

# EFFECTIVIDAD DE TIMOLOL-DORZOLAMIDA-BRIMONIDINA COMPARADA CON TIMOLOL-DORZOLAMIDA EN LA DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR\*

*Juan Flores Ñaupari<sup>1</sup>, Carlos Barba Chirinos<sup>2</sup>,  
José Caballero Alvarado<sup>3</sup>*

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la efectividad de Timolol-Dorzolamida-Brimonidina comparada con Timolol-Dorzolamida en la disminución de la presión intraocular.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, evaluando pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto atendidos en el Instituto Regional de Oftalmología entre agosto 2015-diciembre 2016, seleccionando en forma aleatoria simple a 72 pacientes tratados con Timolol-Dorzolamida-Brimonidina y 72 pacientes, con Timolol-

---

\* Recibido: 20 de enero del 2017; aprobado: 20 de marzo del 2017.

1 Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo Perú.

2 Instituto Regional de Oftalmología, Trujillo-Perú

3 Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú

Dorzolamida. Los pacientes fueron seguidos durante 1 mes. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas y t-student para variables cuantitativas. Se estableció como significancia estadística a  $p < 0,05$ .

**Resultados.** Se estudiaron 280 ojos, de los cuales 139 recibieron Timolol-Dorzolamida-Brimonidina (TDB) y 141 recibieron Timolol-Dorzolamida (TD) durante 1 mes. El porcentaje de reducción media fue mayor para TDB, obteniendo en OD 31,62% y OI 31,43% comparada con TD, que obtuvo en el OD 24,44% y OI 25,44%, con una asociación estadísticamente significativa OD  $P < 0,001$  y OI  $P = 0,005$ . Asimismo, la tolerabilidad en ambos grupos de pacientes mostraron ser estadísticamente similares  $p = 0,630$ ; sin embargo, TDB obtuvo mayor cantidad de fluctuaciones durante el día (41,67%), comparada con TD (20,83%)  $P = 0,007$ . Por último, el número de no respondedores fue menor para el grupo de TDB, que obtuvo un total de 17 (12,23%) ojos, comparado con TD, que obtuvo 43 (30,5%) ojos  $P < 0,009$ .

**Conclusión.** Si bien ambas combinaciones fijas lograron disminuir satisfactoriamente la PIO y tener buena tolerabilidad al fármaco, el grupo de TDB fue el que mostró mayor efectividad en la reducción media de la PIO; sin embargo, fue la que presentó mayor casos de fluctuaciones durante el estudio.

**Palabras clave:** Glaucoma, Presión intraocular, Timolol, Dorzolamida, Brimonidina. (DeCS)

## **EFFECTIVENESS OF TIMOLOL-DORZOLAMIDE-BRIMONIDINE COMPARED WITH TIMOLOL-DORZOLAMIDE IN THE DECREASE OF INTRAOCULAR PRESSURE**

### **ABSTRACT**

**Objective.** Determine the effectiveness of Timolol-Dorzolamide-Brimonidine compared to Timolol-Dorzolamide in the decrease of intraocular pressure.

**Materials and methods.** An analytical, observational, retrospective cohort study evaluated patients diagnosed with Primary Open Angle Glaucoma at the Regional Institute of Ophthalmology for 1 month between August 2015 and December 2016, randomly selecting 72 patients treated with Timolol-Dorzolamide-Brimonidine and 72 patients treated with Timolol-Dorzolamide. The IBM SPSS version 24 software

was used in the analysis using Chi square and T-student for the quantitative and qualitative variables to find the statistical significance.

**Results.** 280 eyes studied; of which, 139 eyes received Timolol-Dorzolamide-Brimonidine (TDB) and 141 eyes received Timolol-Dorzolamide (TD) for 1 month. The percentage of average reduction was greater for TDB obtaining in OD 31.62% and OI 31.43% compared to TD that obtained in OD 24.44% and OI 25.44%, with a statistically significant association OD  $P < 0.001$  and OI  $P = 0.005$ . Likewise, tolerability in both groups of patients showed to be statistically similar  $p = 0.630$ ; however, TDB obtained more fluctuations during the day (41.67%) compared to TD (20.83%)  $P = 0.007$ . Finally, the number of non-responders was lower for the TDB group that obtained a total of 17 (12.23%) eyes compared to TD that obtained 43 (30.5%) eyes  $P < 0.009$ .

