estimula una división celular aumentada y una mayor población en la malla trabecular. Encontraron que había un incremento de 180% de replicación de ADN dos días después de la aplicación del láser. (19)

La trabeculoplastía con argón láser utiliza un gonioprismo en la lámpara de hendidura para realizar cauterizaciones no penetrantes de espacios iguales alrededor de la circunferencia de la malla trabecular (tamaño de la lesión de 50 micras, a un poder de 800 MW, duración de pulso de 0.1 segundos). La reducción de la presión intraocular ocurre a través de una mejoría en el salida de flujo del humor acuoso. Las tasas de éxito a corto plazo varían desde 65 a 97% con una tasa de éxito de 50% a los 5 años. (6)

Greenide y colaboradores reportaron en 1983 que la trabeculoplastía con argón láser resultaba en una reducción significativa de la presión intraocular media, picos y en un rango de 24 horas en los pacientes con glaucoma que estaban con terapia máxima tolerada. (15)

En un estudio realizado por Lee y colaboradores, en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que estaban recibiendo terapia médica hubo una reducción en la presión intraocular media de 24 horas aproximadamente a las 8 semanas después de la

trabeculoplastía láser. El estudio demostró que la trabeculoplastía láser era más efectiva en la reducción de la presión intraocular durante la noche que durante el día. Durante el período nocturno, la trabeculoplastía láser redujo significativamente la presión intraocular a un nivel que no había sido alcanzado por el tratamiento médico tópico. (15)

En años recientes se ha reportado una disminución en la utilización de la trabeculoplastía con argón láser debido a su eficacia limitada en la reaplicación, una elevación de la presión intraocular seguida de la aplicación, iritis persistente y formación de sinequias periféricas anteriores. La mayoría de efectos adversos están relacionadas a la cantidad de energía que se transmite a la malla trabecular. (20)

El estudio avanzado sobre la intervención en Glaucoma (AGIS por sus siglas en inglés) analizó 798 ojos con falla terapéutica con tratamiento ocular tópico y se les asignó aleatoriamente a ser tratados con uno o dos secuencias de intervenciones quirúrgicas. Una en la cual se iniciaba con trabeculoplastía con argón láser y la otra con trabeculectomía. Se realizó la trabeculoplastía con un total de 90 a 110 lesiones en dos sesiones de tratamiento de 180 grados, de 1 a 6 semanas entre una y otra, con aproximadamente 50 aplicaciones de láser a cada mitad de la malla trabecular en cada sesión. Una falla temprana, la cual ocurría entre las 6 semanas siguientes al procedimiento se debió a 5 factores: elevación de la presión intraocular de su valor pre-intervención, defectos de campo visual de acuerdo a la puntuación de AGIS, cantidad y tipo de deterioro del rim neural y evidencia de que la presión intraocular elevada hubiera causado daño adicional. (8)

Una falla tardía, la cual ocurrió entre las 6 semanas posteriores o más después de la intervención más reciente ocurrió cuando el glaucoma se había empeorado lo suficiente que el ojo volvía a cumplir los criterios de elegibilidad para el estudio (que el ojo estuviera en medicación máxima tolerada y efectiva). (8)

Entre los factores de riesgo más significativos para falla en la trabeculoplastía se encontraron una presión intraocular elevada y menor edad. También se reportó que la diabetes mellitus aumentaba el riesgo de falla terapéutica. Sin embargo, una presión intraocular elevada no debe ser contraindicación para realizar la trabeculoplastía, ya que se ha demostrado que la reducción de la presión intraocular después de la trabeculoplastía es mayor, en promedio, en ojos con una presión intraocular basal más alta. (8)

Varios investigadores han demostrado que la trabeculoplastía como tratamiento primario puede ser más eficaz que el tratamiento tópico en la reducción de la presión intraocular y que puede ayudar a los pacientes con glaucoma a disfrutar de una mejor calidad de vida reduciendo la inconveniencia y efectos secundarios de los medicamentos oculares hipotensivos. (21) De acuerdo a Agarwal y colaboradores la mayoría de estudios se han realizado en pacientes de raza blanca, y existen muy pocos estudios que evidencien el rol de la trabeculoplastía como terapia primaria en iris oscuros por lo que decidieron realizar un estudio en la cual se realizó trabeculoplastía a 79 ojos de 42 pacientes hindúes con glaucoma primario de ángulo abierto. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, en el primer grupo se realizó la trabeculoplastía como procedimiento primario y en el segundo grupo se realizó como procedimiento secundario. (21)

De acuerdo a los resultados del estudio, la presión intraocular media, la reducción de la presión intraocular, la variación diurna y la tasa de éxito de la trabeculoplastía fue significativamente mejor en el grupo uno comparado con el grupo dos. Las complicaciones transitorias que se presentaron fueron un pico de presión intraocular post trabeculoplastía en 45%, iritis e hifema en 2.5%. (21)

