

11234

22  
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA  
I. S. S. S. T. E

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

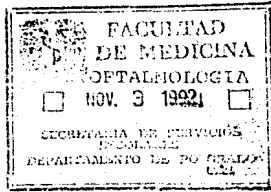
"ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TIMOLOL, PILOCARPINA Y  
ACETAZOLAMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA".

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL DR.

LUIS FRANCISCO ESCOTO PALAFOX.

TESIS CON  
VALIA DE ORIGEN

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:



1992  
*[Signature]*

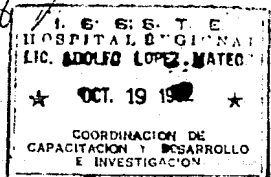
DR. RICARDO LOPEZ FRANCO  
Coordinador de Capacitación y  
Desarrollo e Investigación.

DR. FERMIN LOZANO GUEVARA  
Profesor Titular del Curso

*[Signature]*

DR. AMADO GOMEZ ANGELES  
Coordinador de Cirugía.

20 OCT. 1992



ISSSTE Subdirección General Médica  
Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación  
Departamento de Investigación



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Página
1. Resumen.....	1
2. Summary.....	2
3. Introducción.....	3
4. Bibliografía.....	9
5. Material y métodos.....	11
6. Resultados.....	13
7. Discusión.....	15
8. Conclusiones.....	17
9. Anexos.....	18

R E S U M E N

## RESUMEN

Este trabajo es una evaluación y comparación de los tres medicamentos existentes en el Sector Salud: Timolol, acetazolamida y pilocarpina, administrada en pacientes de primera vez en la consulta de oftalmología diagnosticados con glaucoma en el Hospital Regional "Adolfo López Mateos" - del ISSSTE.

Se atendieron 22 pacientes obteniendo a tratar 35 ojos con glaucoma en los cuales se administró al azar pilocarpina, acetazolamida o timolol tomando nueva tonometría después de 7 días de tratamiento. Se encontró que los tres medicamentos fueron efectivos.

Se observó que los tres promedios postratamiento no fueron iguales estadísticamente; ya que el promedio del grupo de timolol fue mejor que el promedio del grupo de acetazolamida (Varianza =  $p < 0.05$ ). El promedio del grupo de pilocarpina fue similar al del grupo de acetazolamida y de timolol (Varianza =  $p < 0.05$ ) en ambos casos.

## S U M M A R Y

## S U M M A R Y

This work is an evaluation and comparison - of the three drugs which there are in the Sector Salud: Timolol, acetazolamide and pilocarpine - that were given to patients of first time in the ophthalmology consults, with diagnostic of glaucoma in The -Hospital Regional- "Adolfo López Mateos" del ISSSTE.

22 patients were attended obtaining 31 eyes with glaucoma. they were administered: pilocarpine, acetazolamide or timolol, doing a new tonometric examination after seven days of treatment. Finally, the three medicaments were effective.

It was observed that the three middles post-treatment statistically were not identical since the group's middle of timolol was best than the group's middle of acetazolamide ( $V = p < 0.05$ ). The group's middle of pilocarpine was similar to the acetazolamide and timolol group - - - - - ( $V = p < 0.05$ ) in both cases.

## I N T R O D U C C I O N



## INTRODUCCION

Se define al glaucoma como aquella alteración de la integridad funcional del ojo ocasionada por un desequilibrio en la tensión intraocular con respecto a la resistencia del nervio óptico, ocasionando - daño a este último. Con el término de glaucoma, se designa a un grupo de enfermedades que tienen signos característicos como son: Aumento - de la presión intraocular (PIO), disminución del campo visual y aumen - to en el tamaño de la excavación del disco óptico que puede llegar a la atrofia de este último.

La PIO está determinada por la producción de humor acuoso, en equilibrio con la resistencia de salida por el ángulo de la cámara anterior y el nivel de la presión venosa episcleral. Las cifras que se consideran normales en tensión ocular es entre 10 mm Hg y 20 mm Hg. - Cuando hay un aumento de estas cifras se denomina hipertensión intraocular y es signo de sospecha de glaucoma.

Del 10 al 11 % de los ciegos en EUA, el causante directo es el -- glaucoma, con un incremento anual de 5,500 casos.