**Conclusion.** Although both fixed combinations managed to satisfactorily lower the IOP and have good tolerability to the drug, the TDB group was the one that showed greater effectiveness in the average reduction of the IOP; however, it was the one that presented the most cases of fluctuations during the study.

**Key words:** Glaucoma, Intraocular pressure, Timolol, Dorzolamide, Brimonidine. (DeCS).

## INTRODUCCIÓN

Se estima que existen 36 millones de personas ciegas y que 217 millones tienen moderado o severo deterioro visual<sup>1</sup>. El glaucoma es la segunda causa más frecuente de ceguera en el mundo y en el Perú<sup>2</sup>; y el 75% es por glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)<sup>3</sup>. El glaucoma es una neuropatía óptica isquémica crónica adquirida, muchas veces asintomática, que produce depresión cóncava del disco óptico y pérdida irreversible del campo visual<sup>4,5</sup>. La etiología del glaucoma es multifactorial<sup>6</sup>; pero el aumento de la presión intraocular (PIO) es el factor más importante para el desarrollo de esta neuropatía<sup>7</sup>; sin embargo, actualmente se sabe que el aumento de las fluctuaciones de la PIO produce mayor daño a la retina, favoreciendo la progresión del glaucoma<sup>8</sup>. Está demostrado que personas con una PIO normal tam-

bién desarrollan glaucoma<sup>9</sup>. Los 3 pilares terapéuticos son el tratamiento farmacológico, laser y quirúrgico, enfocados en la disminución de la PIO; la disminución de 1mmhg, reduce un 10% la pérdida de fibras nerviosas, evitando la ceguera<sup>10-11</sup>. El tratamiento farmacológico es de primera elección y tiene como objetivo disminuir la PIO  $\geq$  20%<sup>12,13</sup>.

Existe diversidad de medicamentos antiglaucomatosos clasificados por su mecanismo de acción. En la elección del tratamiento se debe considerar su efecto hipotensor; pero también las fluctuaciones de la PIO; su tolerabilidad al medicamento e incluso su costo y así mejorar la relación riesgo-beneficio durante el tratamiento<sup>14-16</sup>. En nuestro medio contamos con 2 combinaciones fijas muy usadas: Timolol-Dorzolamida (TD)(17) y Timolol-Dorzolamida-Brimonidina (TDB)<sup>18</sup>, pero sabemos muy poco de TDB por falta de estudios previos realizados en nuestro país y América Latina<sup>19</sup>.

De acuerdo a lo planteado en nuestra investigación buscamos contribuir con evidencia del poder hipotensor, la tolerabilidad y las fluctuaciones de la PIO entre las combinaciones fijas de *timolol 0,5%-brimonidina 0,2%-dorzolamida 2%* comparada con *timolol 0,5%-dorzolamida 2%* en pacientes con GPAA. Resulta de interés conocer esas variables, por ser variables importantes para el manejo adecuado del Glaucoma por los especialistas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Área del estudio

El estudio se realizó en pacientes atendidos por primera vez en el servicio de Glaucoma del Instituto Regional de Oftalmología, en la ciudad de Trujillo. La investigación fue conducida entre agosto del 2015 a diciembre del 2016. La información fue obtenida usando la ficha de recolección de datos a partir de las historias clínicas durante el período dado.

## **Población y muestra**

Durante el periodo de estudio se atendieron 1274 pacientes con el diagnóstico de Glaucoma Primario de Angulo Abierto CIE10-H40.1. 267 pacientes recibieron tratamiento de Timolol-Dorzolamida-Brimonidina (TDB) y 392 pacientes, Timolol-Dorzolamida (TD). Para la determinación del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula estadística para comparación de 2 proporciones, usando de base los estudios de Parul Ichhpujani<sup>17</sup> y Baiza-Durán LM, et al<sup>18</sup> y obteniendo en forma aleatoria simple a 72 pacientes que usaron TDB y 72 pacientes con TD. Con la eliminación de 8 ojos perdidos por ceguera monocular del paciente se analizó un total de 280 ojos.

Dentro de los criterios de inclusión se consideró a todo paciente con diagnóstico de glaucoma primario de angulo abierto, que fueran mayores de 18 años, que no tuvieran algún tratamiento previo anti-glaucomatoso y si existiera alguna enfermedad sistémica controlada. Los criterios de exclusión fueron tener glaucoma ángulo cerrado o glaucoma secundarios, ser operados de catarata < 3 meses, glaucoma avanzado con gran pérdida del campo visual y los que no cumplieron con el tratamiento médico, ni acudieron a sus controles.