La trabeculoplastía como terapia primaria fue exitosa en el control de la presión intraocular en 65% de los pacientes después de 5 años. Causó una reducción de la presión intraocular media de 5.7 mmHg y redujo la variación diurna de 7.9 a 3.6 mmHg en su seguimiento. La trabeculoplastía como terapia secundaria fue menos exitosa, la presión intraocular se controló únicamente en un 10% de los pacientes a los 5 años. La reducción de la presión intraocular media fue de 2.2 mmHg y la variación diurna se redujo de 7.7 a 5.8 mmHg. Este estudio concluyó que la trabeculoplastía con argón láser es comparable con la terapia médica tópica para el tratamiento inicial del glaucoma primario de ángulo abierto. (21)

Varios estudios han demostrado la eficacia de la trabeculoplastía como tratamiento secundario para pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Moulin y colaboradores reportaron una tasa de éxito de 81% al año, 48% a los 5 años y de un 11% a los 10 años. En un estudio similar realizado por Shingleton y colaboradores, la tasa de éxito fue de 77% al año, 49% a los 5 años y 32% a los 10 años. La disminución media de la PIO fue de 10 mmHg a los 5 años y de 8.9 mmHg a los 10 años. De acuerdo al estudio realizado por Agarwal y colaboradores, los resultados de la trabeculoplastía como tratamiento secundario

fueron negativos, lo que sugiere que esta podría no ser recomendada como terapia secundaria a largo plazo en los ojos pigmentados. Además los autores recomiendan el tratamiento de los 360 grados circunferenciales a la malla trabecular, a pesar de que esto causa una elevación transitoria de la presión intraocular (50% de los casos), el pico es de menos de 5 mmHg y se controla fácilmente con tratamiento tópico. (21)

La academia americana de oftalmología recomienda realizar un examen control después de la trabeculoplastía a los 30-120 minutos, a las 2-3 semanas y a las 4-8 semanas. Entre los parámetros a evaluar se incluye la medición de la agudeza visual, la presencia o ausencia de un pico en la presión intraocular (elevación de 5 mmHg o 10% de la basal) entre la primera hora, inflamación persistente (después de 2 semanas) y síntomas específicos que incluyan cambios en la agudeza visual, problemas con las gotas, dolor, secreción y eritema conjuntival. (22)

Una disminución en la efectividad a largo plazo podría explicarse por el hecho que la trabeculoplastía produce una disrupción dañina a la micro estructura de la malla trabecular, y un daño excesivo determina la falla en el tratamiento. Estudios histopatológicos revelan una destrucción de la malla uveoescleral seguida del láser con necrosis coagulativa de tejidos y células fragmentadas, formación de cráteres, fibras de colágena dañadas por el calor en los tejidos y formación de membranas en las áreas de aplicación del láser formadas por células endoteliales migratorias. Se sospecha que estas membranas que recubren la malla trabecular causan una reducción tardía en el flujo de salida del humor acuoso causando una falla en el tratamiento. Además se piensa que la disrupción de la malla trabecular y la acumulación de debris tisular en la región yuxtacanalicular son los causantes de la elevación aguda de la presión intraocular seguidos del tratamiento. (23)

III. OBJETIVOS

3.1 General

3.1.1 Determinar la efectividad en la reducción de la presión intraocular por medio de trabeculoplastía láser, comparado con timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con latanoprost que aún no han alcanzado presión meta.

3.2 Específicos

3.2.1 Comparar las fluctuaciones en la presión intraocular entre el timolol y la trabeculoplastía mediante la prueba de agua.

3.2.2 Analizar los efectos secundarios locales entre ambos tipos de tratamiento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico de dos tipos de tratamiento para reducción de la presión intraocular en pacientes refractarios a monoterapia con latanoprost con el cual se pretendía establecer un nuevo protocolo terapéutico. Las personas refractarias a monoterapia con latanoprost se asignaron de forma aleatoria a uno de dos grupos, en el grupo uno se les realizó trabeculoplastía láser y en el grupo dos se les agregó timolol. El estudio se realizó en la clínica de glaucoma de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período de Enero a Octubre del año 2010.

4.2 Población

Pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con monoterapia de latanoprost y que eran refractarios al tratamiento con monoterapia.

4.3 Selección y tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra se tomó la siguiente fórmula:

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (P_1 Q_1 + P_2 Q_2)}{(P_2 - P_1)^2}$$

Dónde:

N es el número de ojos en cada uno de los grupos

P1 es la proporción estimada en el atributo (0.3)

P2 es la proporción del no atributo (0.7)

Z α = 1.96 (intervalo de confianza del 95%)

Z β = desviación normal del error 3 para 0.2 una cola Z β = 0.84

Q₁ = 1 - P₁ = 1 - 0.3 = 0.7

Q₂ = 1 - P₂ = 1 - 0.7 = 0.3

Entonces,

$$N = \frac{(1.96 + 0.84)^2 (0.3 \times 0.7 + 0.7 \times 0.3)}{(0.7 - 0.3)^2} = 20.56$$

N = 21 ojos por grupo.

4.4 Unidad de análisis

Edad, Sexo, Presiones intraoculares al inicio del estudio, presiones intraoculares meta, presiones intraoculares con prueba de agua, presiones intraoculares al mes de haber iniciado el tratamiento.