La clasificación principal es de acuerdo al ángulo de la cámara anterior, esto es: glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado, ambos primarios o secundarios, y por otro lado, los de tipo -- congénito. otra clasificación se basa tomando en cuenta el sitio de -- la obstrucción: Pretrabecular, trabecular y postrabecular.

Como etiopatogenia se considera que el aumento de la tensión ocu - lar provoca muerte de las fibras nerviosas del disco óptico. Para es-- to, existen dos teorías: La mecánica, que refiere daño directo sobre los axones, por compresión, al aumentar la PIO, o disminuir la resis-

tencia de la cabeza del disco óptico. La teoría hidráulica dice que el daño al disco óptico es por disminución de la irrigación de éste al aumentar la tensión intraocular provocando anoxia y muerte de los axones de la papila. La resistencia del disco óptico está determinada --- por tres factores principalmente: 1. Diámetro del anillo escleral, --- 2. Resistencia de la lámina cribosa, y 3. La integridad de la irrigación sanguínea del disco.

El diagnóstico está dado clásicamente por tres signos cardinales los cuales son: Aumento en la PIO, disminución del campo visual y aumento en la excavación fisiológica del disco óptico. Existen signos -- secundarios como son: Dolor, visión borrosa, visión con halos de colores. Estos síntomas van en proporción directa con la PIO, es decir que la tensión ocular por arriba de 35 mm de mercurio despertará dolor, -- así como edema corneal que provocará visión con halos de colores y visión borrosa, si es mucho mayor. Con tensión menos de 35 mm. Hg., el -- glaucoma es asintomático con mucha frecuencia. El encontrar un signo -- cardinal únicamente durante algún examen de rutina obliga a descartar el glaucoma con los siguientes signos cardinales.

El tratamiento se divide en dos: Médico y quirúrgico. Generalmente en todos los casos, se inicia el tratamiento médico y en caso de no responder a medicamentos, se realiza tratamiento quirúrgico en el glaucoma de ángulo abierto. En glaucoma de ángulo cerrado, la terapia puede ser opcional; sin embargo la tendencia actual es hacia el tratamiento quirúrgico para prevenir un ataque agudo de glaucoma. Se han efectuado -- tratamientos con Rayo Lasser en el glaucoma, consistentes en iridectomías y trabeculotomías, que se encuentran en experimentación actualmente con éxito.

El tratamiento médico actual es a base de agentes colinérgicos, -

inhibidores de la anhidrasa carbónica, betabloqueadores adrenérgicos, y adrenérgicos. Los primeros tres grupos son los que interesan en este trabajo; ya que se tomó el principal fármaco representante de estos grupos: Pilocarpina, acetazolamida y timolol.

La pilocarpina mimetiza la acción de la acetil colina que es un neurotransmisor postganglionar, el cual es sintetizado por la enzima acetil transferasa que produce efectos para los receptores colinérgicos relacionándose con nervios terminales, y a los pocos segundos hidrolizada por la colinesterasa, su destrucción rápida permite a los receptores colinérgicos, polarizarse y prepararse para la siguiente estimulación.

En el glaucoma de ángulo cerrado, se utiliza como tratamiento corto y como preparación para el tratamiento quirúrgico, provoca miosis, y alejan el iris periférico del trabéculo por adelgazamiento del iris ayudando con esto a un aumento en la salida de humor acuoso hacia el trabéculo. En cifras mayores de 45 mm Hg. ocasionalmente puede no responder el iris al medicamento por parálisis del músculo ciliar debido a la izquemia, en este caso se llama crisis glaucomatosa.

En el glaucoma de ángulo abierto, los agentes colinérgicos reducen la PIO, incrementando la facilidad de salida por estimulación parasimpático-mimética que al provocar miosis tracciona el músculo ciliar, a su vez hay tracción del espión escleral y la malla trabecular que abre los orificios trabeculares y apertura del canal de Schlemm.