## **Definiciones - Mediciones**

La efectividad se considerará cuando un fármaco para el glaucoma logre una disminución de la PIO mayor o igual al 20% al final del tiempo estudiado comparada con su PIO base o diana. Las fluctuaciones diurnas son las oscilaciones de la presión intraocular entre la máxima medición y la mínima durante el día. La tolerancia es la capacidad que tiene un organismo para resistir y aceptar el aporte de determinadas sustancias, en especial medicamentos.

## **Procedimientos**

Para este estudio se contó con el apoyo de los ingenieros del Departamento de Sistemas del IRO; para la obtención de la base de

datos se buscó a los pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto CIE10-H40.1 que fueron atendidos durante el periodo de estudio por el servicio de Glaucoma. Se contó con un total de 1274 pacientes, de los cuales se reunió 267 pacientes que recibieron tratamiento con Timolol-Dorzolamida-Brimonidina (TDB) y 392, que recibieron tratamiento con Timolol-Dorzolamida (TD). Utilizando los criterios de selección planteados quedaron 107 pacientes tratados con TDB y 230 con TD. Posterior a ello se usó la fórmula de comparación entre 2 proporciones, obteniendo de muestra 144 pacientes; los cuales fueron seleccionados en forma aleatoria. Estos se dividieron en 2 grupos: cohorte 1-TDB y cohorte 2-TD con 72 historias clínicas cada uno, teniendo un total de 280 ojos analizados, que fueron agrupados por ojo derecho y ojo izquierdo por no presentar igual valor de PIO entre ambos ojos sin tener relevancia en cuanto al análisis de la efectividad. En esta selección se tuvo 8 ojos perdidos por ceguera (5 ojos en el grupo de TDB y 3 ojos en el grupo TD) que no ingresaron al análisis. Los datos que se consideraron en la ficha de recolección de datos fueron el género, la edad, la PIO basal, la PIO al mes, si hubo o no fluctuación al control de la PIO, si fue tolerable o hubo algún reporte de molestia ocular que impidiera continuar con el tratamiento indicado y si fue un paciente no respondedor al tratamiento (PIO final < 20% sobre su PIO basal).

### **Aspectos éticos**

El estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Oftalmología y de la Universidad Privada Antenor Orrego.

### **Análisis de datos**

Se realizó el análisis univariado de las variables dependientes; se determinaron la media, la desviación estándar de la PIO basal, PIO al mes, su reducción numérica y su reducción porcentual; la compara-

ción entre los grupos que se formaron en función al género, respondedores, tolerabilidad y fluctuaciones se analizaron utilizando la prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas y t-student para variables cuantitativas. Se consideró un nivel de significancia con  $p < 0,05$ . Para el análisis se utilizó el software estadístico (IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## **RESULTADOS**

Este estudio se realizó en el Instituto Regional del Oftalmología - Trujillo, durante el periodo julio 2015 - agosto 2016, recopilándose un total de 144 historias clínicas que cumplieron con los criterios de selección planteados, de las cuales 72 correspondieron a pacientes tratados con TDB y 72 tratados con TD, obteniendo un total de 280 ojos analizados, que fueron agrupados por ojo derecho y ojo izquierdo, teniendo en total en cohorte 1-TDB 70 OD y 69 OI (139 ojos evaluados), en cohorte 2-TD 70 OD y 71 OI (141 ojos evaluados); siendo no estudiados por ceguera 5 ojos (2 OD y 1 OI) en el grupo TDB y 3 ojos (2 OD y 1 OI) en el grupo TD.

Dentro de las características de la población de estudio, se observó una media de edad en el grupo de pacientes que usaron TDB fue  $67,19 \pm 9,75$  años y del grupo TD fue  $68,28 \pm 8,23$  años, habiendo diferencias no significativas entre ambos grupos ( $p=0,472$ ). Por otro lado, con respecto al género se observó en el grupo de TDB 32 (44,44%) pacientes que fueron de sexo masculino y 40 (55,56%) de sexo femenino. En el grupo de TD se muestra a 46 (63,89%) pacientes de sexo masculino y 26 (37,11%) de sexo femenino teniendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0.019$ ) (Tabla 1).

