



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADOS

HOSPITAL REGIONAL "DR. VALENTÍN GÓMEZ FARIÁS"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA

"FRECUENCIA DEL USO DE LA TERAPIA MÉDICA MÁXIMA EN PACIENTES CON
GLAUCOMA"

PRESENTA

DRA. ELSY ESTEFANY LISSET FEIJOO OYOLA

DIRECTOR DE TESIS

DR. OSCAR OLVERA MONTAÑO

FECHA:

ZAPOPAN, JALISCO 2020-2021



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADOS
HOSPITAL REGIONAL "DR. VALENTÍN GÓMEZ FARÍAS"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA

"FRECUENCIA DEL USO DE LA TERAPIA MÉDICA MÁXIMA EN
PACIENTES CON GLAUCOMA"

PRESENTA

DRA. ELSY ESTEFANY LISSET FEIJOO OYOLA

DIRECTOR DE TESIS

DR. OSCAR OLVERA MONTAÑO

FECHA:

ZAPOPAN, JALISCO 2020-2021



Dr. Rodrigo Francisco del Río Hidalgo
Coordinador de Enseñanza e
Investigación

D. en C. Rogelio Ricardo Sepulveda
Castro
Jefe de Investigación

Dr. Luis Eduardo Aceves Monroy
Profesor Titular de la Especialidad de Oftalmología

Dr. Oscar Olvera Montaña
Director de Tesis

Dra. Elsy Estafany Lisset Feijoo Oyola
TESISTA

Agradecimientos

Uso estas palabras para agradecer primero y antes que nada la oportunidad que Dios me ha otorgado, él es quien me ha iluminado, ha llevado cada paso en mi día a día y me ha dado la capacidad para estudiar esta especialidad y llevar a cabo la residencia de oftalmología. Además agradezco a Dios por haberme dado a mis padres, a quienes amo y que en ningún momento me han dejado sola; que a pesar de la distancia ellos están siempre cerca y nunca me he sentido desamparada. Gracias a ellos que con su amor y su apoyo me ayudaron a volar, son quienes me dieron la vida, la cual no bastará para darles las gracias.

A mis hermanas que me han apoyado en todo momento, las cuales me han enseñado mucho a través de su ejemplo como seres humanos y como grandes médicos, han sido referentes de que con esfuerzo, dedicación y perseverancia podemos alcanzar nuestros sueños.

Agradezco al Doctor Oscar Olvera Montaña por su dirección en esta tesis, quien me ha sido gran guía y a su gran calidad de ser humano; también le estoy agradecida por ser una persona confiable en todos los aspectos siendo su ayuda indispensable para la realización de este proyecto.

A mi maestro Dr. José Alberto Vargas Silva, quien fue una gran persona, un gran médico Oftalmólogo, un gran guía, que no nos acompaña físicamente pero nos acompaña en alma y vivirá por siempre a través de su recuerdo y de sus enseñanzas, que estuvo en la línea de combate siempre, dispuesto siempre al servicio.

A mis maestros, el Dr. Moisés Alejandro Nuño Suárez, Dra. Gloria Loredo Pozos, Dr. Luis Eduardo Aceves Monroy, Dr.

Gerardo Torres Barba, Dr. Mauricio Casillas Magallanes y al Dr. Enrique Torres Viramontes, por estar siempre presentes y enseñarme los conocimientos necesarios para ser un excelente oftalmólogo. Gracias por su ejemplo, trato amable y paciencia.

A mi amiga y compañera de grado Ana Karen Solorio Cortés, y a mi compañeros residentes, Mayte Barba Padilla y Ever Arias López, por contribuir y ayudarme en el proceso de la elaboración de esta tesis, además de su amistad y apoyo incondicional.

A mis amigos, que han estado ahí apoyándome en todo momento en mis altas y bajas, en mis alegrías y tristezas; les agradezco con todo mi corazón que estuvieran presentes para mí en todo momento, para escucharme y darme sus consejos, a ustedes les digo no saben cuánto los aprecio y quiero.

Gracias a todas las personas que de una u otra forma estuvieron presentes en mi formación como médico y como especialista, por las experiencias vividas en este tiempo y por ser parte importante de este proyecto que se ve reflejado culminando esta etapa.

