



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

11239

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

**ACETAZOLAMIDA COMPARADA CON BRINZOLAMIDA
EN PACIENTES SANOS Y SU EFECTO ADITIVO.**

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el diplomado de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta el

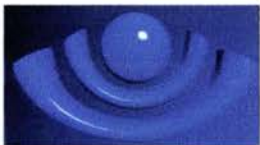
Dr. ISAAC ZONANA SITTON

DIRECTOR DE TESIS.

DR. CURT HARTLEBEN MATKIN

México, D. F.

2004.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



~~DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS~~

Profesor Titular del Curso



DR. CURT HARTLEBEN MATKIN

Director de Tesis



DRA. CLAUDIA MURILLO CORREA

Jefa de Enseñanza



INSTITUTO DE
OFTALMOLOGIA

FUNDACION CONDE DE VALENCIANA

JEFATURA DE ENSEÑANZA

Chimalpopoca 14 México 8, D. F.

Col. Obrera

ÍNDICE

Título	4
Antecedentes	5
Objetivo	9
Método	9
Resultados	10
Conclusión	18
Discusión	18
Bibliografía	21

**ACETAZOLAMIDA COMPARADA CON BRINZOLAMIDA
EN PACIENTES SANOS Y SU EFECTO ADITIVO**

Introducción

Ha tomado muchas décadas la búsqueda de un inhibidor de la anhidrasa carbónica tópico que sea tanto tolerable como efectivo en el control de la presión intraocular (PIO) elevada. Aunque los inhibidores de la anhidrasa carbónica son efectivos para controlar la presión intraocular (PIO), en la mayoría de los pacientes se ha evitado su uso por sus efectos colaterales. Con la acetazolamida y la metazolamida, con frecuencia se presenta malestar general, fatiga, pérdida de peso, depresión, anorexia, parestesias y pérdida de la libido. El riesgo de una nefrolitiasis es considerable y la anemia aplásica, la complicación más seria que se ha reportado en este tipo de agentes, sigue siendo una preocupación. De esta manera, las terapias alternativas para el glaucoma son sumamente necesarias.¹⁻⁹

No hubo un progreso importante sino hasta la década de 1980. La trifluorometazolamida disminuyó la PIO en conejos en un promedio de 1,7 mmHg durante 5 horas a los 10 minutos de la aplicación corneal. Este agente nunca se probó en humanos por su inestabilidad.¹⁰ El gel análogo etoxzolamida (6-(2-hidroxi-etoxil) benzotiazol)-2-sulfonamida¹¹ y el L-645,151 (2-sulfamoil-6-benzotiazolil)-2, 2-dimetil-propionato¹² también dieron resultados prometedores en animales pero no se probaron clínicamente.

El gel aminozolamida y el L-650, 719 (6-hidroxibenzo (b) tiofeno-2-sulfonamida) se sometieron a experimentos clínicos antes que la serie de medicamentos MK. El gel aminozolamide disminuyó la PIO en pacientes con hipertensión ocular¹³ y redujo el flujo acuoso en individuos normales.¹⁴ Sin embargo, después de la instilación reiterada algunos pacientes desarrollaron conjuntivitis folicular. El L-650,719 no demostró un impacto significativo en la PIO en voluntarios normotensos.¹⁵

MK-927

El MK-927, un tienotiopirona-2-sulfonamida, es un compuesto racémico altamente soluble en agua con excelentes efectos hipotensivos oculares en modelos animales. Un estudio controlado con placebo evaluó la dosis única del MK-927 en concentraciones al 2,1 y 0,5 %. La concentración al 2 por ciento redujo la PIO en un máximo de 23,7 % comparada con los valores iniciales.¹⁶ En un estudio de dosis múltiple de 2 semanas usando las mismas concentraciones 2 veces al día, el MK-927 al 2 % y al 1 %, disminuyeron la PIO en un máximo de 20,4 % y 17,7 respectivamente.¹⁷ Por primera vez, no sólo hubo un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica efectivo y muy tolerable, sino que este compuesto también demostró una clara relación de dosis-respuesta.

Sezolamida (antes MK-927)

Este enantiómetro-S del MK-927 es, incluso, más efectivo que el MK-927 para inhibir la isoenzima II de la anhidrasa carbónica. La sezolamida inhibe la enzima *in vitro* a una concentración de 0,54 nM a una temperatura de preincubación de 37 grados centígrados por 4 minutos.¹⁸ En un estudio controlado con placebo, con distribución al azar, doble ciego, y usando una concentración al 1 % de ambos agentes, el sezolamide logró un efecto hipotensivo ocular de 23,9 %, comparado con el 19,8 del MK-927.¹⁹

Dorzolamida (antes MK-507)

La dorzolamida fue más efectiva que la sezolamida en un estudio controlado con placebo con distribución al azar, doble ciego que duró 4 días.²⁰ La sezolamida se administró cada 8 horas y la dorzolamida cada 8 ó 12 horas. El punto medio máximo de la reducción la PIO fue de 26,2 % para la dorzolamida contra el 22,5 % para la

sezolamida. La concentración inhibitoria de la dorzolamida para la isoenzima II humana de la anhidrasa carbónica fue de 0,2 nM, más de 2 veces y media más potente que la sezolamida *in vitro*.¹⁸

Se administró dorzolamida a 73 pacientes en un estudio paralelo, controlado con placebo, con distribución al azar, doble ciego.²¹ Las concentraciones al 0,7; 1,4 ó 2,0 % se administraron 2 veces al día por 5 días, y después cada 8 horas por otros 7 días. El efecto máximo con la dosis de 2 veces al día varió de 9 a 21 %. En comparación con 14 al 21 % con la dosis de 3 veces al día. No se notó ninguna diferencia significativa en la respuesta entre las concentraciones al 0,7 y 2,0 % administradas 3 veces al día

La dorzolamida al 0,2; 0,7 y 2,0 % se administró a 333 pacientes cada 8 horas por 6 semanas.²² En este estudio paralelo, controlado con placebo, con distribución al azar, doble ciego, las concentraciones al 2,0 y 0,7 % demostraron una actividad similar, con un efecto máximo del 16 al 17 %; la concentración al 0,2 % fue una dosis de efecto mínimo. Los resultados preliminares de un año de duración con 2,0 y 0,7 %, indicaron que el primero es ligero pero consistentemente más activo en la mañana a través de los niveles.