Al comparar el porcentaje final de disminución de la PIO entre ambos grupos al finalizar el 1er mes de tratamiento, se encontró que la disminución porcentual en el ojo derecho de TDB fue 31,62%, comparada con TD que obtuvo 24,44% y en el ojo izquierdo obtuvimos en el

Tabla 1

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS GENERALES Y GRUPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO. INSTITUTO REGIONAL DE OFTALMOLOGÍA. 2015-2016**

Características generales	Grupo de tratamiento		*Valor p
	TDB (72 personas)	TDB (72 personas)	
Edad (años)	67,19 ± 9,75	68,28 ± 8,23	0,472
Sexo (M/T)	32 (44,44%)	46 (63,89%)	0,019
(F/T)	40 (55,56%)	26 (37,11%)	0,019

\*X<sup>2</sup>; T-student

Tabla 2

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN MEDIDAS DE PRESIÓN INTRAOCULAR Y GRUPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**

Medidas de PIO	Grupo de tratamiento		*Valor p
	TDB (72 personas)	TDB (72 personas)	
<b>Ojo derecho</b>			
PIO basal	24,00 ± 4,16	23,04 ± 4,45	0,192
PIO al mes	16,24 ± 3,34	17,24 ± 3,45	0,850
Reducción absoluta	7,76 ± 3,55	5,80 ± 3,30	0,001
Reducción porcentual	31,62 ± 12,18	24,44 ± 11,45	0,001
<b>Ojo izquierdo</b>			
PIO basal	23,21 ± 3,34	22,22 ± 2,81	0,590
PIO al mes	15,77 ± 2,96	16,49 ± 3,21	0,166
Reducción absoluta	7,45 ± 3,36	5,71 ± 2,87	0,001
Reducción porcentual	31,43 ± 12,57	25,44 ± 12,41	0,005

\* t-student

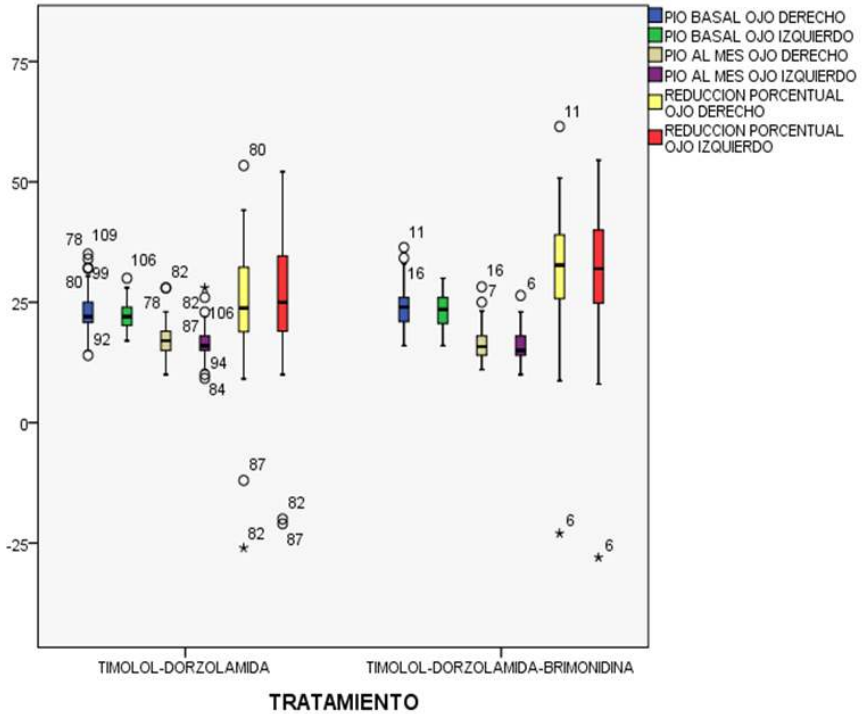


grupo de TDB 31,43% comparada con TD que obtuvo 25,44%, con una diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos  $OD < 0,001$   $OI < 0,005$  (Tabla 2).

En el gráfico 1 se muestra un diagrama de cajas y bigotes (Box-Plot), observando las representaciones gráficas de las medianas de la PIO basal, PIO al mes y la reducción porcentual dentro de los grupos estudiados.

