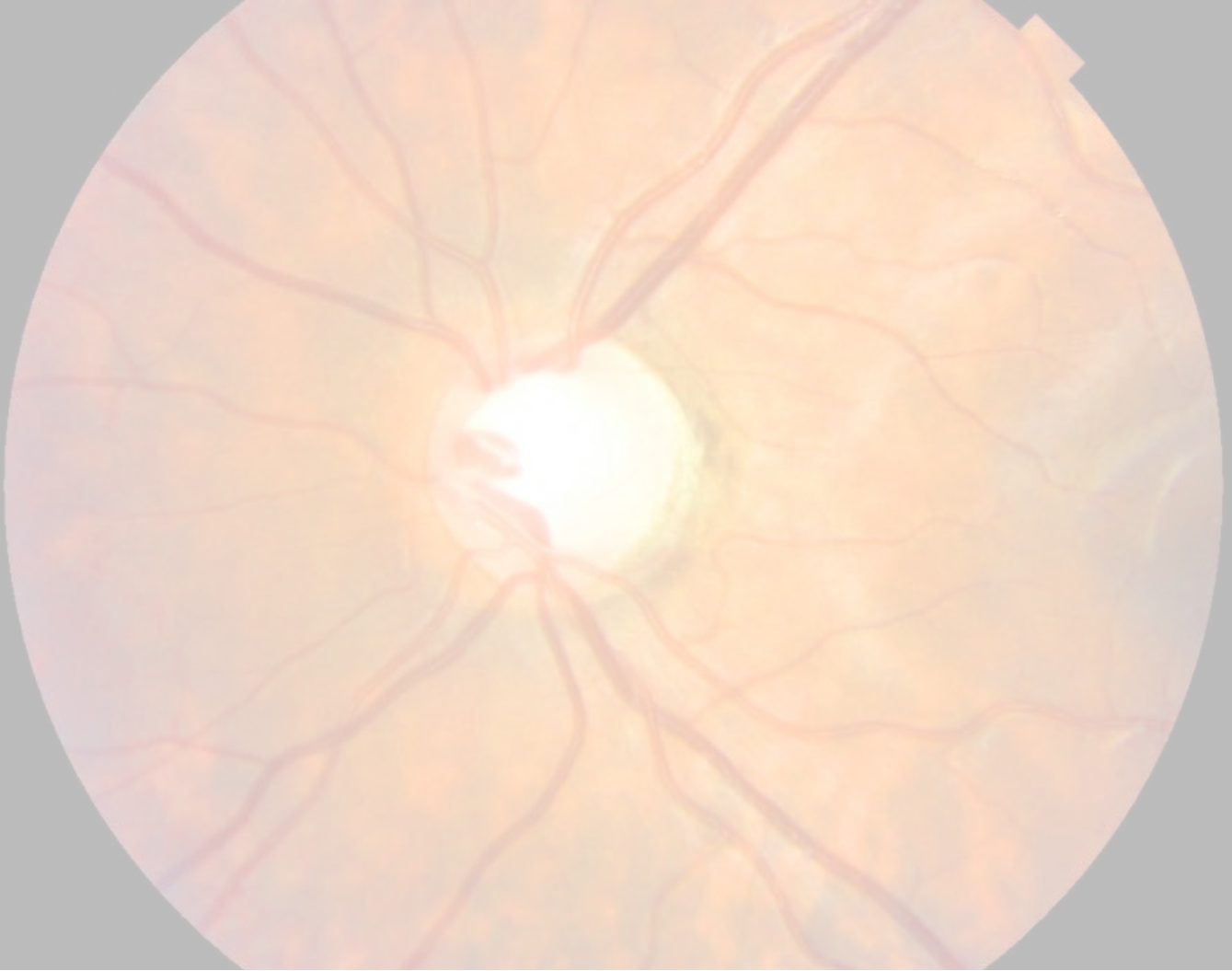


**EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA COMBINACION FIJA DE  
TIMOLOL 0.5% + DORZOLAMIDA 2% ASOCIADA A  
CICLODEXTRINAS Y PERBORATO DE SODIO  
EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE  
ÁNGULO ABIERTO E HIPERTENSIÓN OCULAR**



**EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA COMBINACION FIJA DE  
TIMOLOL 0.5% -DORZOLAMIDA 2% ASOCIADA A CICLODEXTRINAS Y  
PERBORATO DE SODIO EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE  
ÁNGULO ABIERTO E HIPERTENSION OCULAR**

Oscar Orjeda<sup>1</sup>, Antonio Arrascue<sup>2</sup>, Vanessa Pongo<sup>3</sup>, Marleni Mendoza<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico Oftalmólogo. Óptima Visión. Lima – Perú

<sup>2</sup> Médico Oftalmólogo. ; Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital EsSalud  
Almanzor Aguinaga Asenjo / Jefe del Dpto. de Oftalmología de la Clínica Del  
Pacífico / Clínica Oftalmológica Visión 20/20 / Chiclayo- Perú.

<sup>3</sup> Médico Oftalmólogo. Clínica Laser Visión / Piura – Perú

<sup>4</sup> Médico Oftalmólogo. Hospital Carlos Alcántara Butterfield – EsSalud / Lima-Perú

Institución Responsable: Clínica Óptima Visión, Lima, Perú.

Título abreviado: EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL TIMOLOL 0.5% +  
DORZOLAMIDA 2% CON CICLODEXTRINAS Y PERBORATO DE SODIO EN  
GLAUCOMA

Palabras Claves: Timolol-Dorzolamida, Ciclodextrinas, Perborato de Sodio,  
Glaucoma primario de ángulo abierto, Hipertensión Ocular.

# EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA COMBINACION FIJA DE TIMOLOL 0.5% - DORZOLAMIDA 2% ASOCIADA A CICLODEXTRINAS Y PERBORATO DE SODIO EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO E HIPERTENSION OCULAR

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la eficacia antihipertensiva de la combinación fija de Timolol 0.5% - Dorzolamida 2% y si la incorporación de Ciclodextrinas y Perborato de Sodio en esta misma combinación determina variaciones en la presencia de efectos adversos locales asociados.

**Métodos:** Se realizó un estudio analítico longitudinal prospectivo experimental multicéntrico en 3 ciudades del país en pacientes mayores de 18 años bajo diagnóstico clínico de Hipertensión Ocular o Glaucoma Primario de Angulo Abierto a través de biomicroscopía del nervio óptico, Gonioscopía, perimetría automatizada y paquimetría corneal así como retinografía y Tomografía de Coherencia Óptica; y que no se encontrasen en tratamiento previo con betabloqueadores o inhibidores de anhidrasa carbónica sistémica ni otra exposición a tratamiento tópico antihipertensivo antes de los 6 meses de iniciado el estudio.

**Resultados:** Se reclutaron 36 pacientes con una edad promedio de 62.38 años ( $\pm 12.32$ ), existiendo 9 casos (25%) de Hipertensión Ocular, 15 casos (41.7%) de GPAA Leve, 9 casos (25.0%) GPAA moderados y 3 casos (8.3%) GPAA severos. La media de PIO al inicio del estudio fue 21.66 mmHg  $\pm 2.09$ , mientras que a las 2 semanas ésta disminuyó a una media de 14.94 mmHg  $\pm 2.37$  ( $p = 0.00$  IC 95% 6.071 - 7.28). Los efectos adversos reportados por el uso de la combinación fija Dorzolamida 2% + Timolol asociada a Ciclodextrinas y Perborato de Sodio, fueron la percepción de sabor metálico y ardor, los cuales disminuyeron significativamente a los 8 y 10 meses respectivamente (Test McNemar  $p < 0.05$ ). Ninguna de las evaluaciones funcionales y estructurales del nervio óptico (biomicroscopía, campimetría, retinografía y OCT) mostró diferencias significativas a los 12 meses de tratamiento.

**Conclusiones:** El tratamiento para GPAA con la combinación fija de Timolol 0.5% - Dorzolamida 2%, mostró una mejoría en la reducción de la PIO hasta el 36% de la basal manteniéndose significativamente reducida durante el seguimiento. La asociación de Ciclodextrinas y Perborato de Sodio disminuyó la presencia de eventos adversos.

## INTRODUCCIÓN

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es la causa más común de disfunción visual crónica y la segunda causa de ceguera en el mundo y se caracteriza por el daño al nervio óptico con consecuente pérdida de campos visuales.<sup>1,2,3</sup> La elevación de la Presión Intraocular (PIO) es reconocida como el más importante factor de riesgo para el desarrollo y progresión de glaucoma y su reducción ha constituido la base del tratamiento para evitar la pérdida de campos visuales y finalmente la visión. El estudio para el tratamiento del glaucoma de manifestación temprana (EMGT)<sup>4</sup>, encontró que una reducción del 25% de la PIO basal disminuía el riesgo de progresión en un 50% y que por cada milímetro de mercurio (mmHg) reducido de la PIO basal se disminuía el riesgo de progresión en un 10.4 %. Por otro lado, el estudio de intervención para el Glaucoma Avanzado (AGIS), nos mostró que alcanzar y mantener cifras bajas de PIO desde el inicio de la enfermedad, lograba estabilizar la progresión de enfermedad a largo plazo.<sup>5,6</sup>

El tratamiento médico radica su éxito en la obtención de PIO por debajo del umbral en el cual se inicia el daño al nervio óptico, conocida también como PIO meta. A corto plazo, el objetivo primordial del tratamiento será por tanto, reducir la PIO a un nivel predeterminado por debajo del cual puede anticiparse que se evitará un daño progresivo clínicamente relevante.<sup>7</sup> A largo plazo, se buscará mantener un control clínico exigente que permita detectar cambios mínimos que impliquen progresión del daño en el disco óptico o en el campo visual.

La PIO meta es además una decisión clínica, que puede ser susceptible de modificaciones durante el transcurso de la enfermedad, en base a la amenaza de pérdida de visión, el estado del ojo contralateral, la adherencia al tratamiento por parte del paciente, la posibilidad de éxito quirúrgico y las preferencias del paciente. Por lo general y al inicio del tratamiento, la PIO meta se corresponde con una reducción de PIO en el orden del 25% al 30% para la presión no tratada en GPAA; y una presión menor a los 21 mm Hg en los casos de hipertensión ocular.<sup>8</sup> Con este fin, los medicamentos tópicos corresponden a la indicación inicial más habitualmente empleada en la disminución de la PIO y se pueden clasificar en alguna de las siguientes categorías: agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos,  $\beta$ -bloqueadores, análogos de prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica y para simpaticomiméticos.<sup>9-11</sup>

Si bien la evidencia sugiere el inicio de tratamiento con un solo agente hipotensor, a fin de disminuir la posibilidad de efectos adversos locales y/o sistémicos de los medicamentos; en muchos casos, los pacientes requerirán más de una droga para alcanzar y mantener la PIO meta. Las combinaciones fijas de antihipertensivos, al combinar dos o más agentes hipotensores en un mismo frasco brindan la posibilidad de obtener un régimen conveniente para el paciente y que induciría además mayor adherencia al tratamiento y en muchos casos, incluso logran mejorar la tolerancia por parte del paciente. Estas combinaciones fijas tienden a ofrecer bioequivalencia con las drogas individuales.<sup>12, 13</sup>

Por otro lado, además de ser eficaz, el tratamiento deberá ser seguro y bien tolerado por los pacientes de manera individual. De esta manera, a fin de minimizar el riesgo de efectos locales y sistémicos, los médicos emplean la menor cantidad de medicaciones necesarias que alcancen el efecto terapéutico deseado.