Resumen

Introducción: El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por la pérdida de células ganglionares de la retina y sus respectivos axones, lo que resulta en la distintiva apariencia del disco óptico y pérdida de función visual. El tratamiento del glaucoma puede ser mediante procedimiento quirúrgico o farmacológico. La terapia farmacológica con agentes hipotensores continua siendo la intervención inicial para la mayoría de los pacientes con HTO y glaucoma. La farmacoterapia inicia la mayoría de veces con la monoterapia siendo los de primera elección los análogos de prostaglandinas. La definición de terapia médica máxima tolerada en el glaucoma se llega a definir como el logro de la mayor reducción posible de la PIO con el mayor número de medicamentos que el paciente puede tolerar y que está dispuesto a cumplir en la administración regular.

Materiales y Métodos: es un estudio observacional, descriptivo y transversal. En el cual se hace una revisión de expedientes completos de pacientes que hayan acudido al servicio de oftalmología del hospital regional Dr. Valentín Gómez Farías, del 1 de enero de 2018 al 1 de mayo de 2020. Que tengan diagnóstico de glaucoma. Definido por el diagnóstico del médico tratante, severidad de la enfermedad, edad, tratamiento y duración del tratamiento actual.

Resultados: En total fueron analizados 108 pacientes, 61 mujeres y 47 hombres de 39 a 93 años de edad. Se analizaron 207 casos, cada ojo como un caso. La media de la PIO fue de 13.48 mmHg. La única combinación que se encontró en los casos fue la combinación fija de timolol, brimonidina, dorzolamida con la adición de una prostaglandina. Se identificó el uso de

TMMT en el inicio en un 5% de los casos mientras en la última revisión con modificación al 15%.

Discusión: El Estudio del Tratamiento de la Hipertensión Ocular (*The Ocular Hypertensive Treatment Study*) reportó que a 5 años, cerca del 40% de los pacientes llegan a requerir de dos medicamentos para lograr una disminución de la PIO de un 20% respecto a la basal, mientras que un 9% adicional necesita más de dos medicamentos. [7] En comparación con nuestro estudio no se pudo identificar la duración con tratamiento con terapia médica máxima, sin embargo pudimos observar que un 43% de los casos los pacientes fueron tratados en un inicio con monoterapia y el 5% de los casos pacientes que en la primera revisión tenían tratamiento médico máximo y en la última revisión varía los pacientes tratados con monoterapia en un 17% y en TMMT se eleva a un 15%.

Conclusión: Esto cumpliendo la hipótesis que la frecuencia con la que se utiliza la terapia médica máxima en pacientes con glaucoma en este hospital es igual o menor al 20%.

Uno de los resultados importantes de esta tesis es la PIO media según la terapia utilizada, siendo esta en pacientes con TMMT de 15.2, lo cual concluye que a pesar de estar con terapia máxima no logramos alcanzar las PIO meta según la severidad, lo que nos lleva a pensar en darles un mayor seguimiento a estos pacientes para poder evitar el avance del daño; así como de elegir a tiempo una cirugía filtrante para disminuir la PIO, procurar la visión y el órgano como tal.

Autores	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
Agradecimientos	3
1. Contenido	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
2. Índice de tablas y figuras	9
3. Lista de abreviaturas	10
4. Marco Teórico	11
4.1 Glaucoma	11
4.1.1	Clasificación y subtipos de glaucoma 11
4.1.2	Fisiopatología del glaucoma 17
4.1.3	Tratamiento del glaucoma 18
5. Antecedentes	25
6. Planteamiento del Problema, Justificación y Pregunta de Investigación	27
6.1 Planteamiento del problema	27
6.2 Justificación	28
6.2.1	Magnitud de la problemática 28
6.2.2	Factibilidad 28

6.2.3Vulnerabilidad	
29		
6.2.4Trascendencia	
29		
6.3	Pregunta de Investigación	30
7.	Objetivos e hipótesis	30
7.1	Objetivo primario	30
7.2	Objetivos Específicos	30
7.3	Objetivos Secundarios	31
7.4	Hipótesis	31
8.	Material y métodos	32
8.1	Diseño del estudio	32
8.2	Población de estudio	32
8.2.1Universo de estudio	
32		
8.2.2Criterios de inclusión	
32		
8.2.3Criterios de exclusión	
32		
8.3	Procedimientos del estudio	32
8.3.1Centro de estudio	
32		
8.3.2Identificación de pacientes	
32		
8.3.3	..Recolección de la información del documento fuente	
33		
9.	Resultados	35
9.1	Distribución de los pacientes en estudio	35