Ambos grupos de pacientes tuvieron una significativa disminución de la PIO; esto es que lograron tener una reducción  $\geq 20\%$  de la PIO final comparada con su PIO basal al inicio del tratamiento. Dentro del grupo TDB se obtuvo un total de 122 ojos respondedores de un total de 139 ojos evaluados, de los cuales en el OD 61 (87,14%) ojos obtuvieron el efecto deseado de un total de 70 ojos derecho y OI obtuvo 61 (87,14%) ojos de un total de 69 ojos izquierdo, comparados con el grupo TD, que tuvo un total de 98 ojos respondedores de un total de 141 ojos evaluados, donde en el OD obtuvo 48 (68,57%) ojos de un total de 70 ojos derechos y el OI 50 (71,42%) ojos de un total de 71 ojos izquierdo, siendo estadísticamente significativos OD ( $p=0,008$ ) OI ( $p=0,009$ ) (Tabla 3).

Finalmente, se comparó la frecuencia de fluctuaciones y la tolerabilidad entre ambos grupos. En este estudio se observó que en el grupo TDB hubo 30 (41,67%) personas con fluctuaciones de la PIO comparada con el grupo TD, donde solo 15 (20,83%) personas presentaron fluctuaciones ( $P=0,007$ ). Por otro lado, sobre la tolerancia a los medicamentos estudiados obtuvimos que en el grupo de TDB 61 (84,72%) personas no reportaron ningún efecto adverso o molestia alguna en la historia clínica durante el 1er mes de tratamiento y en el grupo de TD 63 (87,50%) obtuvieron buena tolerancia al medicamento, demostrando no tener diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,630$ ) (Tabla 4).



Cajas y Bigotes (Boxplots) se observa las representaciones graficas de ambos ojos de las medianas de la PIO basal, PIO al mes y la reducción porcentual dentro de los grupos estudiados.

**Grafico 1.** Diagrama de Cajas y Bigotes de las medidas de presión intraocular y grupo de tratamiento en pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

Tabla 3

**DISTRIBUCIÓN DE OJOS NO RESPONDEDORES Y GRUPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**

No Respondedores	Grupo de tratamiento		*Valor p
	TDB	TDB	
Ojo derecho (No/T)	9 (12,9%)	22 (31,4%)	0,008
Ojo izquierdo (No/T)	8 (11,6%)	21 (29,6%)	0,009

\* $\chi^2$

Tabla 4

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN RESPUESTA Y GRUPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**

Respuesta	Grupo de tratamiento		*Valor p
	TDB (72 personas)	TDB (72 personas)	
Fluctuación (Si/T)	30 (41,67%)	15 (20,83%)	0,007
Tolerancia (Si/T)	61 (84,72%)	63 (87,50%)	0,630

\* $\chi^2$ 

## DISCUSIÓN

Entre los múltiples factores que favorecen la progresión del glaucoma la presión intraocular (PIO) es la de mayor importancia por ser modificable con el uso de tratamiento farmacológico, logrando evitar un mayor daño de las células ganglionares de la retina y axones, minimizando el riesgo de pérdida visual<sup>20</sup>. Actualmente contamos con diversos fármacos antiglaucomatosos con diversos mecanismos de acción; los más usados son los análogos de prostaglandina, betabloqueantes, agonistas alfa-adrenérgico y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Las terapias combinadas podrían tener mayor eficacia y seguridad que las monoterapias<sup>21</sup>. Conociendo la importancia de la disminución de la PIO, en nuestro estudio se analizó la PIO resultante en 2 grupos de pacientes con diagnósticos de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) tratados con las combinaciones de Timolol-Dorzolamida-Brimonidina (TDB) y Timolol-Dorzolamida (TD) por un periodo de 1 mes establecido por los autores por conveniencia propia.

En nuestro análisis se estudió un total de 280 ojos de 144 pacientes, demostrando que la combinación fija de TDB tuvo una mayor reducción de la PIO (OD -7.76mmhg, 31,62% y OI -7.45mmhg, 31,43%) com-