Actualmente la pilocarpina es el agente colinérgico más usado en el tratamiento del glaucoma; es hidrosoluble, hidrociorado, se encuentra en solución de nitrato, de concentración del 1 al 4 %, es altamente estable a la luz y a niveles altos de pH, penetra a la cornea muy bien y produce una baja incidencia a las alergias. El vehículo usual -

es la hidroximetilcelulosa y alcohol polivinílico; se agregan cloruro de benzalconio y cloruro de sodio EDTA para prevenir el cultivo de microbios. Su aplicación es tópica con una vida media de 4 horas; su acción comienza a los 30 minutos; su pico máximo es a las 2 horas siguientes a su administración. Los efectos desagradables son miosis y miopización; sin embargo pueden ser aceptados si el paciente se acostumbra a ellos.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica son los únicos agentes sistemáticos utilizados para el tratamiento de glaucoma. Estas drogas reducen la presión disminuyendo la formación del humor acuoso, y es de utilidad en todas las formas de glaucoma. El prototipo de estos medicamentos es la acetazolamida desde 1954. La anhidrasa carbónica cataliza la reacción:  $\text{CO}_2 + \text{OH} = \text{HCO}_3$ . Esta enzima se encuentra en muchos tejidos del cuerpo incluyendo: La corteza renal, mucosa gástrica, células rojas de la sangre, pulmones, páncreas y sistema nervioso central. En el ojo se encuentra en el endotelio corneal, epitelio no pigmentado del iris, epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar humano, célula de Müller y el epitelio pigmentado de la retina. La anhidrasa carbónica existe en múltiples formas de las cuales las isoenzimas II y IV se encuentran dentro del ojo. La isoenzima II está localizada en el citoplasma del epitelio no pigmentado y fuera del endotelio corneal y cristalino. La isoenzima IV está en la membrana de los tejidos mencionados.

La formación de bicarbonato es el proceso cardinal en la producción de humor acuoso ya que el ión opositor del bicarbonato es el sodio, los cuales son transportados activamente a la cámara posterior y por osmolaridad causan movimiento de fluidos a la misma cámara donde el  $\text{H}^+$  es removido por la hemoglobina.

La acetazolamida se presenta en tabletas de 125 y 250 mg., ampolle-

tas de 500 mg y en solución liberadora de 500 mg. Su efecto inicia a las 2 horas y su efecto máximo es a las 4 horas. La dosis oral es de 250 mg cada 6 horas y pueden darse hasta 500 mg por dosis. La administración en niños es de 5-10 mg por kilogramo de peso cada 6 horas. Entre los efectos secundarios se encuentran: malestar ácido péptico; así como calambres por pérdida de potasio, secundario a su efecto diurético.

Los betabloqueadores son ahora el agente hipotensor mas usado ya -- que no producen la miosis y la miopización de la pilocarpina. Se cree -- que que hay una disminución de la presión intraocular de aproximadamente un 32 - 47 %, debido a que causa una disminución en la producción del -- humor acuoso. No hay datos de que influya en la salida de humor acuoso. Su acción sobre el humor acuoso es por antagonización de los efectos de las catecolaminas sobre los receptores BETA II. La administración tópica en un ojo reduce la presión contralateral por efectos sistemáticos -- menor que en el ojo opsilateral ya sea por mediación del SNC o por dismi -- nución de la TAS.

El timolol es el betabloqueador tipo, antagonista betadrenérgico no selectivo, beta I y II, diez veces mas potente que el propranolol, como -- todos los betabloqueadores, reduce la presión intraocular en los ojos -- normales, y con glaucoma, sin efectos visuales acomodativos.

El timolol se encuentra en el comercio, en concentraciones de 0.25 y 0.50 %. Su efectividad está relacionada con la pigmentación del iris; -- esto es que para iris mas oscuros será necesaria mayor concentración; -- penetra al ojo 30 a 60 segundos después de la administración y retorna -- a la línea basal de 24 a 48 horas; por lo que debe ser administrado cada 12 o 24 horas, ya que la concentración aumentaría dosis mas frecuentes -- con aumento de los efectos secundarios. Aproximadamente 90 % de los pa -- cientes responde a la administración inicial del timolol 40 % o mas;

sin embargo esta disminución decrece a los pocos días. A este efecto se le denomina: "Escape a corto plazo". Este efecto se explica por disminución de la sensibilidad ocular a los antagonistas betadrenérgicos. - Los efectos secundarios son mínimos a las dosis usuales; están contraindicados en pacientes con bloqueo AV. Puede ser combinado con pilocarpina y acetazolamida con efecto sumatorio.