Por lo tanto, aunque la primera línea de tratamiento usualmente está constituida por la monoterapia con un solo agente; si la reducción de la PIO es insuficiente, se plantea el uso de un agente alternativo como monoterapia o la adición de un segundo agente, preferentemente en combinación fija a fin de incrementar el cumplimiento.<sup>14-16</sup>

Una combinación frecuente para el tratamiento de glaucoma es la conformada por Maleato de Timolol 0.5% (betabloqueador no selectivo) y Dorzolamida 2% (inhibidor de la anhidrasa carbónica), y ha mostrado en diversos estudios disminuir la PIO en rangos del 10.6% - 40%, con un promedio de 25%-30% de reducción de la PIO.<sup>17,18</sup> Sin embargo, es conocido también que la combinación fija de dos o más medicamentos tienen el potencial de incrementar los efectos adversos locales y/o sistémicos al sobreponer los efectos para cada uno de los componentes de manera individual.

Desde su incorporación en la terapéutica antihipertensiva, Dorzolamida 2% ha manifestado su máxima eficacia antihipertensiva y estabilidad en pH entre 4 y 6, considerablemente ácido en referencia a la acidez de la superficie ocular, y ha sido determinante del perfil de efectos adversos para esta medicación. De esta manera, efectos adversos como ardor, hiperemia conjuntival o sabor metálico, entre otros, asociados preferentemente a Dorzolamida pueden trasladarse a la combinación fija con Timolol 0.5%, y poner en riesgo el cumplimiento de la

medicación por parte de los pacientes.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con una superficie externa hidrofílica y una cavidad central lipofílica y son capaces de formar complejos de inclusión solubles en agua con muchos fármacos lipofílicos insolubles actuando como un transportador de fármacos que entrega las moléculas de Timolol-Dorzolamida, a través de la capa mucínica externa, liberando el fármaco a membranas biológicas lipofílicas como la córnea; y de esta manera, se alcanza un incremento de biodisponibilidad y estabilidad de los principios activos,<sup>19</sup> que permitan a su vez, establecer diferencias en las características físico-químicas de la combinación. De la misma forma, la incorporación de Perborato de Sodio, como preservante y a diferencia de preservantes detergentes comunes, presentes en la mayoría de soluciones antihipertensivas, provee suficiente actividad antimicrobiana mientras ejerce solo efectos tóxicos insignificantes sobre las células epiteliales de la superficie corneo conjuntival, siendo que una vez que toma contacto con la superficie ocular es rápidamente descompuesto a agua y oxígeno por las catalasas y otras enzimas en el saco conjuntival.<sup>20</sup> El uso de esta combinación fija, asociada a Ciclodextrinas y Perborato de Sodio, no solo proveería eficacia antihipertensiva sino que brindaría además mejoras en la tolerabilidad del producto final. De esta manera, el objetivo principal de este estudio será determinar la eficacia antihipertensiva de la combinación fija de Timolol 0.5% - Dorzolamida 2% (Cosomidol®), y si la incorporación de Ciclodextrinas y Perborato de Sodio en esta misma combinación determina variaciones en la presencia de efectos adversos locales asociados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo analítico longitudinal prospectivo experimental multicéntrico. La selección de la muestra se realizó entre un universo de 289 pacientes de 3 diferentes Centros Oftalmológicos de 3 ciudades del país (Lima, Piura y Chiclayo) que acudieron a consulta entre los meses de enero y marzo del año 2014. Se consideraron como criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con agudeza visual mejor a 20/80 (0.6 logMAR), con diagnóstico de Hipertensión Ocular o Glaucoma crónico de ángulo abierto, diagnosticado por médico oftalmólogo bajo examen detallado incluyendo biomicroscopía de nervio óptico, gonioscopía y perimetría automatizada, paquimetría corneal, retinografía y tomografía de

coherencia óptica, excluyéndose aquellos pacientes con diagnóstico de Glaucoma de ángulo cerrado o Glaucoma Secundario de Angulo Abierto (Pseudoexfoliación o Síndrome de Dispersión Pigmentaria u otros), o que se encuentren en tratamiento con betabloqueadores o inhibidores de anhidrasa carbónica sistémica, o que hayan sido expuestos a tratamiento tópico antihipertensivo previo inmediato o menor a 6 meses, o que hayan sido expuestos a cirugía o tratamiento laser para reducir la PIO, o con condiciones sistémicas que pueden ser afectados por timolol o dorzolamida (asma, hipotensión, bradicardia, arritmia cardiaca, disfunción renal o hepática). Los pacientes incorporados al estudio fueron sometidos a evaluación de tonometría de aplanación Goldman, previa corrección con paquimetría corneal en todos los casos.