parada con la combinación fija TD (OD -5.80mmhg, 24,44% y OI -5.71mmhg, 25,44%); desde la PIO basal hasta 1 mes de tratamiento (OD  $p=0,001$  y OI  $p=0,005$ ). Si bien TDB tuvo mayor efecto reductor, ambos grupos tuvieron una significativa disminución de la PIO como tratamientos electivos para el GPAA. Baiza-Durán et al<sup>18</sup>, en un estudio similar, demostró que TDB (42,3%) tuvo una mayor reducción de la PIO comparada con TD (28,8%) a 6 meses de tratamiento en pacientes con GPAA. En su estudio concluye que TDB es más efectivo y seguro que TD. En otro estudio por el mismo autor<sup>22</sup> sobre la combinación TDB, comparada Timolol-Brimonidina (TB) en pacientes con GPAA en 3 meses de tratamiento, encontró una mayor reducción en el grupo de TDB (-4.3mmhg, 22,63%) comparada con la combinación fija de TB (-2.3mmhg, 12,04%), demostrando tener mayor efectividad y seguridad el grupo TDB. Sin embargo, Seymenoğlu G<sup>23</sup> concluye que en su grupo de pacientes tratados con TD obtuvieron una mayor reducción de 36% a 1 mes de tratamiento y 38% después de los 12 meses. Si bien nuestro estudio no se alargó a 3 meses, podemos decir que el grupo de pacientes estudiados por él tuvieron una PIO basal superior a la nuestra 29,83 mmhg. En nuestro estudio se obtuvo una PIO basal de 23,04 mmhg; además los pacientes estudiados por Seymenoğlu G estuvieron sometidos a inyección intravitrea de acetona de triamcinolona (ATIV). De la misma forma Hender, et al<sup>24</sup> y Pajic B. et al<sup>25</sup> hacen referencia que el grupo TD posee una reducción 40% y 28%, respectivamente, sobre su PIO basal; sin embargo, en su estudio sus pacientes tuvieron una PIO basal de más de 30mmhg.

En nuestro estudio hemos encontrado que el grupo TDB obtuvo 122 ojos (87,77%) respondedores al tratamiento de un total de 139 ojos evaluados comparado con TD, que obtuvo 98 ojos (69,50%) respondedores al tratamiento de un total de 141 ojos examinados. Ambos grupos de pacientes obtuvieron un buen número de respondedores, esto es que superaron la reducción mínima del 20% establecida como meta

por un medicamento antiglaucomatoso<sup>12,13</sup>, mostrando que el grupo de TDB obtuvo una mayor cantidad de respondedores comparados con el grupo TD.

La tolerabilidad de los medicamentos estudiados también fue analizada en ambos grupos de pacientes, demostrando no haber diferencias significativas entre ambos grupos ( $P=0,630$ ); esto significa la buena respuesta y la poca producción de molestias por los fármacos estudiados que alientan al paciente a continuar con su uso cotidiano del medicamento. Rivera-Castro et al<sup>26</sup>, en su estudio farmacocinético, demostró que la combinación fija de TDB posee una buena biodisponibilidad del medicamento en su trayecto por la córnea hasta el humor acuoso con un pase rápido, buen tiempo de vida y buen porcentaje de biodisponibilidad con diferencias por sus propiedades fisicoquímicas, corroborando la buena tolerabilidad del paciente.

Finalmente, una de las variables que más interés ha resultado en este estudio es el nivel de fluctuaciones que producen los grupos de estudio, siendo el grupo de TDB el que mayor fluctuación presentó durante el día, comparada con el grupo TD. Asrany Sanjay<sup>27</sup>, en su estudio de los factores de riesgo asociados con las variaciones de la PIO en pacientes con GPAA, demostró que las fluctuaciones durante el día de la PIO son factores de riesgo independientes para la progresión de la enfermedad. Posteriormente, Boland MV y Quigley HA<sup>28</sup>, en su estudio de los factores de riesgo en GPAA, confirmaron los resultados demostrados por Asrany, que también concluyó que los pacientes con fluctuaciones diurnas de PIO de  $\pm 5,4\text{mmHg}$  presentan hasta seis veces mayor riesgo de progresión de glaucoma que los que tienen una fluctuación de  $\pm 3,1\text{mmHg}$ . Además, Srinivasan S. et al<sup>29</sup>, en su estudio analizó las fluctuación de la PIO diurna durante 2 semanas, demostrando que en pacientes con GPAA posee una fluctuación de  $4,47 \pm 1,69 \text{ mmhg}$ , además, en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado (GAC), una fluctuación de  $4,64 \pm 1,92\text{mmhg}$ . Esto significa

que en pacientes con diagnósticos de glaucoma de ángulo abierto y ángulo cerrado se presenta mayor fluctuación durante el día comparada con pacientes de PIO normal y sin glaucoma, aunque ese estudio tuvo cierta limitación al no tener un grupo comparativo de pacientes con PIO normales, pero sí contó con un grupo de pacientes con sospecha de algún tipo de glaucoma, cuyo nivel de fluctuación fue de  $3,62 \pm 1,47$  mmhg. Por último, Yuri Fujino et al<sup>30</sup>, en la evaluación de la progresión del glaucoma estudió un total de 1348 ojos de 805 pacientes con GPAA, y demostró que el rápido progreso del glaucoma estaba asociado a las fluctuaciones, aunque también demostró que este no era el caso cuando el promedio de la PIO estaba debajo de 15 mmhg. Ahí radica la importancia en la reducción de la PIO para evitar el progreso del glaucoma, así como también controlar las fluctuaciones beneficia este propósito.