Después de muchas décadas sin éxito, la dorzolamida surgió como un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica. Una concentración al 2,0 % administrada 3 veces al día como monoterapia disminuyó la PIO hasta un 20 %. La dorzolamida es bien tolerada, tan efectiva 3 veces al día como el betaxolol al 0,5 % 2 veces al día, y si se administra 2 veces al día es complementaria con el timolol al 0,5 %.²³⁻²⁷

En un estudio realizado en la clínica Mayo en Rochester Minesota donde se comparó la supresión del flujo en el humor acuoso causado por la dorzolamida y por la acetazolamida. Se estudiaron 40 pacientes y se encontró que la acetazolamida reduce

el flujo del humor acuoso de 3.18 en promedio a 2.23 mL por minuto una reducción del 30%, y la dorzolamida redujo el flujo solo a 2.65 mL por minuto equivalente a una reducción del 17%. Cuando a la dorzolamida se le añade acetazolamida se consigue una reducción adicional del 16%, cuando se hace a la inversa no se consigue una reducción adicional. Esto es similar con la presión intraocular. También se encontró que la acetazolamida disminuye más la presión intraocular comparada con la dorzolamida.²⁸⁻²⁹

Actualmente se cuenta con un nuevo medicamento de la misma familia pero con menores efectos secundarios comparados con la acetazolamida. Se realizó un estudio donde se comparó la brinzolamida 2 y 3 veces al día, la dorzolamida 2 y 3 veces al día y el timolol 2 veces al día en 572 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular. Se encontró que los efectos secundarios y las molestias referidas por los pacientes fueron menores con la brinzolamida que con la acetazolamida y la reducción de la presión intraocular fue similar entre los 2 medicamentos.³⁰

En otro estudio realizado por Rosenberg se concluye que no existe ninguna justificación para usar la dorzolamida y la acetazolamida de manera conjunta.³¹

Existe controversia en si se justifica dar un inhibidor de la anhidrasa carbónica tópico y oral simultáneamente, buscando una mayor reducción de la presión intraocular. Actualmente se usan estos medicamentos para el control de la hipertensión ocular, se conoce que la reacción bicarbonato-agua es del todo o nada y requiere de la saturación del 99% de los receptores de anhidrasa carbónica para llegar a su efecto máximo, nosotros pensamos que no existe un efecto aditivo al darlos juntos y si un aumento en los efectos adversos. Por lo que decidimos realizar el siguiente protocolo de investigación.

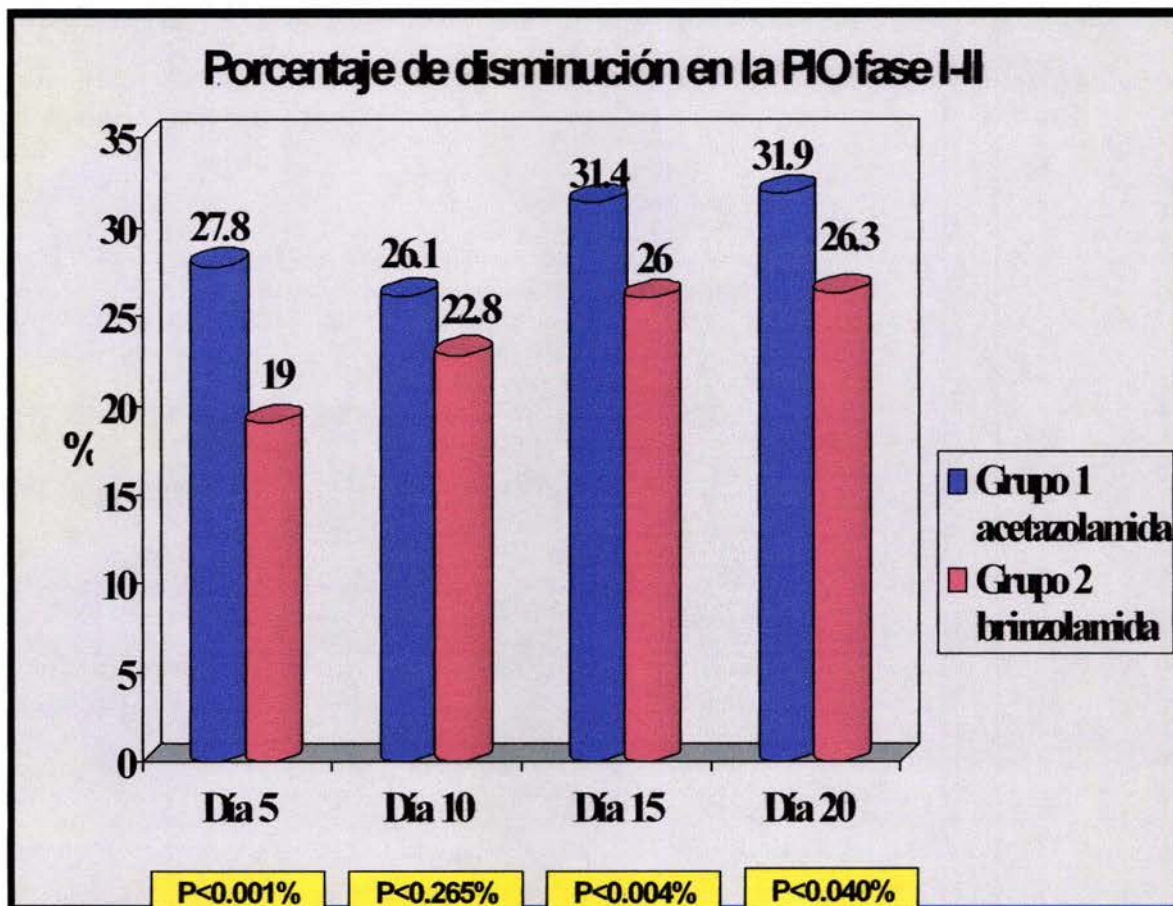
Objetivos: 1) Comparar el porcentaje de disminución en la presión intraocular (PIO) entre acetazolamida vía oral y brinzolamida tópica, 2) Registrar efectos adversos más frecuentes de acetazolamida y brinzolamida y compararlos 3) Valorar si existe efecto aditivo al darlos juntos.

Material y método: diseño prospectivo, experimental, longitudinal y doble ciego.