4.5 Criterios de Inclusión y exclusión

4.5.1 Inclusión:

- Diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.
- Pacientes que utilicen latanoprost como monoterapia para el glaucoma y que no hayan alcanzado presión meta (definida como la reducción del 30% de la presión basal).
- Pacientes con daño moderado del nervio óptico (0.5-0.7)
- Pacientes mayores de 40 años
- Pacientes que presenten una presión menor o igual de 20 mmHg.

4.5.2 Exclusión:

- Pacientes que no cumplieron el tratamiento con latanoprost.
- Pacientes que presenten efectos adversos al latanoprost como uveítis o edema macular.
- Pacientes que presenten contraindicación para el inicio de timolol como insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia (frecuencia menor de 72 latidos por minuto), bloqueo cardíaco, hipoglicemia, asmáticos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Pacientes con alergia conocida al timolol o a sus componentes.
- Pacientes con glaucoma severo por campimetría y por excavación (mayor de 0.8)
- Presión intraocular mayor de 21 mmHg.
- Pacientes que no acudan a sus citas o que no cumplan con su medicamento.

4.6 Variables estudiadas

Edad, Sexo, presión intraocular al inicio del estudio, presión intraoculares meta, presión intraoculares con prueba de agua, presión intraocular al mes de haber iniciado el tratamiento.

4.7 Operacionalización de las variables

Para la operacionalización de las variables se elaboró una tabla (ver Anexo Número 1) con la definición conceptual y operacional.

4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información:

Todos los datos fueron debidamente registrados en el instrumento de recolección elaborado para la investigación, y con ellos se elaboró una tabla en Excel que incluía: Número de registro médico, sexo, edad, ojo (derecho o izquierdo), presión inicial, presión meta, presión a los 15, 30, 45 y 60 minutos con prueba de agua previo al tratamiento y de nuevo al mes del tratamiento, presión al mes del tratamiento, si se le realizaba trabeculoplastía presión a la hora y a las 2 semanas del tratamiento y efectos adversos. (ver instrumento recolección de datos en Anexo número 2)

4.9 Procedimientos para la recolección de información:

A todos los pacientes que acudieron a la clínica de Glaucoma y que cumplían con los criterios de inclusión del estudio se procedió a:

- (1) Informarles del estudio
- (2) Si aceptaban participar en el estudio los pacientes solicitaban el consentimiento informado (ver anexo 3) donde luego de leerlo se aclaraban dudas y si estaban de acuerdo firmaban y se iniciaba la prueba de agua.
- (3) la prueba de agua se realizaba con 1.0 litro de agua y se procedía a tomar la presión a los 15, 30, 45 y 60 minutos.
- (4) De acuerdo a una aleatorización previamente establecida en una hoja del programa excel, el médico tomaba las hojas para la recolección de datos las cuales se encontraban ya en el orden de aleatorización establecido en donde se indicaba si al paciente se le iniciaba timolol en gel o si se le realizaría trabeculoplastía láser.
- (5) Si se le iniciaba timolol en gel, éste se prescribía una vez al día por las mañanas, una gota en ambos ojos y se le dejaba cita al mes de iniciado el tratamiento para tomar de nuevo la presión intraocular y realizar la prueba de agua como anteriormente se describe.
- (6) En el caso de los pacientes asignados a trabeculoplastía láser, éstos procedían a hacer su cita a la clínica de procedimientos especiales y el día del procedimiento se les colocaba 1 gota de brimonidina en ambos ojos 1 hora

previo al láser, se trabajó 180° superiores con argón láser creando un ligero blanqueamiento en el área tratada con poderes entre 400 y 1,000 mW que variaban de acuerdo a la pigmentación de cada paciente y fue decidido por el médico que realizaba el procedimiento. Al finalizar el tratamiento se tomaba la presión 1 hora después, a las 2 semanas y al mes del tratamiento y también se repetía la prueba de agua.

4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación.

La presente investigación consideró los reglamentos y disposiciones sobre ética dictaminados por la asamblea mundial de médicos, para la realización de investigaciones médicas, en la cual se involucra a seres humanos. En 1990, el ensayo sobre láser para glaucoma (GLT por sus siglas en inglés) confirmó una eficacia a largo plazo y la seguridad del empleo de la trabeculoplastía con argón láser comparado al tratamiento médico. (7) Al comparar ambos tratamientos, el timolol reducía la presión intraocular 7 mmHg y la trabeculoplastía 9 mmHg. Desde entonces se ha utilizado la trabeculoplastía como terapia de primera línea para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. La tendencia mundial actual es agregar un segundo medicamento (timolol) cuando el paciente no ha alcanzado presión meta utilizando análogos de prostaglandinas, aunque no está descrito como gold standard, ya que la decisión de su uso varía de paciente a paciente de acuerdo a si tienen contraindicación para el uso del timolol o si necesitan más de 2 medicamentos por el valor de PIO meta a alcanzar. Parte del objetivo del estudio era mejorar la adherencia al tratamiento por parte del paciente y con esto disminuir la progresión del glaucoma ya que está demostrado que al agregar un segundo medicamento es más fácil que el paciente olvide sus gotas, las aplique de manera incorrecta y que el gasto económico sea un factor influyente en la falta de adherencia al tratamiento.