Para valorar la utilidad del timolol, pilocarpina y acetazolamida se efectúa un estudio prospectivo y comparativo aleatorio en el servicio de Oftalmología del Hospital Regional "Adolfo López Mateos" en pacientes con glaucoma en un período de un año a partir del 1/o. de mayo de 1991 - al 1/o. de mayo de 1992.

B I B L I O G R A F I A

## B I B L I O G R A F I A

1. F. W. Boozman, R. Casseiker. "Long-term evaluation of 0.25% and ti  
molol therapy, for elevated intraocular pressure". Arch. ophthalmology, Vol. 106 may 1988 614 p.
2. H. Gerber, B. Cantor, C. Brater. "Sistemic drugs interactions --  
with topical glaucoma medications. Survey Vol. 35 nov-dec., 3 -  
1990, 205 p.
3. P. Lee, S. Podos, J. Serle. "Intraocular pressure effects of mul-  
tiple doses of drugs applied to glaucomatous monkey eyes". Arch  
ophthalmology. Vol. 105, feb. 1987, 249 p.
4. P. Lichten. "Intraocular pressure effects of anhidrasa carbonic -  
inhibitors in glaucoma open angle". American Journal Ophtalmology  
1989 jan. 15, 107 (1): 11-17 p.
5. H. J. Merté. "Metipranolol, pharmacology of beta-blocking agents  
and use of metipranolol in ophthalmology. Springer-Verlang Wien -  
New York. 1-34 p. 1983.
6. R. Rodríguez "Vamedocum académico de medicamentos, tomo II. pro-  
grama de texto universitario, UNAM Fac. de Med. 1988.
7. R. Rachert. "Intraocular pressure response to replaing pilocarpi-  
na with carbacol". Am. J. ophthalmology 1988, dec. 15, 100 (6) -  
747-8.



8. Shaffer and Becker "Clinics and therapy of glaucoma 1987". 479-500.
9. M. Sherwood. "New topical treatments for glaucoma". Ophthalmologic Clinics of Northamerican. Sauders, dec. 1991, 803 p.
10. D. Wayne. "Bioestadística". Limusa 1990, 3a. edición.

# M A T E R I A L S M E T H O D S

Se estudiaron en orden secuencial, pacientes que acudieron al -- servicio de oftalmología en el período comprendido entre el 1/o. de -- mayo de 1991 al 1/o. de mayo de 1992 y que tuvieron diagnóstico de -- glaucoma reciente de ojo abierto; se incluyeron pacientes de ambos -- sexos mayores de 18 años , derechohabientes del ISSSTE que no tu--- vieran tratamiento en las últimas 72 hrs. y que aceptaron el estudio; se excluyeron a los pacientes que tuvieran PIO mayor de 45 mm Hg por considerarse crisis glaucomatosa y aquellos que tuviesen alguna con-- traindicación a los medicamentos. No se eliminó a ningún paciente; se les efectuó, a todos los pacientes, historia clínica en donde se anotan: agudeza visual, edad, sexo, presencia de ojo rojo, dolor, -- etc.

Se tomó agudeza visual con proyector de optotipos marca "Ameri-- can Optical", de cada ojo por separado con estenopéico para valorar capacidad visual. Se realizó examen de fondo de ojo con oftalmosco-- pio "Welch Allyn", para valorar tamaño de la excavación del disco - óptico. La tensión ocular fue tomada con tonómetro de aplanación -- "Haag Streit", el cual se encuentra montado en lámpara de hendidura de la misma marca, previa instalación de gotas de anestésico tópico ya sea proparacaína o tetracaína. Se revisó ángulo iridocorneal de-- la cámara anterior con lente de Goldmann marca: "Inami" para clasifi-- car en ángulo abierto o cerrado del glaucoma. Por último se tomó -- campimetría central y periférica con campímetro central en la pantalla tangencial, perímetro de Goldmann marca: "Haag Streit".

Los pacientes diagnosticados con glaucoma se dividieron aleato-- riamente en tres grupos: El grupo I fue el grupo tratado con acetazo-- lamida 250 mg cada 6 horas por 7 días. el grupo II fue tratado con -

pilocarpina al 4%, una gota cada 6 horas en el ojo u ojos afectados. Y el grupo III tuvo tratamiento con timolol al 0.5%, una gota en el ojo afectado cada doce horas. La pilocarpina y la acetazolamida fueron administradas también por 7 días.