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes sanos residentes de oftalmología del instituto de oftalmología fundación conde de valenciana con edades entre 24 y 29 años, que no se conocieran alérgicos a las sulfas y que firmaran hoja de consentimiento informado, se eliminaron pacientes que no cumplieran con el tiempo mínimo de seguimiento o que presentaran efectos adversos que impidieran continuar con la administración del medicamento. Se dividieron en 2 grupos de 10 cada uno. Grupo 1: Se le administró acetazolamida VO tab. 250 mg 1x3 más placebo tópico 1x2, durante 10 días y posteriormente continuaron con acetazolamida VO tab. 250 mg 1x3 más brinzolamida tópica 1x2 durante otros 10 días. Al grupo 2: se le administró brinzolamida tópica más placebo VO 1x3 durante 10 días, posteriormente continuaron con brinzolamida tópica 1x2 más acetazolamida VO tab. 250 mg 1x3 otros 10 días. Se realizaron mediciones de la PIO de ambos ojos de todos los pacientes entre las 9:00 y 10:00 de la mañana, siendo esta una hora valle, los pacientes tomaban el medicamento y se aplicaban sus gotas entre las 7:00 y 8:00 de la mañana, las mediciones de la PIO se realizaron en los días 0, 5, 10, 15 y 20, así como un cuestionario de los efectos adversos más frecuentes medidos en una escala del 0 al 10 para valorar la intensidad. Se utilizó la T de student como prueba estadística.

Resultados:

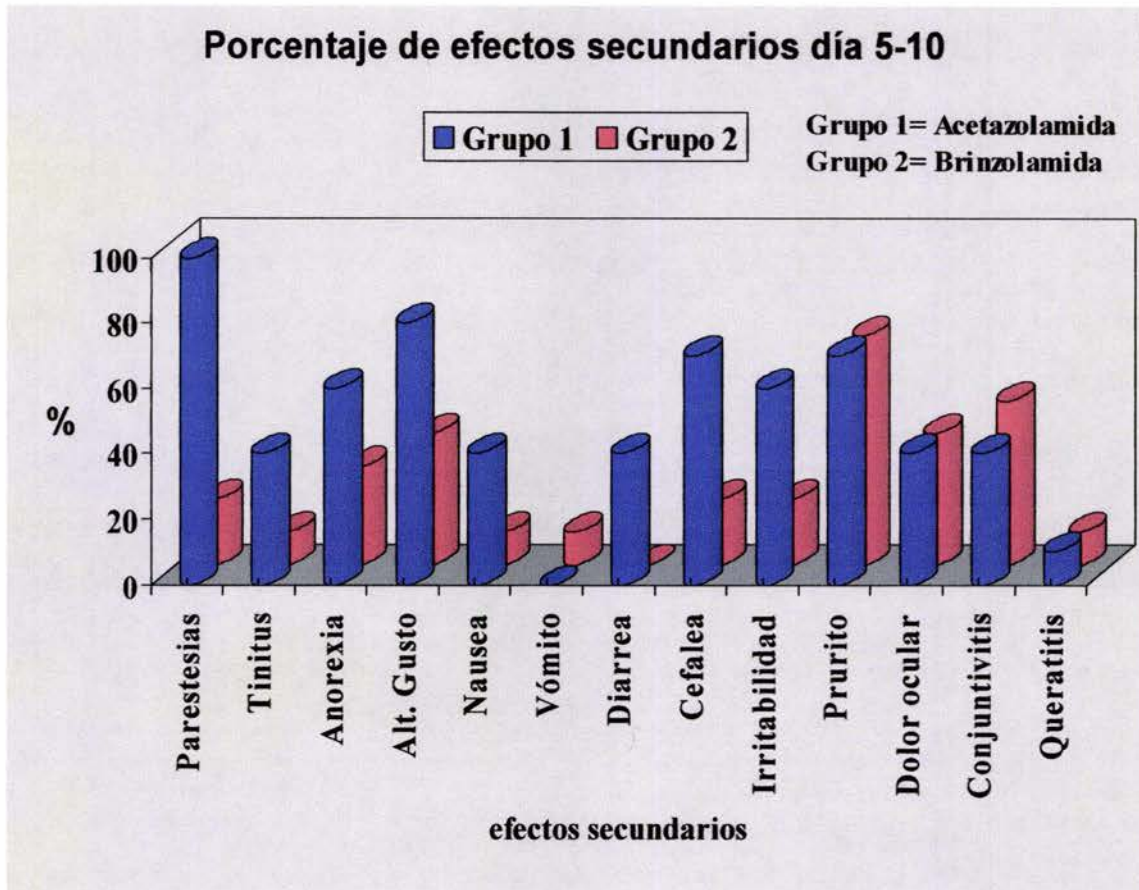
GRÁFICA 1



El porcentaje de disminución en la PIO fue mayor con acetazolamida comparada con brinzolamida (27.8% v.s 19%) en el día 5 y con una diferencia estadísticamente significativa ($P<0.001\%$). En el día 10 continuó siendo mayor el porcentaje de disminución en la PIO con la acetazolamida pero la diferencia ya no fue estadísticamente significativa $P<0.265\%$. (Solo de 3.3%). Esto probablemente se pueda explicar con el fenómeno de taquifilaxia que se pudiera presentar con el uso de la acetazolamida a largo plazo y con una mejor saturación de receptores con la brinzolamida, para comprobar si existe el fenómeno de taquifilaxia con el uso de acetazolamida a largo plazo se tendría que hacer un estudio de mayor duración.