Las limitaciones del presente estudio fueron: primero, el diseño, al ser observacional y retrospectivo, no se ha logrado controlar los posibles sesgos que con lleva este tipo de estudios. Segundo, el tiempo de estudio es relativamente corto; un estudio a largo plazo debería mostrar mejores resultados en cuanto a la comparación de efectividad y seguridad. Tercero, las fluctuaciones solo se registraron al finalizar el tratamiento, por lo que este estudio no cuenta con el nivel de fluctuaciones del paciente al iniciar el tratamiento. Cuarto, se tendría que hacer un seguimiento a cada grupo de pacientes en cortos periodos de tiempo valorando y registrando la PIO máxima y la PIO mínima del día para un mejor estudio de las curvas de PIO. Quinto, nos hemos basado en lo descrito en las historias clínicas, pudiendo haber falta de registro. Sexto, nosotros asumimos el cumplimiento a cabalidad de parte del paciente. Séptimo, no se controló la calibración y el tipo de tonómetro usado para las tomas de PIO durante la consulta. Octavo, las PIO fueron tomadas por diferentes observadores en diferentes días y momentos.

## CONCLUSIONES

La combinación fija de TDB tuvo una mayor reducción media de la PIO y mayor número de respondedores comparado con TD, demostrando tener mayor efectividad hipotensora a 1 mes de tratamiento. Ambas combinaciones fijas tuvieron buena tolerabilidad por los pacientes estudiados, siendo recomendables por su seguridad y poder reductor de la PIO en pacientes con diagnóstico de GPAA. Por otra parte, en este estudio el grupo de TDB tuvo mayor porcentaje de pacientes con fluctuaciones comparadas con TD en el periodo de estudio.

Se recomienda realizar estudios con un tiempo de observación mayor, para poder determinar si el beneficio del tratamiento con TDB realmente es superior en el tiempo con relación a la combinación TD en cuanto a su poder hipotensor; además, se necesitaría realizar estudios prospectivos y retrospectivos para corroborar el nivel de fluctuaciones que se generan con el uso de estas terapias; debido a que es muy importante reducir la PIO, pero si al hacer esto producimos un aumento de las fluctuaciones diarias, estaríamos progresando el daño a la retina ocasionada por el glaucoma. A su vez, sería interesante realizar estudios donde se evalúen el costo efectividad entre ambos grupos de fármacos.

**Financiamiento:** El financiamiento fue con recursos propios y autofinanciado, precisándose que esta investigación no contó con ningún apoyo o patrocinio de ninguna marca farmacéutica.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al.; Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep;5(9):e888-97.
2. Campos B, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzales C, Tecse A, et al. Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. 2014; Disponible en:<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/9647>
3. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar; 90(3): 262-7.
4. Yokoyama Y, Maruyama K, Konno H, Hashimoto S, Takahashi M, Kayaba H, et al. Characteristics of patients with primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma at a university hospital: a cross-sectional retrospective study. *BMC Res Notes*. 2015 Dic; 8(1). Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/360>.
5. Fujino Y, Asaoka R, Murata H, Et al. Evaluation of Glaucoma Progression in large-Scale Clinical Data: Japanese Archive of Multicentral Databases in Glaucoma (JAMDIG), *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016 Feb; 57:2012–2020.
6. Riordan-Eva, Emmett t, Cunningham jr, Vaughan y Astury *Oftalmologia General*, 18ª edición, McGraw Hill 2012, 11:230-231.
7. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom* 2016; OPTOM-184: 1-8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1888429616000212>.
8. Razeghinejad MR, & Nowroozzadeh MH. Editorial: Update on Glaucoma Diagnosis and Management. *Open Ophthalmol J*. 2016 Feb; 10(Suppl 1: M1):33-4.
9. Castañeda Díez R, Jiménez Román J, & Iriarte Barbosa MJ. Concepto de sospecha de glaucoma de ángulo abierto: definición, diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Oftalmol*. 2014 Oct; 88(4): 153-60.
10. Jampel HD. A Quarter Century's Progress in the Treatment of Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2015 Jul; 122(7): 1277-9.
11. Heijl A, Leske M, Bengtsson B, & et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct; 120(10): 1268-79.