El muestreo fue no probabilístico consecutivo y correspondiente a 41 pacientes para una frecuencia de 10% un error de 5% con un nivel de confianza del 95%; los cuales fueron seguidos durante 12 meses desde su incorporación y evaluados hasta en nueve oportunidades (0 semanas, 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 16 semanas, 6 meses, 8 meses, 10 meses y 12 meses) en los que se determinó valores de presión intraocular, presencia o ausencia de 5 síntomas (ardor, disconfort, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa y sabor metálico), y hasta 10 signos (hiperemia, queratitis puntata, blefaritis alérgica, ojo seco, edema corneal, edema macular, hemorragia macular, desprendimiento de retina y uveítis). Además se realizaron seguimientos hasta en tres momentos (0 semanas, 6 meses y 12 meses) de Campimetría Visual Computarizada; y en dos momentos (0 semanas y 12 meses) para Retinografía y Tomografía de Coherencia Óptica. Para el análisis de los datos se usó el paquete estadísticos IBM SPSS Statistics v20. Los valores de las variables continuas fueron resumidos de acuerdo a su media, desviación estándar, valores máximo y mínimo. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias. Se realizaron las pruebas de normalidad para las variables continuas. La comparación de dos grupos de variables continuas procedentes de muestras relacionadas se usó la prueba de McNemar, así como la prueba T de Student para muestras paramétricas. La asociación de variables continuas procedentes de muestras independientes paramétricas se realizó usando la prueba de ANOVA. El análisis de frecuencias fue entre dos variables categóricas y se realizó usando el test X<sup>2</sup> o el test de Fisher. La relación entre las variables investigadas se determinó por el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Se determinará en cada caso el intervalo de confianza al 95% y se aplicará el respectivo criterio de significancia estadística (valor de p), el cual será menor de 0.05.

## RESULTADOS

Se registró la deserción de 5 pacientes, a lo largo del estudio; por lo que se estudiaron 36 pacientes con una edad promedio de 62.38 años ( $\pm 12.32$ ) quienes iniciaron el estudio con una PIO promedio de  $21.66 \pm 2.0$  mmHg, una media de Agudeza Visual logMAR de  $0.20 \pm 0.18$  y una media de paquimetría de  $540.55 \pm 26.21$  micras. Al iniciar el tratamiento, 9 casos (25%) fueron diagnosticados como Hipertensión Ocular, 15 casos como GPAA Leve (41.7%), 9 casos como GPAA moderado (25.0%) y 3 casos como GPAA severo (8.3%). (Tabla N° 01)

**Tabla N°01.-** Características Clínicas de los sujetos de estudio en que recibieron como tratamiento Timolol 0.5% + Dorzolamida 2%

Características	Timolol 0.5% + Dorzolamida 2%	
	Media / Casos (n=36)	
Edad (años)	62.38 ( $\pm 12.32$ )	
Paquimetría (um)	540.55 ( $\pm 26.2166$ )	
AV_logMAR	0.20 ( $\pm 0.18$ )	
PIO antes de tratamiento	21.66 ( $\pm 2.0$ )	
Diagnóstico Inicial	Hipertensión Ocular	9 (25.0%)
	GPAA Leve	15 (41.7%)
	GPAA Moderado	9 (25.0%)
	GPAA Severo	3 (8.3%)
Ojo Afectado (Derecho/Izquierdo)	21/15	

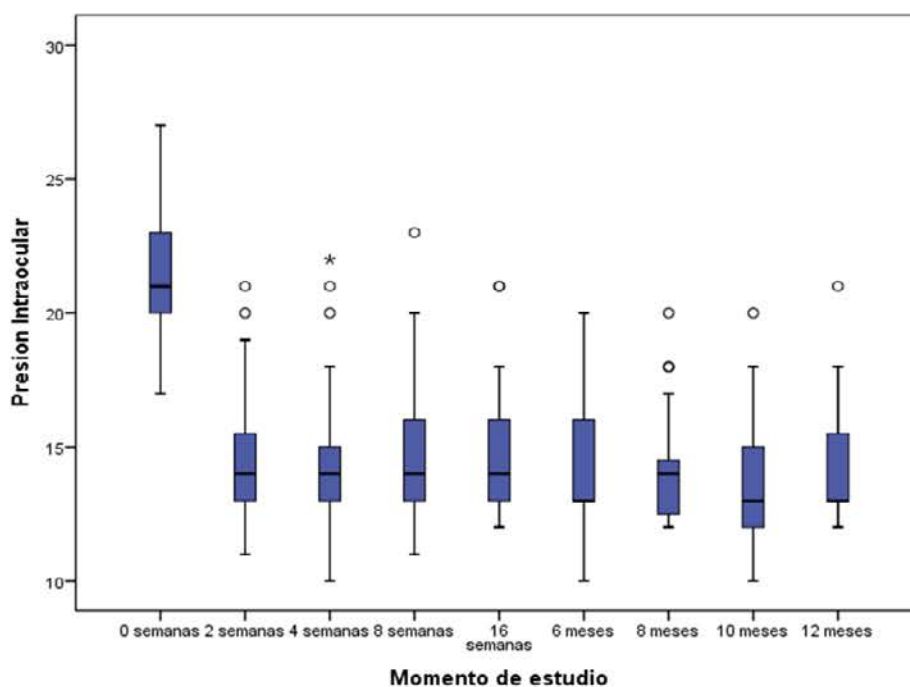
Fuente: Elaboración propia

### De la eficacia antihipertensiva

Al inicio del estudio se obtuvo una media de valores de PIO de  $21.66 \text{ mmHg} \pm 2.09$ , observándose que a partir de la 2da semana los valores de PIO mejoraron de manera significativa a una media  $14.94 \text{ mmHg} \pm 2.37$  ( $p = 0.00$  IC 95% 6.071 – 7.28), manteniéndose así durante los 12 meses de estudio siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.00$ ) y no existiendo diferencias para valores de PIO entre los restantes momentos de evaluación. (Gráfico N°01)