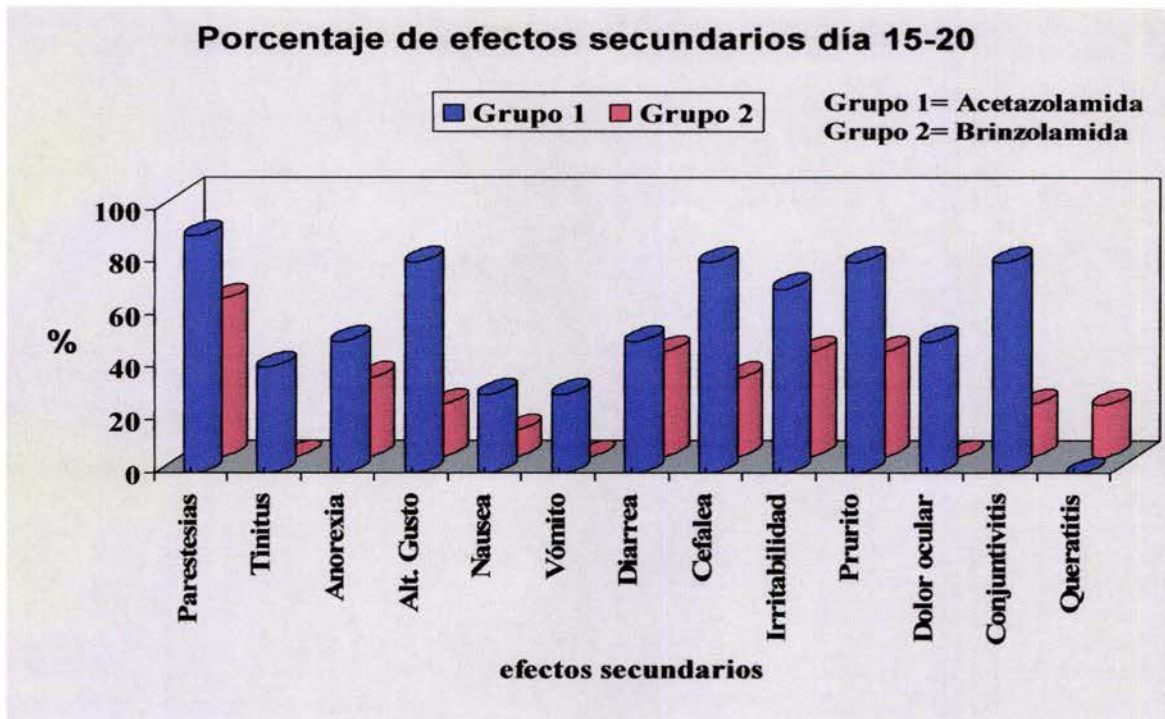
Al usar los 2 medicamentos se encontró un mayor porcentaje de disminución en la PIO en el grupo 1, comparado con el grupo 2 en los días 15 y 20 siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con solo una diferencia de 5.6% y 0.95 mmHg en su pico más alto al día 20.

GRAFICA 2



Se observa que el grupo presento efectos adversos como anorexia, parestesias y cefalea en un porcentaje alto, aun sin haber tomado acetazolamida y esto se puede explicar por un efecto conversivo o sugestivo en los pacientes ya que ellos no sabían que estaban tomando y si conocían los efectos adversos de la acetazolamida.

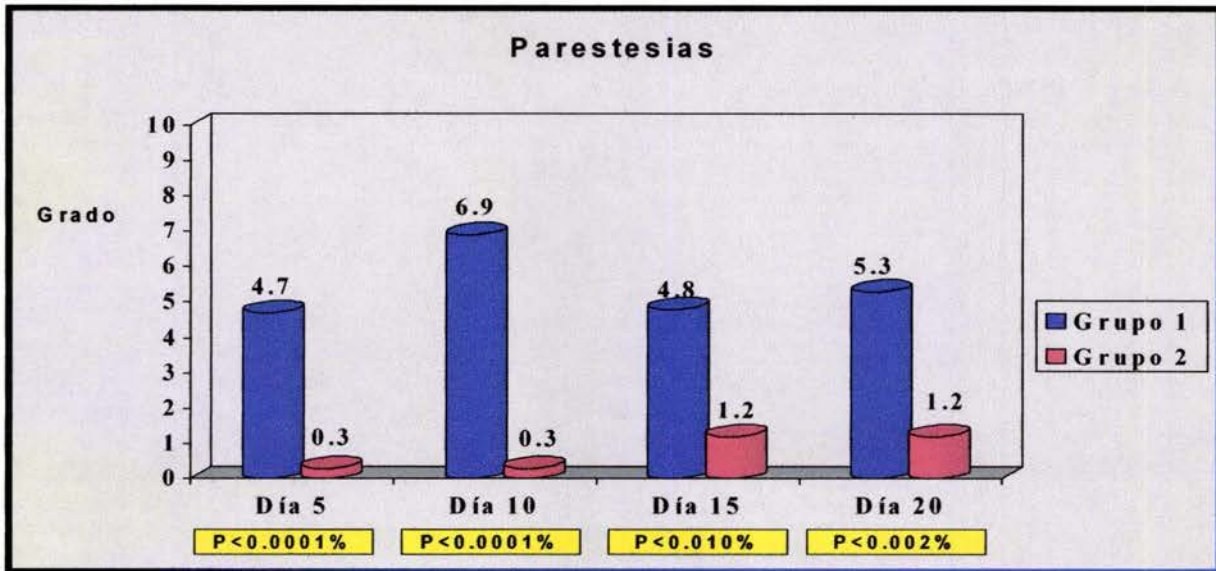
GRAFICA 3



Es importante comentar que el hecho de que se presentan efectos secundarios como parestesias, náusea y vómito en menor porcentaje en esta fase del estudio comparado con la primera fase pudiera deberse a un efecto placebo, también se observa que al analizar a los síntomas en cada paciente por separado existen algunos en los que los efectos adversos se incrementaron y otros en los que disminuyeron, esto puede deberse a la susceptibilidad que puede tener cada persona a los medicamentos, sin dejar de tomar en cuenta que la muestra es pequeña.