Se han considerado los aspectos éticos de cada etapa de la investigación, como son informar detalladamente en que consiste la investigación, elaborar un consentimiento informado para que sea solicitado y firmado por el paciente donde se explica la naturaleza y el propósito de la investigación, y se hace énfasis en el no daño a la visión o de otro tipo al realizar el estudio. La investigación fue realizada por un residente de oftalmología y por oftalmólogos que laboran en la clínica de glaucoma.

4.11 Procedimientos de análisis de la información:

Para el análisis de la información se midió la incidencia del aumento de la presión intraocular en una forma dicotómica, en proporciones por medio de tablas de 2x2 que establecían la presencia o no del aumento de la presión. Posteriormente se realizaron las mediciones de frecuencia para cada evento por medio del programa para análisis epidemiológicos de datos tabulados, EPIDATA. El OR (Odds Ratio) se convirtió posteriormente a proporción (Probabilidad) para una mejor interpretación de los resultados con la siguiente fórmula:

$$\text{Probabilidad: } \frac{\text{OR}}{\text{OR} + 1}$$

V. RESULTADOS

Para el análisis de ambos grupos al mes de haber recibido el tratamiento se estableció como presión intraocular (PIO) alta si esta se encontraba igual o mayor a la inicial; se estableció como PIO baja a todo valor por debajo de la PIO inicial.

Tabla 1. Tabla 2x2 al mes del tratamiento

Intervención	PIO alta	PIO baja	Total
Grupo 1 TPL	10	11	21
Grupo 2 Timolol	6	15	21
TOTAL	16	26	42

	Estimación	Intervalo de confianza (95%)	
Proporción de casos expuestos	0,477273		
Proporción de controles expuestos	0,295455		
Odds Ratio (Woolf)	2,177258	0,629779	7,527167
Odds Ratio (cornfield)		0,643803	7,342071
Fracción atribuible en expuestos	0,540707	-0,587859	0,867148
Factor atribuible poblacional	0,258065	-0,201833	0,541976

Prueba de asociación	Ji-cuadrado de Estadístico	Valor P
Sin corrección	1,5338	0,2155
Corrección de Yates	0,8627	0,3530

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0.1704
Bilateral	0.3408

Comparación entre grupos de la presión intraocular al mes del tratamiento con la presión meta, tomando como PIO alta a la presión mayor a la presión meta y como PIO baja a la presión menor o igual a la presión meta.

Tabla 2x2 de presión intraocular al mes de tratamiento y presión meta

Intervención	PIO alta	PIO baja	Total
Grupo 1 TPL	21	0	21
Grupo 2 Timolol	13	8	21
TOTAL	34	8	42

	Estimación	Intervalo de confianza (95%)	
Proporción de casos expuestos	0,977273		
Proporción de controles expuestos	0,613636		
Odds Ratio (Woolf)	27,074074	1,442429	508,174436
Odds Ratio (cornfield)		2,376800	
Fracción atribuible en expuestos	0,963064	0,306725	0,998032
Factor atribuible poblacional	0,941176	0,042030	0,996388

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor P
Sin corrección	8,9397	0,0028
Corrección de Yates	6,8444	0,0089

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,0017
Bilateral	0,0034

Comparación entre grupos de la fluctuación de la presión, comparando la prueba de agua al mes del tratamiento con la prueba de agua inicial. Se tomó como positiva o fluctuante si la presión variaba 5 mmHg o más entre cada toma, y negativa si esta diferencia era menor de 5 mmHg.

Tabla 3. Tabla 2x2 de fluctuación de presión previo a la intervención

Intervención PRUEBA DE AGUA INICIAL	Fluctuación positiva	Fluctuación negativa	Total
Grupo 1 TPL	3	18	21
Grupo 2 Timolol	1	20	21
TOTAL	4	38	42

	Estimación	Intervalo de confianza (95%)	
Proporción de casos expuestos	0,159091		
Proporción de controles expuestos	0,068182		
Odds Ratio (Woolf)	2,585586	0,345282	19,361745
Odds Ratio (cornfield)	0,416058		
Fracción atribuible en expuestos	0,613240	-1,896187	0,948352
Factor atribuible poblacional	0,097561	-0,117821	0,271443

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor P
Sin corrección	0,9026	0,3421
Corrección de Yates	0,2256	0,6348

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,3030
Bilateral	0,6060

Tabla 4. Tabla 2x2 de Fluctuación de presión al mes del tratamiento

Intervención PRUEBA DE AGUA AL MES DEL TRATAMIENTO	Fluctuación positiva	Fluctuación negativa	Total
Grupo 1 TPL	1	20	21
Grupo 2 Timolol	0	21	21
TOTAL	1	41	42

	Estimación	Intervalo de confianza (95%)	
Proporción de casos expuestos	0,068182		
Proporción de controles expuestos	0,022727		
Odds Ratio (Woolf)	3,146341	0,121111	81,739092
Odds Ratio (cornfield)		0,239142	
Fracción atribuible en expuestos	0,682171	-7,256920	0,987766
Factor atribuible poblacional	0,046512	-0,085597	0,162544

Prueba de asociación	Ji-cuadrado de	Estadístico	Valor P
Sin corrección		0,5238	0,4692
Corrección de Yates		0,0000	1,0000

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0,5000
Bilateral	1,0000

En el grupo número 1 se encontraban los pacientes a quienes se les había realizado trabeculoplastía láser en ambos ojos y en el grupo 2 los pacientes a quienes se les había iniciado Timolol. Ambos grupos contaban con 21 ojos para analizar.