Gráfico N°01.- Presión intraocular. Seguimiento durante 12 meses en pacientes bajo tratamiento con Timolol 0.5% + Dorzolamida 2%



Fuente: Elaboración propia

## De los efectos adversos locales

El sabor metálico se presentó en 29 casos (80.6%) al inicio del tratamiento reduciéndose su frecuencia durante el periodo de observación. A partir del 8vo mes se presentaron 7 (29.1%), 6 (31.58%) y 5 (27.28%) casos respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en relación al basal (Test McNemar  $p < 0.05$ ) (Tabla N°02).

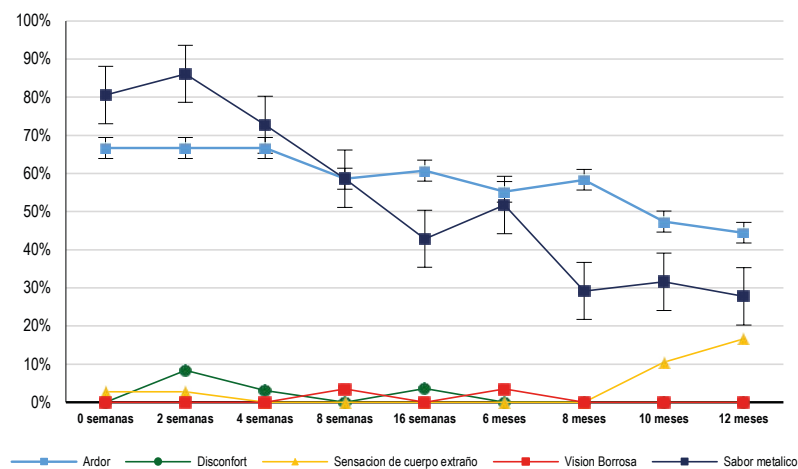
Tabla N° 02.- Prevalencia de Síntomas asociados al Tratamiento con Timolol 0.5% + Dorzolamida 2%

Síntomas asociados al uso	Tiempos de evaluación del tratamiento con Timolol 0.5% + Dorzolamida 2%																	
	Inicio de tratamiento		2 semanas		4 semanas		8 semanas		16 semanas		6 meses		8 meses		10 meses		12 meses	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ardor	24	66.67%	24	66.67%	22	66.67%	17	58.62%	17	60.71%	16	55.17%	14	58.33%	9 (*)	47.37%	8 (*)	44.44%
Disconfort	0	0.00%	3	8.33%	1	3.03%	0	0.00%	1	3.57%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Sensación de cuerpo extraño	1	2.78%	1	2.78%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	2	10.53%	3	16.67%
Visión Borrosa	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	3.45%	0	0.00%	1	3.45%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Sabor metálico	29	80.56%	31	86.11%	24	72.73%	17	58.62%	12 (*)	42.86%	15	51.72%	7 (*)	29.17%	6 (*)	31.58%	5 (*)	27.78%

(\*) Test McNemar ( $p < 0.05$ )  
Fuente: Elaboración propia

Además se siguieron otros síntomas como disconfort, que no se había presentado al inicio del tratamiento. A las 2 semanas se presentaron 3 casos (8.3%). Un caso (3%) se presentó a las 4 y a las 16 semanas y al final del estudio no se registraron casos. No se pudo determinar asociación entre el tiempo de tratamiento y la presencia de disconfort. La sensación de cuerpo extraño se presentó en 1 caso (2.8%) al inicio del tratamiento y a los 2 semanas. Al final del tratamiento se presentaron 3 (16.6%) casos. No se pudo determinar la asociación entre el tiempo de tratamiento y la presencia de sensación de cuerpo extraño. Finalmente visión borrosa se presentó en 1 caso (3.4%) a las 8 semanas y a los 6 meses. Al final del tratamiento no se registraron casos. No hubo asociación entre el tiempo de tratamiento y la presencia de visión borrosa. (Grafico N°02). De los signos evaluados, la hiperemia se presentó al inicio del tratamiento en 03 pacientes (8.3%), y se mantuvo en las primeras dos semanas. A las 18 semanas, se reportó solo 01 paciente (3.6%) ( $p = 0.161$ ). Ningún caso presentó queratitis, blefaritis, ojo seco, edema corneal, edema macular ni uveítis durante el tiempo de tratamiento.

**Grafico N°02.-** Prevalencia de síntomas asociados al tratamiento con Timolol 0.5% + Dorzolamida 2% durante 12 meses



Fuente: Elaboración propia

## De las pruebas funcionales

La evaluación Campimétrica no halló defectos asociados al inicio del tratamiento en 13 sujetos (37.1%) mientras que a los 12 meses se hallaron 5 sujetos (38.5%) sin defecto campimétrico asociado ( $p=0.008$ ). Como lesiones prequiasmáticas, el defecto con escalón nasal se halló en 7 sujetos (20.0%) mientras que a los 12 meses del tratamiento no se hallaron sujetos con este defecto ( $p=0.016$ ). Defectos como depresión generalizada, escotoma arqueado, pérdida

paracentral o contracción central o temporal se presentaron en escasos sujetos al inicio y a los 12 meses de tratamiento (Tabla N°03).