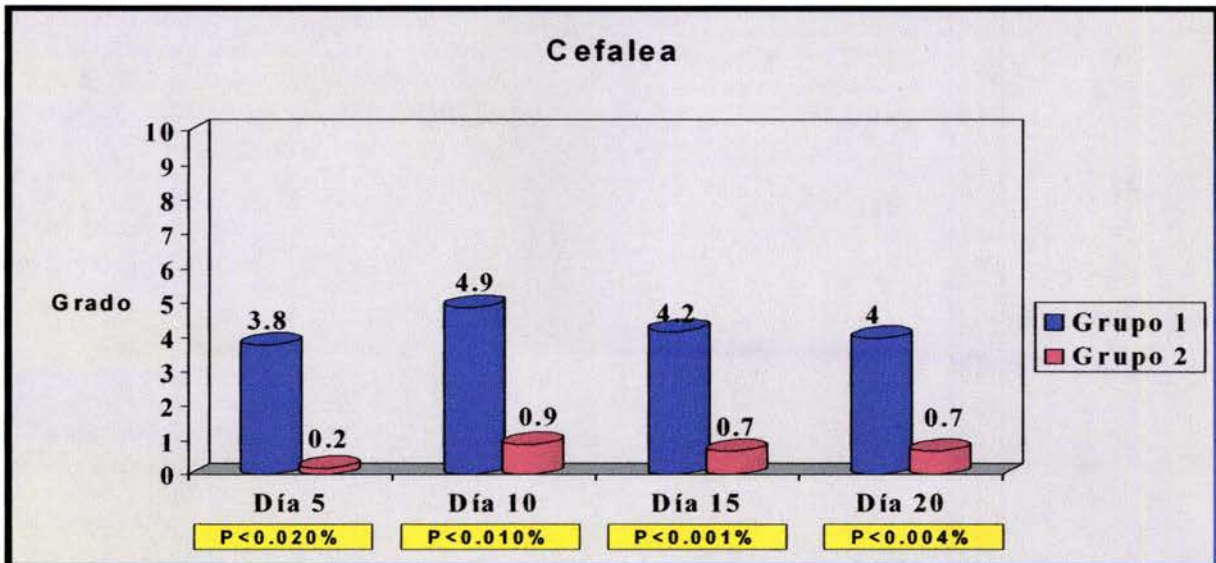
A continuación se presentan las gráficas donde se cuantifica la **intensidad** de los efectos adversos en una escala del 0-10, todos estos datos se recopilaron de un cuestionario que los pacientes llenaban de manera subjetiva en los días 5, 10, 15 y 20 del estudio, donde tenían que marcar la intensidad del síntoma sobre una raya de 1 cm. que posteriormente fue dividida en 10 mm para tomar una escala de 0-10 en intensidad.

GRAFICA 4



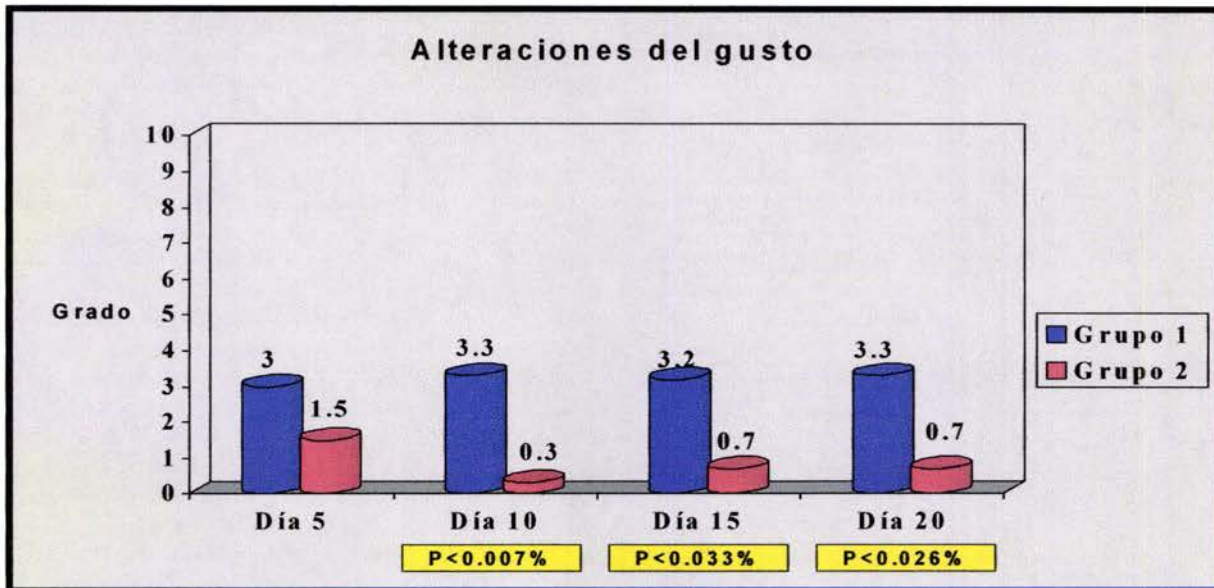
Las parestesias se presentaron con mayor intensidad en el grupo 1 comparado con el grupo 2 en todas las fases del estudio. Siendo la diferencia estadísticamente significativa.

GRAFICA 5



La cefalea se presentó con mayor intensidad en el grupo 1 comparado con el grupo 2 en todas las fases del estudio. Siendo la diferencia estadísticamente significativa.

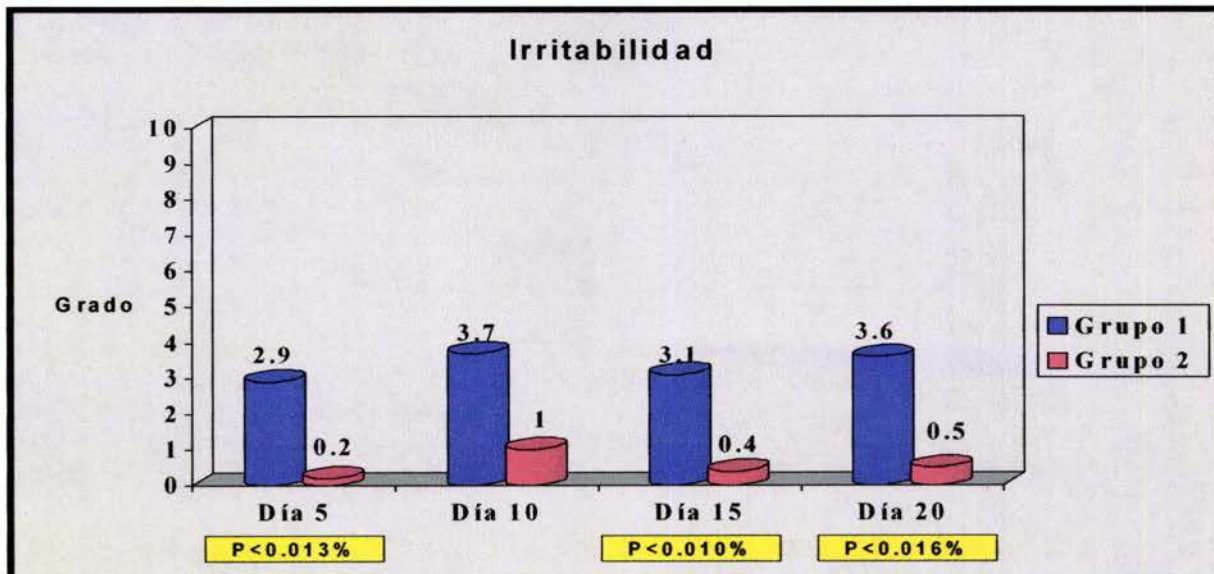
GRAFICA 6



Las alteraciones del gusto se presentaron con mayor intensidad en el grupo 1 comparado con el grupo 2 en todas las fases del estudio.