El promedio de edad para el grupo 1 fue de 60 años y para el grupo 2 de 58.2 años. El grupo 1 contaba con 4 ojos de pacientes de sexo masculino y 17 ojos de pacientes de sexo femenino. El grupo 2 tenía 8 ojos de pacientes de sexo masculino y 13 ojos de sexo femenino. En ambos grupos se analizaron 11 ojos derechos y 11 ojos izquierdos.

La presión intraocular inicial promedio del grupo número uno era de 14.19 mmHg y en el grupo número dos 16.57 mmHg. Para el grupo 1 la presión meta promedio era de 10.03 mmHg y para el grupo control de 11.6.

Al comparar la presión intraocular al mes del tratamiento con la presión inicial se observó que en el grupo de trabeculoplastía láser existía un riesgo de un 68.5% (OR 2.177) de presión alta comparada con el medicamento.

Si se compara la presión intraocular al mes de la intervención con la presión intraocular meta, el grupo de trabeculoplastía presentaba un riesgo de 94.44% (OR 27,07) de no alcanzar la presión meta.

Comparando la fluctuación de la presión intraocular basados en la prueba de agua, previo al tratamiento 4 pacientes presentaban una fluctuación positiva (3 en el grupo de trabeculoplastía y 1 en el grupo de timolol), y al mes del tratamiento únicamente 1 paciente fluctuaba en el grupo de trabeculoplastía láser.

No se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos de estudio.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El presente estudio pretendía comparar la trabeculoplastía láser y el timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto refractarios a monoterapia con latanoprost, con la idea de mejorar la adherencia al tratamiento y evitar el avance de la enfermedad.

En 1990, el ensayo sobre láser para glaucoma (GLT por sus siglas en inglés) confirmó una eficacia a largo plazo y la seguridad del empleo de la trabeculoplastía con argón láser comparado al tratamiento médico con timolol. (7) El estudio comparó el uso del láser aplicado 360° versus timolol en pacientes con diagnóstico inicial de glaucoma primario de ángulo abierto y se comprobó que el láser reducía la presión 2 mmHg más que el timolol. En un estudio realizado en la Unidad Nacional de Oftalmología (UNO) por Goens, se reportó que no existía una diferencia significativa entre timolol y trabeculoplastía láser y a los 6 meses se mantenía la disminución de la presión intraocular. (24)

De acuerdo a los datos obtenidos en el presente estudio, el 68.5% de los pacientes tratados con láser no presentaron una reducción en la presión al mes del tratamiento comparado con la presión inicial. Ninguno de los pacientes tratados con láser alcanzó la presión meta establecida para cada ojo. De acuerdo a estos resultados, la trabeculoplastía láser no se compara al timolol en cuanto a la reducción de la presión intraocular, sin embargo el estudio avanzado sobre la intervención en glaucoma (AGIS por sus siglas en inglés) demostró un alza en la presión intraocular (falla temprana) a la sexta semana del tratamiento que con el tiempo se reducía, por lo que los resultados de este estudio podrían corresponder a la alza de presión que se observa en este tiempo, AGIS también reportó que la Diabetes Mellitus aumentaba el riesgo de falla de la trabeculoplastía la cual no fue considerada en este estudio.(22)

Agarwal y colaboradores compararon la reducción de la presión intraocular con trabeculoplastía láser en ojos pigmentados y concluyeron que el láser aplicado 360° era igual de eficaz que el tratamiento tópico en el tratamiento inicial del glaucoma primario de ángulo abierto, sin embargo no se observaron los mismos resultados aplicando en láser como tratamiento secundario, ya que en éstos casos la presión intraocular no disminuyó. (23) De acuerdo a las características de la población en el país, la mayoría presenta ojos pigmentados, sin embargo en este estudio no se evaluó ni se caracterizó la pigmentación de los ojos y se trataron únicamente 180° con trabeculoplastía láser, lo que también podría

explicar la aparente falla en el tratamiento. Además el láser se realizó en pacientes que se estaban aplicando latanoprost (análogo de prostaglandinas) y se desconoce si el tratamiento previo con un análogo de prostaglandinas podría disminuir la eficacia de láser, ya que como se mencionó anteriormente existe evidencia de que en tratamiento inicial el láser es tan efectivo como el timolol en disminuir la presión hasta 6 meses después del tratamiento en un estudio realizado en la UNO. (24)