**Tabla N° 03.-** Campo Visual después de 12 meses de tratamiento con Timolol 0.5% + Dorzolamida 2%

Campo Visual	Tiempo de estudio					
	Tiempo 0		6 Semanas		12 meses	
	N	%	N	%	N	%
No defecto asociado	13	37.1%	7	26.9%	5 (†)	38.5%
Escalón nasal Superior / Inferior	7	20.0%	5	19.2%	0 (*)	0.0%
Defecto arqueado Superior / Inferior	11	31.4%	10	38.5%	7 (**)	53.8%
Depresión Generalizada	2	5.7%	3	11.5%	0 (††)	0.0%
Pérdida paracentral	2	5.7%	1	3.8%	1 (††)	7.7%
Enfermedad avanzada con isla central o temporal	0	0.0%	0	0.0%	0 (††)	0.0%

(†) p=0.008 (\*) p=0.016 (\*\*) p=0.125 (††) No hay casos válidos para la contrastación (Test McNemar)  
Fuente: Elaboración propia

En relación a los índices campimétricos al comparar la sensibilidad media encontramos que el grupo con una Desviación Media (DM) entre los 0 y -6dB tenía a las 0 semanas un promedio de 3.32dB  $\pm$  1.8 mientras que a los 12 meses de tratamiento la media fue 3.42 dB  $\pm$  1.6 (p=0.51 IC 95% -0.47 a 0.26). En el grupo con DM entre -6dB y -12dB hallamos a las 0 semanas una media de 7.01 dB  $\pm$  4.88 y a los 12 meses hallamos una media de 4.69 dB  $\pm$  2.55 (p=0.38 IC 95% -4.9 a 9,56). En el grupo con DM menos a -12dB hallamos una media a las 0 semanas de 5.89 dB  $\pm$  0.76 y a los 12 meses hallamos una media de 5.87 dB  $\pm$  0.74 (p=0.5 IC -0.17 y 0.20).

La evaluación de la Desviación Media evidenció que aquellos con una disminución leve de la sensibilidad media (DM: Entre 0 y -6dB) encontramos 22 sujetos (61.1%) al inicio del estudio, mientras que al final del mismo se encontraron 7 sujetos (19.4%) (p=0.00). Aquellos con una disminución moderada de la Sensibilidad media (DM: entre -6 dB y -12 dB) se hallaron en 9 sujetos (25%) mientras que a los 12 meses se encontraron 4 sujetos (11.1%) (p=0.063). Sin embargo, en aquellos con una disminución severa de la sensibilidad media (DM: Menor a -12 dB) se encontraron al inicio del tratamiento 4 sujetos (11.9%) mientras que al final del estudio se tenían 2 sujetos (5.5%). (p= 0.5). La media del Defecto Medio al inicio de tratamiento fue de -5.045  $\pm$  5.5.6 y al mes 12 de tratamiento la media fue de -6.585  $\pm$  3.83, no habiendo diferencias significativas (p=0.28).

## De las pruebas estructurales

Las características de la Retinografía a los 12 meses de tratamiento se muestran en la Tabla N°04, y no tuvieron cambios estadísticamente significativos (Test McNemar,  $p > 0.05$ ).

**Tabla N° 04.-** Características de la Retinografía a los 12 meses de tratamiento con Timolol 0.5% + Dorzolamida 2%

	Tiempo de estudio			
	Tiempo 0		12 meses	
	N	%	N	%
Estrechamiento difuso del ANR	34	94.4%	13 (†)	100.0%
Estrechamiento focal o muesca (NOTCH)	3	8.3%	0 (†)	0.0%
Defecto de capas de fibras nerviosas	9	25.0%	7 (†)	53.8%
Hemorragias de disco	0	0.0%	0 (†)	0.0%
Asimetría de nervios ópticos	3	8.3%	0 (†)	0.0%

(†)  $p > 0.05$ , Test McNemar  
Fuente: Elaboración propia

La relación copa/disco al inicio del tratamiento fue de  $0.68 \pm 0.19$ , mientras que a los 12 meses esta relación varió a una media de  $0.69 \pm 0.18$  ( $p = 0.165$  IC 95% -0.0068 – 0.035, t student).

Las características seguidas durante 12 meses por Tomografía de Coherencia Óptica no tuvieron diferencias en sus medias respecto al inicio del tratamiento (Tabla N°05).

**Tabla N° 05.-** Características tomográficas a los 12 meses después del tratamiento con Timolol 0.5% + Dorzolamida 2%

	Media	N	DS	$p$ (t)	IC 95%	
					L.inf.	L.Sup
AverageThickness a los 12 meses	75.89188	16	13.52	0.46	-2,81	5,90
AverageThickness al inicio del tratamiento	77.4375	16	11.61			
Área del borde a los 12 meses	.67819	16	0.43	0.26	-0,01	0,06
Área del borde al inicio de tratamiento	.69975	16	0.44			
Área de disco a los 12 meses	1.88600	4	0.42	0.11	-0,14	0,90
Área de disco al inicio del tratamiento	2.26500	4	0.54			
Área Copa/disco a los 12 meses	.71021	14	0.17	0.25	-0,11	0,03
Área Copa/disco al inicio del tratamiento	.67164	14	0.14			
Vertical C/D a los 12 meses	.75243	14	0.11	0.68	-0,02	0,02
Vertical C/D al inicio del tratamiento	.74857	14	0.12			
Promedio de fibras nerviosas por cuadrante a los 12 meses	68.75	16	16.14	0.66	-11,36	7,36
Promedio de fibras nerviosas por cuadrante al inicio del tratamiento	66.75	16	11.35			

(†) t student muestras pareadas.  
Fuente: Elaboración propia

## DISCUSIÓN

El Clorhidrato de Dorzolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica tipo II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares logra inhibir la secreción de humor acuoso al enlentecer la formación de iones bicarbonato con la subsecuente reducción de sodio y líquidos <sup>21</sup>. El Maleato de Timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores beta adrenérgicos sin actividad simpaticomimética intrínseca, y el efecto combinado de estos dos agentes resulta en una reducción significativa de la presión intraocular, en comparación a cualquiera de los componentes administrados en forma individual <sup>22</sup>.