Siendo la diferencia estadísticamente significativa excepto en el día 5.

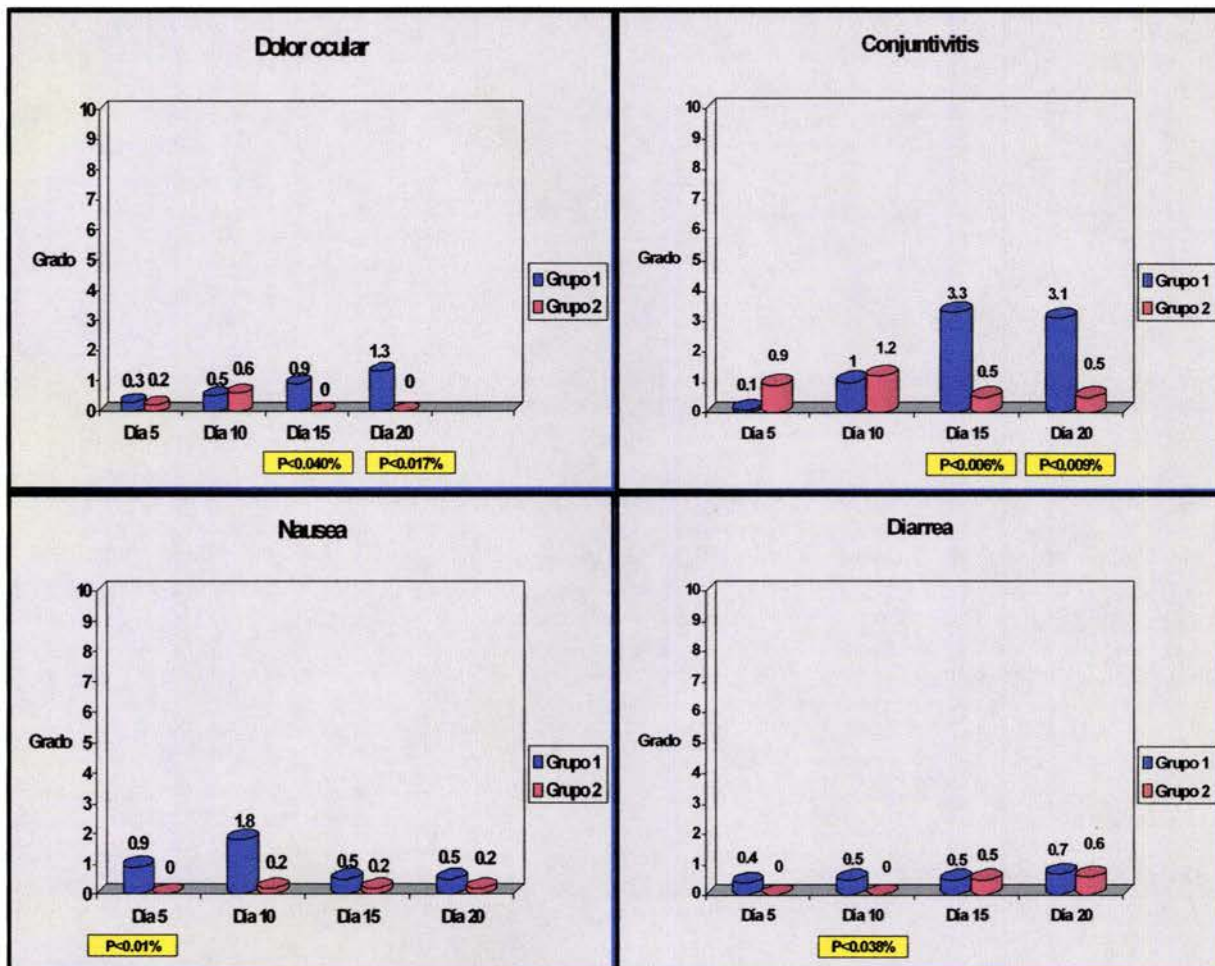
GRAFICA 7



La irritabilidad se presentó con mayor intensidad en el grupo 1 comparado con el grupo 2 en todas las fases del estudio.

Siendo la diferencia estadísticamente significativa excepto en el día 10.