Al término del tratamiento por siete días de los tres grupos, se hizo nueva toma de presión intraocular con el mismo tonómetro -- antes mencionado. Anotándose la nueva PIO. Los casos en los que la presión intraocular no haya llegado a límites de seguridad serán -- considerados fracasos y se agregará tratamiento adicional para seguridad del paciente (Terapia de rescate).

Se presentan resultados, tablas, gráficas y se analizan con " de Student pareada, análisis de varianza para tres medias, diferencia verdaderamente significativa de Tukey y modificada Spj ó Tuall y Stolino y Ji cuadrada (contingencia).

## R E S U L T A D O S

## R E S U L T A D O S

Fueron detectados 22 pacientes de primera vez con diagnóstico de glaucoma durante un año de trabajo: del 1/o. de mayo de 1991 al 1/o. de mayo de 1992. En total fueron 7 hombres (32%) y 15 - mujeres (68%) (Fig. 1). Las edades estaban comprendidas entre - los 35 y 83 años, con un promedio general de edad de 65 años, - mediana de 70 y moda de 60 años. En hombres fue de 65.5 años y mujeres de 65 años. (Ver tabla 1).

De los 22 pacientes detectados 13 fueron diagnosticados con glaucoma bilateral (59%) y 9 fueron unilaterales (41%). De los casos bilaterales 5 fueron hombres (38%) y 8 fueron mujeres - - - (62%). De los casos unilaterales 4 fueron hombres (44%), y 5 - - - fueron mujeres (66%). De los casos masculinos, el 50% fue en ojo derecho y 50% en ojo izquierdo. En los casos unilaterales femeninos, el 57% fueron en ojo izquierdo y 43% en ojo derecho. (ver - tabla 2).

Los valores basales del grupo I fueron en promedio de  $34.5 \pm 12.49$ , con intervalos de confianza de 95% y postratamiento de - -  $25.5 \pm 23.78$  con IC al 95%, observando una disminución promedio de  $-4.5 \pm 3.67$  con IC del 95% significativo ( $T = 0.01 < p < 0.025$ ). Los valores basales de la pilocarpina (grupo II) fueron en promedio de  $26.07 \pm 4.88$  con IC de 95% y postratamiento de promedio de  $20.38 \pm 4.32$  con IC de 95%, observando una disminución promedio de  $-5.76 \pm 2.13$  con IC de 95% significativo ( $T = P < 0.005$ ). En el grupo de timolol, los valores basales fueron en promedio de - - -  $24.68 \pm 0.42$ , con IC de 95% y postratamiento de  $19.00 \pm 1.94$  con IC

953, observando disminución promedio de  $-5.48 \pm 1.14$  con IC de 95% significativo ( $T = p < 0.005$ ).

Se observó que en grupo I hubo un éxito y tres necesitaron terapia de rescate; del grupo II, 9 fueron éxitos y 4 ameritaron terapia de rescate. Del grupo III hubo 12 éxitos y 6 ameritaron terapia de rescate, que con la acetazolamida hay mas fracasos que con timolol y pilocarpina; pero sin significancia estadística ( $\chi^2 = p < 0.10$  en  $\chi^2$ ).

Se observó que las tres medias postratamiento no fueron iguales, ya que el promedio del grupo de timolol fue mejor que el promedio del grupo de acetazolamida (Varianza =  $p < 0.05$ ), el promedio del grupo de pilocarpina fue similar al del grupo de acetazolamida y de timolol ( $V = p < 0.05$ ), en ambos casos.

En el grupo I hubo parestesias distales como efectos colaterales en dos pacientes, las cuales cesaron a las 80s semanas del tratamiento con acetazolamida. En el grupo II un paciente tuvo disminución de agudeza visual por miopización secundaria al medicamento. En el grupo III no se presentaron efectos colaterales aparentemente.

## D I S C U S S I O N



## D I S C U S I O N

En nuestro estudio, la frecuencia de glaucoma de ángulo cerrado - y ángulo abierto es similar a la referida en la literatura en cuanto a proporción.