Siendo que se reconoce a la presión intraocular elevada como un factor de riesgo en la patogenia del daño al nervio óptico y en la pérdida del campo visual glaucomatoso, debe recordarse que cuanto más alto, sostenido y fluctuante el valor de la PIO, mayor será la probabilidad de progresión en la enfermedad <sup>23,24</sup>. En nuestro estudio la eficacia antihipertensiva de la combinación mostró una reducción de la PIO de  $21.66 \pm 2$  mmHg hasta  $14.94 \pm 2.373$  mmHg, en las primeras dos semanas, lo que representaba una reducción de hasta 31.02% de la PIO basal, y se mantuvo sostenidamente disminuida a lo largo de todo el estudio, coincidiendo con otros estudios como el de García et al, quién determina que la presión intraocular media inicial (sin tratamiento) descendió de  $22.84 \pm 1.77$  mm Hg hasta  $18,24 \pm 1,84$  mmHg <sup>25</sup>, o como lo manifiesta Boyle et al, quien manifiesta una reducción del 27 al 33% <sup>26</sup>.

Sin embargo, esto no resultaría suficiente si no se asegura el cumplimiento de su administración a lo largo del tratamiento, y esto cobra especial valor cuando se conoce desde hace dos décadas <sup>27, 28</sup> que el nivel de incumplimiento al tratamiento glaucomatoso oscila en aproximadamente el 33.9 y 36.8% <sup>29,30</sup>. Es reconocida la falta de tolerancia sistémica y local de los preparados oftálmicos como uno de los principales factores que afectan el cumplimiento, muchos de ellos debido a la presencia de inhibidores de la anhidrasa carbónica, siendo el más común la presencia de hiperemia conjuntival. <sup>29, 31</sup>

Se sabe que las ciclodextrinas incrementan la solubilidad y estabilidad de un amplio espectro de moléculas biológicamente activas. <sup>32</sup> De ahí que estas sustancias hayan sido

utilizadas para optimizar formulaciones tópicas<sup>33</sup>, incluyendo a colirios oftálmicos como el del presente estudio, favoreciendo la tolerabilidad así como asegurar el cumplimiento de su administración. Por otro lado, la adición de preservantes como el Perborato de Sodio proveería suficiente actividad antimicrobiana para productos multidosis como la estudiada: Timolol 0.5% - Dorzolamida 2% mientras ejerce solo efectos tóxicos insignificantes sobre las células epiteliales de la superficie corneo conjuntival, siendo descompuesto en agua y oxígeno por catalasas y otras enzimas del saco conjuntival. 20, <sup>34-36</sup>

En nuestro estudio se encontraron presentes efectos adversos locales como ardor y sensación de sabor metálico con una disminución significativa ésta última a partir del 8vo mes mientras que la sensación de ardor mejora significativamente a partir del 10mo mes de tratamiento, similares hallazgos a los reportados en la literatura. <sup>37-40</sup>

Tomando en cuenta que los índices de evaluación y seguimiento del nervio óptico, tanto funcionales como estructurales observados no presentaron cambios significativos, el presente estudio se correspondería con lo obtenido en la literatura médica existente, sin variación observable del daño o progresión del glaucoma evaluado al inicio del tratamiento. <sup>41 - 44</sup>

## CONCLUSIONES

La administración de la combinación fija de Timolol 0.5% - Dorzolamida 2% para el tratamiento de GPAA e Hipertensión Ocular, mostró una significativa disminución de la PIO de hasta 36% respecto al basal a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, permaneciendo bajo control mientras se mantenga la exposición a la combinación.

La asociación de Ciclodextrinas y Perborato de Sodio en esta combinación, disminuyó la presencia de efectos adversos locales durante el seguimiento, primordialmente sabor metálico y ardor, lo cuales remitieron a los 8 y 10 meses de tratamiento respectivamente.

Finalmente, el seguimiento del daño en nervio óptico a través de pruebas funcionales y estructurales, no evidenció progresión de daño a los 12 meses de evaluación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sommer a TJ, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore eye survey. Archives of ophthalmology. 1991; 109:1090–5.
2. Lee AG BH. Visual loss in the elderly – Part I: Chronic visual loss: what to recognize and when to refer. Clinical Geriatrics. 2003; 11(46–53).
3. S. K. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bull WorldHealthOrg. 2004;82:887–8.
4. Leske MC HD, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Archives of ophthalmology. 2003; 121:48–56.
5. Caprioli J, Coleman AL (2008) Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. Ophthalmology 115: 1123-1129.
6. Society EG. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Savona re, editor. Italy: Editrice Dogma S; 2004.
7. Care. NCCfA. Glaucoma: Diagnosis and Management of Chronic Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: NICE; 2009.
8. Screening for glaucoma. Lancet. 1977;2(8035):437-8.
9. Panel AAoOG. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology Available at: [www.aao.org/ppp2010](http://www.aao.org/ppp2010).
10. Vasudevan SK, Gupta V, Crowston JG. Neuroprotection in glaucoma. Indian journal of ophthalmology. 2011;59 Suppl:S102-13.
11. Society CO. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. Can J Ophthalmol. 2009;44(Suppl 1):S7 - 93.
12. Hommer A. Role of fixed combinations in the management of open-angle glaucoma. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2011;11(1):91-9.
13. Diestelhorst M, Larsson LI, European-Canadian Latanoprost Fixed Combination