De acuerdo a un estudio realizado la trabeculoplastía produce una disrupción dañina a la micro estructura de la malla trabecular, y un daño excesivo determina la falla en el tratamiento. Estudios histopatológicos revelan una destrucción de la malla uveoescleral seguida del láser con necrosis coagulativa de tejidos y células fragmentadas, formación de cráteres, fibras de colágena dañadas por el calor en los tejidos y formación de membranas en las áreas de aplicación del láser formadas por células endoteliales migratorias. Se sospecha que estas membranas que recubren la malla trabecular causan una reducción tardía en el flujo de salida del humor acuoso causando una falla en el tratamiento. Además se piensa que la disrupción de la malla trabecular y la acumulación de debris tisular en la región yuxtacanalicular son los causantes de la elevación aguda de la presión intraocular seguidos del tratamiento. (25) Si los análogos de prostaglandinas están contraindicados en pacientes con inflamación intraocular se podría asumir que causarían un incremento en la inflamación intraocular y en la formación de las membranas anteriormente descritas y que esto pudiera resultar en la falla del tratamiento, sin embargo esto debe ser estudiado ya que al momento no hay estudios que indiquen si se deben eliminar los análogos de prostaglandinas previo al láser.

Los resultados respecto a la fluctuación podrían interpretarse como una disminución de la misma con cualquiera de los tratamientos, sin embargo el número de ojos con fluctuación positiva no era similar entre los grupos y la prueba de agua es una prueba de stress no una curva de presión. Lee y colaboradores reportaron que la trabeculoplastía láser era más efectiva en disminuir la fluctuación de la presión intraocular nocturna lo cual no fue evaluado en el estudio.

Entre las limitantes del estudio que pudieron también alterar los resultados se encuentra que por ser un hospital escuela más de un médico realizó las trabeculoplastías, y quedaba en criterio de cada médico y de acuerdo a la pigmentación de cada paciente el poder que se

utilizaba para la aplicación, lo cual no formó parte del análisis. En el ámbito de las prostaglandinas podría pensarse que al utilizar más poder el ojo podría inflamarse más y a la vez ocasionar falla terapéutica, aunque ningún paciente reportó celularidad, tampoco se utilizó la gonioscopia para evaluar si existían sinequias después del tratamiento.

El estudio midió la presión intraocular al mes de realizado el láser, está demostrado que la trabeculoplastía tiene una tasa de éxito del 81% al año del tratamiento de acuerdo a un estudio realizado por Moulin y colaboradores (23), por lo que pudiera ser que el tiempo que se tomó para comparar ambos grupos fuera demasiado corto.

De acuerdo a los resultados del estudio se recomienda que en pacientes que están utilizando análogo de prostaglandinas que no han alcanzado presión meta se les inicie un segundo medicamento ya que la trabeculoplastía mostró ser inefectiva.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1** La trabeculoplastía láser es inefectiva en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto refractarios a monoterapia con latanoprost.
- 6.1.2** El timolol es más efectivo en reducir la presión intraocular al mes de tratamiento que la trabeculoplastía láser en pacientes que están utilizando latanoprost.
- 6.1.3** La trabeculoplastía láser no presenta efectos adversos en pacientes que están utilizando latanoprost por glaucoma primario de ángulo abierto.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1** En pacientes refractarios a monoterapia con análogos de prostaglandinas iniciar timolol para lograr una disminución eficaz de la presión intraocular.
- 6.2.2** Extender el período de tomas de presión intraocular para mostrar la eficacia a largo plazo de la disminución de la PIO entre timolol y trabeculoplastía láser.
- 6.2.3** Analizar la presencia de enfermedades concomitantes como diabetes mellitus o pseudoexfoliación que pudieran variar los resultados del tratamiento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwon Young, Fingert John, et al. Primary Open Angle Glaucoma: Mechanisms of disease Review Article. *N Engl J Med* 2009; 360:1113-24.
2. Fang, Ervin N. et al. The prevalence of glaucomatous risk factors in patients from a managed care setting: a pilot evaluation. *Am J Manag Care* 2008; 14:S28-S36
3. Singh Kudev, Shrivastava Anurag. Intraocular pressure fluctuations: How much do they matter? *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:84-87.
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262-267.
5. Singh, Annapurna. Medical Therapy of Glaucoma. *Ophthalmol Clin N Am* 18 (2005) 397-408
6. Whitson Jess T. Glaucoma: a review of adjunctive therapy and new management strategies. *Expert Opin. Pharmacother* 2007; 8 (18): 3237-3249.
7. Pham Hung, Mansberger Steven, Brandt D. James. Argon Laser Trabeculoplasty. The Gold Standard. *Surv of Ophthalmol*. Vol 53, 6. Nov-Dec 2008.
8. AGIS. Risk Factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *American Journal of Ophthalmology* 2002. Vol 134, No. 4 481-498.
9. Omofolasade Kosoko-Lasaky, Gong Gordon, Haynatzki Gleb et al. Race, Ethnicity and prevalence of primary open angle glaucoma. *Journal of the national medical association* vol 98, no 10. October 2006.
10. Tsai, James C. Influencing ocular blood flow in glaucoma patients: the cardiovascular system and healthy lifestyle choices. *Can J Ophthalmol* Vol 43, No. 3, 2008.
11. Fogagnolo P, Rossetti L, Mazzolani F, Orzalesi N. Circadian variations in central corneal thickness and intraocular pressure in patients with glaucoma. *B J Ophthalmol* 2006; 90: 24-28
12. Vasconcelos-Morales Carlos, Susana Remo Jr. Correlation between the wáter drinking test and modified diurnal tensión curve in untreated glaucomatous eyes. *Clinics* 2008; 64: 433-6.
13. Susanna R, Vessany RM, Sakata L et al. The relation between intraocular pressure peak in the wáter drinking test and visual field progression in Glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1298-1301.
14. Moura de Rolim, Paranhos A, Wormald R. Laser Trabeculoplasty for open angle glaucoma. *The cochrane library*, Issue 4, 2008.