Todas las publicaciones refieren que existe un aumento en cuanto a edad entre la sexta y séptima década de la vida en todos los tipos de glaucoma. En el trabajo presentado también nosotros encontramos un pico entre esas edades del padecimiento.

Sobre la incidencia de la enfermedad de acuerdo al sexo, encontramos similitud también con los resultados publicados de acuerdo a que la incidencia es mayor en mujeres en proporción de tres a uno -- misma proporción que obtuvimos en nuestro trabajo; sin embargo otras publicaciones obtuvieron proporciones de uno a uno.

En cuanto a casos bilaterales, la incidencia fue mayor que los casos unilaterales; en las referencias estudiadas, no encontramos estudios para hacer comparaciones a este respecto. Lo mismo sucedió al encontrar nosotros, casi un 50 % de los casos unilaterales en ojo derecho, y el otro 50 % para ojo izquierdo, no encontramos referencias a este respecto.

La acetazolamida tuvo un promedio de disminución de la PIO, menor a la referida en la literatura, no siendo así los datos obtenidos de la pilocarpina y el timolol, que en cambio resultaron casi similares. El promedio de los tres grupos no fue igual, quedando el -- promedio del grupo analizado de timolol mas arriba que el grupo de acetazolamida, en cuanto a efectividad; sin embargo el promedio de la pilocarpina y el promedio del timolol es similar en efectividad, aun-

que ligeramente por arriba se encuentra el timolol de la pilocarpina.

En los tres grupos hubo una disminución de PIO estadísticamente significativa, así como la comparación estadística fue real encontrando los mismos datos en la literatura.

# C O N C L U S I O N E S

## C O N C L U S I O N E S

1. La edad promedio de presentación de glaucoma es entre los 50 y 80 años.
2. El sexo de mayor riesgo para el glaucoma es el femenino.
3. El glaucoma de mayor porcentaje es el bilateral.
4. Los tres medicamentos utilizados fueron efectivos en el tratamiento de glaucoma, ya que fueron eficaces para disminuir la PIO.
5. El timolol fue el medicamento mas efectivo para disminuir la PIO continuando la pilocarpina con un promedio similar y con un poder mas bajo, la acetazolamida; pudiéndose demostrar su acción con significancia estadística.

A N E X O S

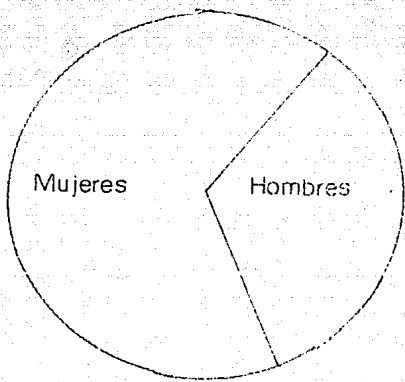
**Incidencia de casos de glaucoma unilateral  
y bilateral**

	NO DE CASOS	%	SEXO	%		
BILATERAL	13	59%	M	71.4 %		
			F	53 %	O D	O I
UNILATERAL	9	41%	M	29.6 %	50 %	50%
			F	47 %	57%	43%
TOTAL DE CASOS	22	100%				