- Study G. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology*. 2006;113(1):70-6.
14. Remo SJ W-PS. Comparison of Latanoprost with fixed combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: a neight week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther* 2004;26:755-6.
  15. Gugleta K OS, Flammer J. Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, after switch from free combination of timolol and dorzolamide, in Swiss ophthalmologists' offices. *Current medical research and opinion*. 2003;19:330-5.
  16. Clineschmidt CM WR, Snyder E, Adamsons IA. A randomized trial in patients in adequately controlled with Timolol alone comparing the dorzolamide - timolol combination to monotherapy with Timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. *Ophthalmology*. 1998;105:1952-9.
  17. Boyle JE GK, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105:1945-51.
  18. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamsons I. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1936-44.
  19. T. Loftsson MM. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and Practice. *Review. International Journal of Pharmaceutics* 2001;225:15-30.
  20. Robert Noecker MD. Effects of Common Ophthalmic Preservatives on Ocular Health. *Advances in Therapy. Ophthalmology*. 2001;18(5).
  21. Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Glaucoma-1: Diagnosis. *BMJ*. 2004;328:97-9 / Grug Dex-Micromedex. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/hime>
  22. Valk van der W. Intraocular pressure-lowering effect of adding Dorzolamide or Latanoprost to Timolol. A meta-analysis of clinical trials. *Ophthalmology*. 2007;114:40-6
  23. Demailly PH. Biodisponibilité des médicaments hypotonisants. *J Français d'Ophthalmol*. 2000;23:5

24. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004 Apr.;15(2):132-5.
25. García,F et. al. Terapia combinada con timolol/dorzolamida versus timolol/pilocarpina en el glaucoma primario de ángulo abierto. *Rev Cubana Oftalmol* 2006;19
26. Boyle JE, et al. A randomized trial comparing the dorzolamide–Timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1998; 105 (10): 1945 -1951
27. Bloch S, Rosenthal AR, Friedman L, Caldarolla P. Patient compliance in glaucoma *Br J Ophthalmol*1977 ; 531-4.
28. Fenton M, Curtin DM. The efficacy of medical therapy in the management of chronic simple glaucoma (Abstract). *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983; 103:605
29. Omoti AE, Waziri-Erameh MJM. Compliance with medical therapy in patients with primary open angle glaucoma. *Journal of Medicine and Biomedical Research* 2003; 2: 46-53
30. Omoti AE, Ukponmwan CU. Cumplimiento con los nuevos medicamentos antiglaucoma en Benin City- (Nigeria). *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(3): 135-143
31. Hugues FC, Le Jeune C. Systemic and local tolerability of ophthalmic drug formulations. An update. *Drug Saf* 1993; 8(5):365-380.
32. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins, I: drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci* 1996; 85:1017-1025.
33. Loftsson T, Masson M. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *Int J Pharm* 2001; 225:15-30
34. Grant R, Ajello M, Vlass E. Salt water or high tech? A look at two new rinsing solutions for contact lenses. *Optician* 1996; 212: 38–41.
35. Vaughan JS, Porter DA. A new in vitro method for assessing the potential toxicity of soft contact lens care solutions. *CLAO J* 1993; 19(1):54–57.
36. Paugh JR, Brennan NA, Efron N. Ocular response to hydrogen peroxide. *Am J Optom Physiol Opt* 1988; 65(2):91–98.
37. Félix Gil-Carrasco, Linda Estrada, Humberto Cervantes-Amezcu. Estudio de la eficacia y seguridad de dos diferentes formulaciones de latanoprost al 0.005% en glaucoma primario de ángulo abierto. *Rev Mex Oftalmol*; Marzo-Abril 2009: 83 (2): 67 – 71.
38. H.H. Sigurdsson et al. / Cyclodextrin formulation of dorzolamide and its distribution in the eye after topical administration. *Journal of Controlled Release* 102 (2005) 255–262

39. Thorsteinn Loftsson, Phatsawee Jansook and Einar Stefa 'nsson. Topical drug delivery to the eye: dorzolamide. *Acta Ophthalmologica* 2012
40. Gonzalez JR, Baiza-Duran L, Quintana-Hau J, Tornero-Montaño R y cols. Comparison of the stability, efficacy, and adverse effect profile of the innovator 0.005% latanoprost ophthalmic solution and a novel cyclodextrin-containing formulation. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:121-126.
41. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:464–470
42. Strouthidis NG, Scott A, Peter NM, et al. Optic disc and visual field progression in ocular hypertensive subjects: detection rates, specificity, and agreement. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2904–2910
43. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, et al. The relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology.* 2009;116:1125–1133
44. Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, et al. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1823–1829



**COSOMIDOL<sup>®</sup>**  
DORZOLAMIDA 2% + TIMOLOL 0,5%

Estudio auspiciado por  
**Laboratorios**  **LANSIER**

[www.lansier.com](http://www.lansier.com)