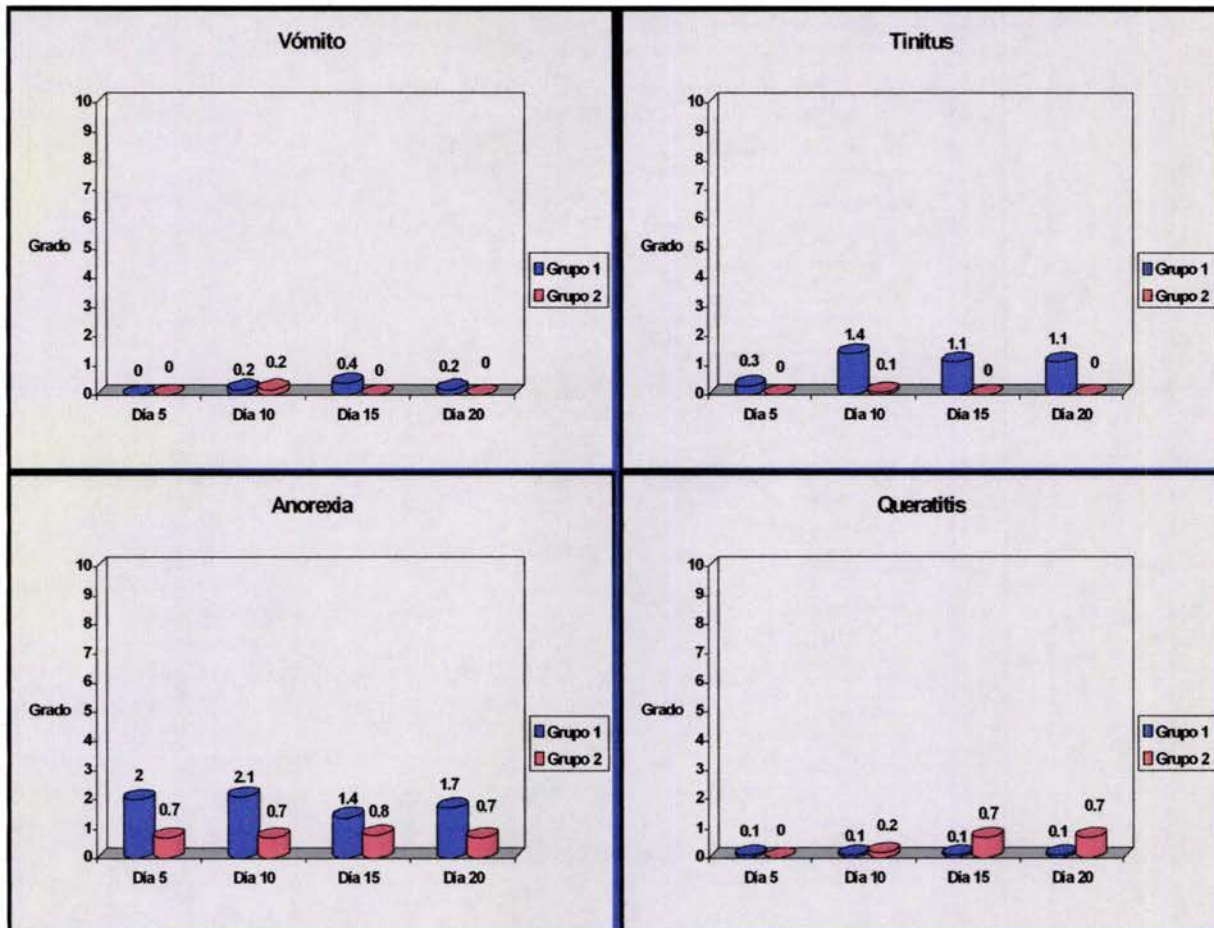
GRAFICA 8



El dolor ocular (solo en día 10) y la conjuntivitis fueron más intensos en el grupo 2 en los primeros 10 días del estudio sin llegar a ser estadísticamente significativas las diferencias, en los días 15 y 20 fueron mayores en el grupo 1 encontrándose una diferencia estadísticamente significativa.

La nausea y la diarrea se presentaron más intensos en el grupo uno y solo fueron estadísticamente significativas de manera esporádica en los días 5 y 10 respectivamente.

GRAFICA 9



La anorexia y el tinnitus fueron más intensos en el grupo 1 en todas las fases del estudio sin llegar a ser estadísticamente significativas las diferencias.

El vómito y la queratitis se presentaron de manera muy suave, esporádica y poco frecuente.

Con respecto a los efectos adversos encontramos que las parestesias y la cefalea fueron mayores en porcentaje e intensidad en el grupo 1 en todas las fases del estudio con diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05\%$), la irritabilidad y las alteraciones en el gusto también fueron mayores en porcentaje e intensidad en el grupo 1 en todos los días del estudio presentando diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05\%$) excepto al día 10 y 5 respectivamente, el dolor ocular, la conjuntivitis, la náusea y la diarrea fueron mayores en el grupo 1 principalmente en intensidad con una diferencia estadísticamente significativa solo en algunos días del estudio $P < 0.05\%$, el vómito, tinnitus, anorexia y queratitis también fueron mayores en el grupo 1 sin presentar diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los días. Hay que recordar que los efectos secundarios como conjuntivitis y la queratitis fueron mayores en intensidad y frecuencia en el grupo 2 solo en la primera fase del estudio donde se hace una comparativa entre los dos medicamentos, pero como en la segunda fase los 2 grupos estaban usando los 2 medicamentos, los resultados se encontraron mayores en el grupo 1 sin una causa aparente, que probablemente se deba a una susceptibilidad en los pacientes o a un efecto placebo.

Con respecto a la presión intraocular se encontró que al día 5 la acetazolamida presentaba un porcentaje de disminución en la PIO mayor comparado con la brinzolamida con diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.001\%$), pero conforme pasaron los días y llegamos al día 10 la diferencia entre el porcentaje de disminución en la PIO era menor entre los 2 grupos, todavía mayor para el grupo 1, pero la diferencia ya no era estadísticamente significativa ($P = 0.265\%$). En los días 15 y 20 el porcentaje de disminución en la PIO fue mayor en el grupo 1 encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.04\%$).

El promedio máximo de disminución de la PIO para la acetazolamida fue de 27.8% y 3.94 +/- 0.99 mmHg y para la brinzolamida de 22.8% y 3.63 +/-1.37 mmHg, el promedio máximo de baja de PIO en la 2 fase del estudio (día 15 y 20) para el grupo 1 fue de 31.9% y 4.62 +/- 1.20 mmHg contra un 26.3% y 3.77 +/- 1.66 mmHg para el grupo 2. Se encontró que el efecto aditivo es mayor cuando a la acetazolamida se le agrega brinzolamida.

Conclusiones: Los efectos adversos son más frecuentes y de mayor intensidad con la acetazolamida comparado con la brinzolamida, principalmente las parestesias, la cefalea, la irritabilidad y las alteraciones en el gusto.

La acetazolamida presenta una disminución mayor en la PIO en los primeros 5 días pero al día 10 la brinzolamida iguala la disminución en la PIO.

Existe efecto aditivo al dar los 2 medicamentos juntos, mayor en el grupo 1 que en el 2 (P =0.0004% vs. P =0.015%). Esto no es clínicamente significativo ya que la diferencia solo es de un 5.6%

Discusión: Actualmente contamos con una amplia variedad de medicamentos para el control de la presión intraocular, es de suma importancia conocer los efectos adversos de cada uno de estos y la manera de combinarlos para obtener la mayor disminución en la PIO sin aumentar los efectos adversos. Encontramos que existe discrepancia en estudios realizados con respecto a que si se obtiene un efecto aditivo al dar los 2 inhibidores de anhidrasa carbónica juntos utilizando 2 vías diferentes y de esta manera buscar saturar un mayor número de receptores. Lo que nosotros encontramos es que la acetazolamida satura los receptores anhidrasa carbónica más rápido, que un IAC tópico

como la brinzolamida pero conforme pasan los días la brinzolamida alcanza la misma saturación de receptores, por lo cual la diferencia en la PIO deja de ser estadísticamente significativa. No nos explicamos porque disminuye más la PIO cuando a la acetazolamida se le agrega brinzolamida, ya que deberían de alcanzar el mismo porcentaje de disminución en la PIO en los 2 sentidos. Es sumamente importante el resultado que obtenemos cuando aplicamos las pruebas estadísticas pero hay que recordar que cuando analizamos los resultados se debe de relacionar y pensar en todo, buscando la aplicación de estos resultados para nuestros pacientes en la vida diaria, ya que si solo nos basamos en la estadística podríamos concluir que sí es conveniente utilizar estos 2 medicamentos de manera conjunta para obtener una disminución mayor en la TIO, pero si observamos los resultados desde un punto de vista clínico encontramos que una disminución de 5% en la presión intraocular no es clínicamente significativa y no justifica todos los efectos adversos que le causamos a nuestros pacientes.