15. Lee, Alexander, Mosaed Sameh, et al. Effect of laser trabeculoplasty on nocturnal intraocular pressure in Medically treated Glaucoma Patients. *Ophthalmology* 2007; 114:666-670
16. Liu et al. Comparin Diurnal and nocturnal effects of Brinzolamide and Timolol on intraocular pressure in patients receiving Latanoprost monotherapy. *Ophthalmology* 2009; 116:449-454.
17. Tingey David, Bernard Lisa M, Grima Daniel T, Miller Betsy, Lam Annette. Intraocular pressure control and persistence on treatment in glaucoma and ocular hypertension. *Can J Ophthalmol* 2005; 40:161-9.
18. Nordstrom Beth, Friedman Davis, et al. Persistence and Adherence with topical glaucoma therapy. *Am Journal of Ophthalmology* 2005. Vol 140, no. 4
19. Stein Josua D, Challa Pratap. Mechanisms of action and efficacy or argon laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 18: 140-145. 2007
20. Rhodes K M, Weinstein R et al. Intraocular pressure reduction in the untreated fellow eye after selective laser trabeculoplasty. *Current Medical Research and opinion* vol 25, no 3, 2009, 787-796.
21. Agarwal HC, Sihota R, Das C, Dada T. Role of argon laser trabeculoplasty as primary and secondary therapy in open angle glaucoma in Indian patients. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 733-736.
22. Johnson PB, Katz LJ, Rhee DJ. Selective laser trabeculoplasty: predictive value of early intraocular pressure measurements for success at 3 months. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:741-743.
23. Hodge WG, Damji KF et al. Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomized clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1157-1160.
24. Goens, Federico. Comparación entre Trabeculoplastía Láser y Timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. *Unidad Nacional de Oftalmología*. 2002.

VIII. ANEXOS

8.1 Anexo No. 1

Boleta de recolección de datos

TIMOLOL

REGISTRO MÉDICO:

Edad:

Sexo: M / F

PIO BASAL:

PIO META (30% menos de la basal):

Fecha	PIO inicial		PIO Prueba de agua		PIO al mes		Prueba de agua al mes	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
			15'				15'	
			30'				30'	
			45'				45'	
			60'				60'	

Frecuencia cardíaca:

Presión arterial:

Efectos adversos:

8.2 Anexo No. 2

Boleta de recolección de datos

TRABECULOPLASTÍA CON ARGÓN LÁSER

REGISTRO MÉDICO:

Edad:

Sexo: M / F

PIO BASAL:

PIO META (30% menos de la basal):

Fecha	PIO inicial		PIO Prueba de agua		PIO al mes		Prueba de agua al mes	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
			15'				15'	
			30'				30'	
			45'				45'	
			60'				60'	
PIO a la hora								
PIO 24 horas después								
PIO a las 2 semanas								

Frecuencia cardíaca:

Presión arterial:

Efectos adversos:

8.3 Anexo No. 3

TRABECULOPLASTÍA LÁSER VERSUS TIMOLOL EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO REFRACTARIOS A MONOTERAPIA

Consentimiento Informado

Se le ha pedido que participe en el estudio de investigación “Trabeculoplastía láser versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto refractarios a monoterapia” realizado en la Unidad Nacional de Oftalmología por la Doctora Karoline Schieber durante el periodo de Enero a Octubre 2010.

Antes de decidir participar, lea cuidadosamente el presente documento, tome el tiempo necesario para hacer las preguntas que desee, especialmente cuando no comprenda alguna parte. Su participación es completamente voluntaria y si se decide participar, usted puede retirarse del mismo en el momento que usted lo desee. No firme este documento hasta que todas sus dudas hayan sido aclaradas y esté seguro de haber comprendido en lo que consiste su participación. Al decidir participar, deber firmar el documento y recibir una copia del mismo completamente firmada.

Usted padece de la enfermedad conocida como glaucoma (elevación de la presión interna del ojo) por lo que se le inició tratamiento con gotas para bajar la presión y evitar daño al nervio del ojo (nervio óptico); lo cual evitará a la larga la pérdida de la visión. Al iniciar el tratamiento con gotas se planeó que usted debería de alcanzar una presión meta, la cual aún no ha alcanzado y es por esto que se le debe iniciar otro tipo de tratamiento. Entre los tratamientos disponibles están el agregar un segundo medicamento, por lo cual usted tendría que aplicarse dos gotas, o también existe el tratamiento láser, para lo cual tendría que continuar aplicándose su gota actual. Ambos tratamientos son utilizados actualmente para una mayor disminución de la presión del ojo.