12. Aviles-Calderon, Encinas-Zevallos, Vargas-Chang, Puesta al día en Glaucoma Nuevos enfoques en diagnóstico y tratamiento. *Revista UPCH Diagnostico*, 2014, Abril-Junio, 53(2):79-87.
13. Laporte-Quesada, El Glaucoma y su tratamiento farmacológico. *Rev Med Costa Rica* 2014;(610): 297-303.
14. Kanski J. *Oftalmología Clínica: Setima Edición*. Elsevier 2011; (10): 311-400.
15. Burr J, Mowatt G, Hernandez R, Siddiqui M, & Cook J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Nov; 11(41): 190.
16. Anders-Bergström, Frédérique-Maurel, Claude-Le Pen, Emilie-Lamure, Michael-Kent, Isabelle-Bardoulat, Gilles Berdeaux, Daily costs of prostaglandin analogues as monotherapy or in fixed combinations with timolol, in Denmark, Finland, Germany and Sweden. *Clinical Ophthalmology* 2009;3 471-481.
17. Parul-Ichhpujani, Jay-Katz; Efficacy, safety and tolerability of combination therapy with timolol and dorzolamide in glaucoma and ocular hypertension. *Dove medical espress, Drug, Healthcare and Patient Safety*, 2010, 2:73-83.
18. Baiza-Durán LM, Alvarez-Delgado J, Contreras-Rubio AY, Medrano-Palafox J, De Luca-Brown A, Casab-Rueda H, et al. The efficacy and safety of two fixed combinations: timolol-dorzolamide-brimonidine versus timolol-dorzolamide. A prospective, randomized, double-masked, multi-center, 6-month clinical trial. *Ann Ophthalmol Skokie*. 2009; 41(3-4): 174-8.
19. Michelessi-M, Lindsley-K, Yu-T, Li-T, Combination medical treatment for primary open angle glaucoma and ocular hypertension: a network meta-analysis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD011366.
20. Pérez D. El glaucoma: un problema de salud mundial por su frecuencia y evolución hacia la ceguera. *MEDISAN* 2014;18(2):249.
21. Eisenberg, *Treatments for Open-Angle Glaucoma: A Review of the Research for Adults*, 2013 april, Centro de Práctica Basada en la Evidencia de la Universidad Johns Hopkins, AHRQ Pub. No. 12(13)-EHC038-B.
22. Baiza-Durán LM, Llamas-Moreno JF, Ayala-Barajas C, & Gonzalez-Lomeli M. Comparison of timolol 0.5% + brimonidine 0.2% + dorzolamide 2% versus timolol 0.5% + brimonidine 0.2% in a Mexican population with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2012 Jul; 1051.

23. Seymenoğlu G, Baser EF, Öztürk B, & Gülhan C. Comparison of Dorzolamide/Timolol Versus Brimonidine/Timolol Fixed Combination Therapy in the Management of Steroid-Induced Ocular Hypertension: *J Glaucoma*. 2015 Feb; 24(2): 111-6.
24. Henderer JD, Wilson RP, Moster MR, et al. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30mm Hg. *J Glaucoma*. 2005;14: 267–270.
25. Pajic B. Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, gained in Swiss ophthalmologists offices. *Curr Med Res Opin*. 2003;19: 95–101.
26. Rivera-Castro, Contreras-Rubio, Urquides-Espinoza, Tornero-Montaño, Baiza-Durán, Quintana-Hau, Estudio farmacocinético de una solución oftálmica en combinación fija de tartrato de brimonidina, dorzolamida y timolol. *Rev. Mex. Oftalmol*. Vol. 85, N° 2, 2011.
27. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:134-142.
28. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma*. 2007; 16:406-418.
29. Srinivasan S. et al. Diurnal Intraocular pressure fluctuation and its risk factors in angle-closure and open-angle glaucoma. *EYE* 2016; 30, 362-368.
30. Yuri Fujino et al. Evaluation of Glaucoma Progression in Large-Scale Clinical Data: The Japanese Archive of Multicentral Databases in Glaucoma (JAMDIG). *IOVS* 2016 Abril; 57(4):2012-2020.