Recordando que el uso de acetazolamida por largo tiempo incrementa todos estos efectos adversos y existe el riesgo de llegar a presentar muchos otros de mayor riesgo para la salud y la vida como depresión, anemia aplásica, nefrolitiasis, pérdida de la libido, fatiga, perdida de peso, gastritis y un descontrol hidroelectrolítico severo con hipocalcemia. Para corregir este ultimo efecto adverso se debe de utilizar un suplemento de potasio, y en nuestros pacientes se utilizó solo en quienes las parestesias eran casi intolerables, ya que todos los pacientes estaban sanos y eran jóvenes, por lo que la tolerancia a todos estos efectos adversos es mayor, por lo que no debemos de olvidar que la mayoría de las veces en quienes utilizamos los IAC vía oral son pacientes de

edad avanzada con otras patologías sistémicas que pueden empeorar y aumentar los riesgos con respecto a los efectos adversos

Hay que recordar que nuestra función como médicos es ayudar a nuestro paciente de la mejor manera posible, evitando todos los riesgos y malestares causados por lo que nosotros necesitamos recetar para el control o cura de la enfermedad.

Bibliografia

1. Higginbotham EJ: Topical carbonic anhydrase inhibitors, *Ophthalmol Clin North Am* 1989, 2:133.
2. Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am. J. Ophthalmol* 1954, 37:13-15.
3. Grant WM, Trotter R. Diamox (acetazolamide) in the treatment of glaucoma. *Arch ophthalmol* 1954, 51:735.
4. Green H, Leopold IH: Effects of locally administered Diamox. *Am. J. Ophthalmol* 1955, 40:137-139.
5. Flach AJ, Peterson JS, Seligmann KA: Local ocular hypotensive effect of topically applied acetazolamide. *Am Ophthalmol* 1984, 98:66-72.
6. Foss RH: Local application of Diamox: An experimental study of its effect on the intraocular pressure. *AM J Ophthalmol* 1955, 39: -336.
7. Gloster J, Perkins ES: Effect of the carbonic anhydrase inhibitor (Diamox) on intraocular pressure of rabbits and cats. *Br J Ophthalmol* 1955, 39:647-658.
8. Maren TH: HCO₃-formation and relation to the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1974, 13:479-484.
9. Friedenwald JS: Current studies in acetazolamide (Diamox) and aqueous humor flow. *Am J Ophthalmol* 1955, 40:139-147.

10. Maren TH y cols: The transcorneal permeability of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors and their effect on aqueous humor secretion. *Exp Eye Res* 1983, 36:457-479.
11. Lewis RA y cols.: Ethoxzolamide analogue gel: A topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1984, 102:1821-1824.
12. Surgrue MF y cols. On the pharmacology of L-645, 151: A topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitor. *J. Pharmacol Exp Ther* 1985, 232:534-540.
13. Lewis RA y cols.: Aminozolamide gel: A trial of a topical carbonic anhydrase inhibitor in ocular hipertensión, *Arch Ophthalmol* 1986, 104:842-844.
14. Kalina PH y cols., 6-Amino-2-benzothiazolesulfonamide: The effect of a topical carbonic anhydrase inhibitor on aqueous humor formation in the normal eye. *Ophthalmology* 1988, 95:772-777.
15. Werner EB, Gerber DS, Yoder YJ: Effect of a topical carbonic anhydrase inhibitor, 6-hydroxybenzo-(b)thiophene-2-sulfonamide, on intraocular pressure in normotensive subjects. *Can J Ophthalmol* 1987, 22:316-319.
16. Higginbotham EJ y cols.; MK-927: A topical carbonic anhydrase inhibitor. Dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 1990, 108:65-68.
17. Tuulonen A y cols., Multiple-dose, dose-response curve of the topical carbonic anhydrase inhibitor MK-927. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989, 30 (3, Suppl.):24.

18. Baldwin JJ y cols., Thienothiopyran-2-sulfonamides: Novel topically active carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of glaucoma (Carta). *J Med Chem* 1989, 32:2510-2513.
19. Diestelhorst M y cols.: Comparative potencies of the topical carbonic anhydrase inhibitors MK-417 and MK-927. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989, 30 (3, suppl):23.
20. Lippa EA y cols.: MK-507 versus sezolamide: Comparative efficacy of two topically active carbonic anhydrase inhibitors. *Ophthalmology* 1991, 98:308-312.
21. Lippa EA y cols.: Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1992, 110:495-499.
22. Lippa EA y cols.: Dorzolamide hydrochloride: Six-week dose response study of an active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34 (suppl):931.
23. Kass MA y cols.: Comparative activity of 3 % MK-507, a topical CAI, with betaxolol. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991, 32:989.
24. Nardin G y cols.: Activity of the topical CAI MK-507 b.i.d. when added to timolol b.i.d. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991, 32:989.
25. Cyrlin M y cols.: Four week safety study of the topical CAI MK-507. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991, 32:989.
26. Strahlman ER y cols.: The safety, ocular tolerability, and IOP-lowering effect of a fixed combination of 0,5 % timolol and 2,0 % MK-507 in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992, 33 (suppl):1122.

27. Strahlman ER, Deasey D, Panebianco D: A two-week pilot activity study of a fixed combination of timolol and dorzolamide hydrochloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34 (suppl):34.
28. Todd L. Maus y cols: Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch Ophthalmol* 1997, 115:45-9.
29. Eve J. Higginbotham y cols: Dorzolamida un repaso breve. *Rev Cubana ophthalmol* 1998, 11(1) 67-71.
30. Lewis H. Silver y cols: Clinical efficacy and safety of brinzolamide (azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hipertensión. *Am J ophthalmol* 1998, 126:400-408.
31. Rosenberg D. y cols: Combination of systemic acetazolamide and topical dorzolamide in reducing intraocular pressure and aqueous humor formation. *Ophthalmology* 1998, 105:88-93.