FUENTE: PROPIA

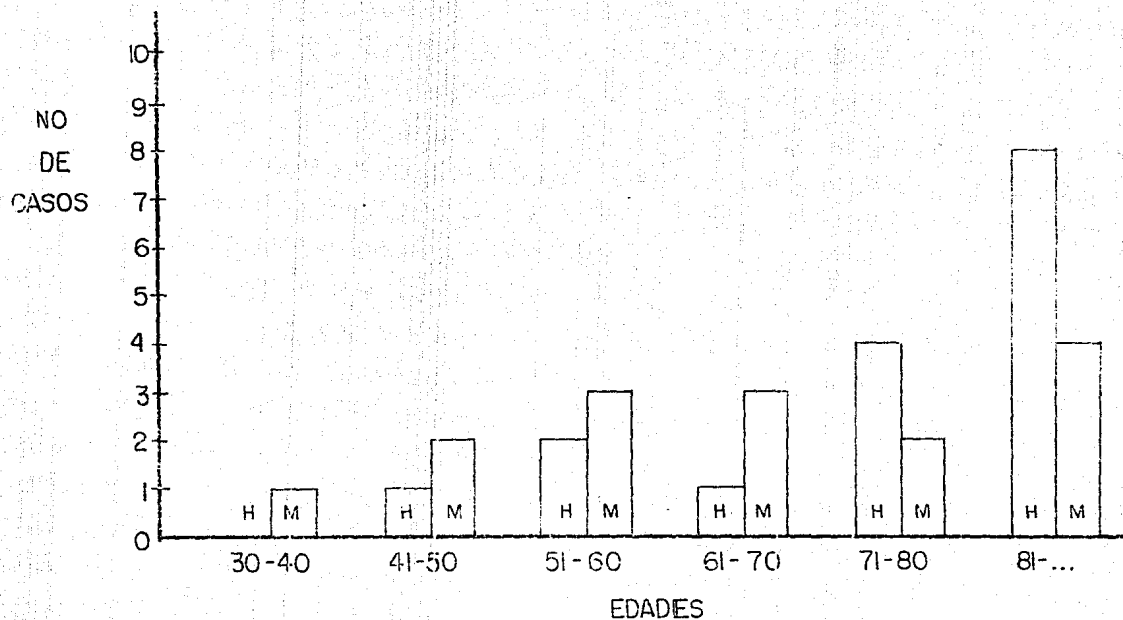
# GRAFICA I

HOMBRES	7	32%
MUJERES	15	68%
TOTAL	22	100%



**Incidencia de glaucoma por sexo**

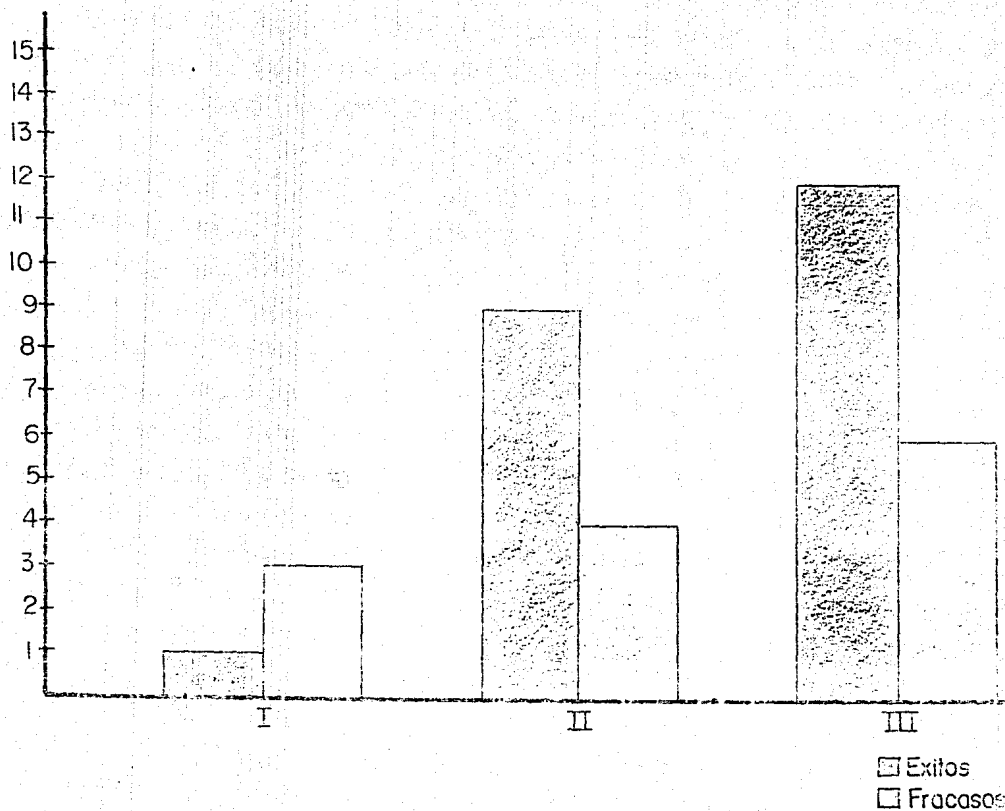
## GRAFICA 2



Grafica de incidencia de glaucoma por edad



## GRAFICA 3



Incidencia por grupo de exitos y fracasos