El propósito del estudio es comparar ambos tipos de tratamiento y determinar así qué es más eficiente en bajar la presión del ojo.

El tipo de investigación que se realiza es de tipo experimental ya que usted será asignado a uno de los dos medicamentos de forma aleatoria (es decir al azar, que significa como en una rifa o tirar de una ficha). El estudio tendrá una duración de 10 meses (de Enero a Octubre de 2010) en el cual participará un total de pacientes divididos en dos grupos iguales, el

grupo 1) 23 pacientes que deberán aplicarse una gota de timolol en ambos ojos por las mañanas y el grupo 2) 23 pacientes que serán sometidos a tratamiento láser en ambos ojos. Se necesita que usted acuda puntualmente a la clínica de glaucoma a citas que se realizarán.

En la primera cita se le tomará la presión de ambos ojos antes y después de tomarse una botella de agua pura de 1 litro y se le tomará la presión a los 15, 30, 45 y 60 minutos después.

A las personas que padezcan enfermedades del corazón, asma, presión baja, que se les baje el azúcar, enfermedades del ojo como uveítis (inflamación del ojo) y edema macular (presencia de agua en el área interna del ojo que se encarga de la visión central) no se incluirán en el estudio, así que porfavor notifique si usted padece de alguna de estas enfermedades. Además se le sacará del estudio si durante el mismo usted presentara algún efecto adverso relacionado con el tratamiento, como inflamación del ojo y presión del cuerpo baja.

Entre los beneficios que puede esperar con ambos tratamientos es la reducción de la presión de sus ojos, lo cual es necesario para evitar el daño al nervio óptico, aunque debe saber que este beneficio no es garantizado, ya que de no disminuirle la presión deberá de ser sacado del estudio y de valorar otro tipo de tratamiento. Si usted no se aplica el medicamento tal y como se le indicó o no asiste a sus citas también será sacado del estudio, pero se le seguirá atendiendo como siempre en la clínica y se le dará seguimiento a su enfermedad. No existe ningún pago por participar en el estudio y tampoco se le darán los tratamientos gratis. Todas las medicinas y el tratamiento láser deben ser pagados por usted tal y como se realiza en la Unidad Nacional de Oftalmología.

Es importante que usted entienda que la participación es voluntaria, puede negarse a participar y no se le castigará o recriminará por negarse a participar, siempre se le seguirá atendiendo de la misma manera en la clínica de glaucoma. Además si usted acepta a participar puede renunciar a seguir en el estudio en cualquier momento, con lo que buscaríamos una alternativa de tratamiento para disminuirle la presión de los ojos. Los datos utilizados en el estudio serán confidenciales, no se utilizará su nombre en ningún momento del estudio.

Si tiene alguna duda respecto al tratamiento puede comunicarse con:

Doctora Karoline Schieber Teléfono: 24405263 ó 24406374

Declaración de consentimiento

Declaro que he leído el presente consentimiento. Todas mis dudas y preguntas han sido resueltas satisfactoriamente. Doy voluntariamente mi consentimiento para participar en este estudio de investigación. Comprendo que puedo retirarme en cualquier momento, si así lo deseo, a pesar de haber firmado este documento y que recibiré inmediatamente una copia del mismo completamente firmado.

Nombre del paciente _____ Cédula _____

Firma _____ Fecha _____

Testigo: (si fuese necesario)

Nombre del paciente _____ Cédula _____

Firma _____ Fecha _____

Relación con el paciente _____

Persona que obtiene el consentimiento

Nombre del paciente _____ Cédula _____

Firma _____ Fecha _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Trabeculoplastía láser versus timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto refractarios a monoterapia" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

RESUMEN

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica degenerativa caracterizada por la pérdida de axones de las células ganglionares; clínicamente se manifiesta como pérdida de visión periférica y en casos avanzados ceguera total. Para 2020 se calculan 11.1 millones de personas ciegas por glaucoma en el mundo; el 12% de la ceguera mundial es causado por glaucoma. El glaucoma se clasifica en glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado de acuerdo a las características del ángulo iridocorneal por donde filtra el humor acuoso. La presión intraocular es el único factor de riesgo modificable para el tratamiento del glaucoma y su reducción es el objetivo principal de la terapia del glaucoma. El objetivo principal de este ensayo clínico era determinar la efectividad en la reducción de la presión intraocular por medio de trabeculoplastía láser comparado con timolol en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tratados con latanoprost que aún no habían alcanzado presión meta para mejorar la adherencia al tratamiento. Se aleatorizaron en dos grupos y se tomaron las presiones iniciales y una prueba de agua y al mes del tratamiento se repitió la prueba de agua para comparar fluctuaciones. De acuerdo a los resultados al mes de tratamiento el timolol fue más efectivo en reducir la presión intraocular que la trabeculoplastía láser en pacientes que utilizan latanoprost por lo que se recomienda que en pacientes que están utilizando análogo de prostaglandinas que no han alcanzado presión meta se les inicie un segundo medicamento en vez de terapia láser.