9.2	Desviaciones al protocolo	37
9.3	Características demográficas y otras características basales	37
9.4	Resultados de variables de desenlace primario	38
9.5	Resultados de variables de desenlace secundario	44
10.	<i>Discusión</i>	45
11.	<i>Conclusiones</i>	48
12.	<i>Referencias</i>	50
	<i>Bibliografía</i>	50
13.	<i>Anexos</i>	59

1. Índice de tablas y figuras

Tabla 1.	Clasificación del glaucoma por severidad.....	16
Figura 1.	Subtipos de glaucoma de ángulo abierto.....	15
Figura 2.	Subtipos de glaucoma de ángulo cerrado.....	16

2. Lista de abreviaturas

AA	Alfa agonistas
BB	Betabloqueadores
CGR	Células ganglionares retinianas
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GPAC	Glaucoma primario de ángulo cerrado
GTN	Glaucoma de tensión normal
IAC	Inhibidores de la anhidrasa carbónica
MIGS	Cirugía de glaucoma de mínima invasión (por sus siglas en inglés)
MT	Malla trabecular
ONH	Cabeza del nervio óptico (por sus siglas en inglés optic nerve head)
PGA	Análogos de prostaglandinas (por sus siglas en inglés)
PIO	Presión intraocular
RNFL	Capa de fibras nerviosas retiniana (por sus siglas en inglés retinal nerve fibre layer)
SLT	Trabeculoplastia Selectiva con Láser (por sus siglas en inglés)
TNF-a	Factor de necrosis tumoral alfa (por sus siglas en inglés tumor necrosis factor)
VF	Campo Visual (por sus siglas en inglés visual field)

3. Marco Teórico

3.1 GLAUCOMA

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por la pérdida de células ganglionares de la retina y sus respectivos axones, lo que resulta en la distintiva apariencia del disco óptico y pérdida de función visual concomitante. [1] Propiamente, el glaucoma es un término médico que describe a un grupo de enfermedades que presentan esa característica neuropatía óptica progresiva. Es la segunda causa de ceguera a nivel mundial, solo por detrás de las cataratas, siendo estas reversibles; se estima que para el 2020, 79.6 millones de personas tendrán glaucoma, con el 74% de estas correspondiendo a glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). [2] La población latinoamericana, especialmente aquella de origen mexicano, es más propensa a desarrollar GPAA comparada con los blancos. [3] [4]

El mecanismo mediante el cual el glaucoma daña el nervio óptico es probablemente multifactorial; no obstante, la presión intraocular (PIO) elevada es el principal factor de riesgo y el único que puede ser modificado actualmente para prevenir la progresión del daño por glaucoma, incluyendo al glaucoma normotenso. [5] [6] [7] [8] [9]. También se ha demostrado que la reducción de la PIO disminuye el índice de conversión de la hipertensión ocular (HTO) a glaucoma. [7] *Chauhan et al* han reportado que por cada 1 mmHg de incremento en la PIO, el riesgo de progresión del glaucoma aumenta 19%. [5]

3.1.1 Clasificación y subtipos de glaucoma

El glaucoma abarca una variedad de condiciones con la característica común de una neuropatía óptica degenerativa adquirida. [10] La neuropatía óptica relacionada con el

glaucoma se caracteriza por un patrón específico de anomalías del complejo del nervio óptico (cabeza del nervio óptico [ONH], capa de fibra nerviosa retiniana [RNFL] y región peripapilar) y el daño correspondiente al campo visual (VF). La evidencia reciente indica que los cambios neurodegenerativos también ocurren a lo largo de la vía visual. [11]

Aunque el glaucoma se asocia frecuentemente con una PIO elevada, no es necesario un aumento de la PIO para diagnosticar esta afección. [10] Además, los avances en las técnicas de imagen del nervio óptico han permitido a los médicos detectar cambios estructurales (es decir, pérdida de RNFL y células ganglionares maculares) en pacientes con PIO elevadas límite y/u observaciones no concluyentes de la anatomía del disco. [12, 13] El término glaucoma preperimétrico se refiere a la presencia de daño neural en ausencia de pérdida funcional suficiente para la detección mediante técnicas estándar de FV. Recientemente, ha habido un gran interés y debate sobre el manejo de pacientes con glaucoma preperimétrico. Además del acuerdo general de que los cambios en el nervio óptico son permanentes, progresivos y asociados con una calidad de vida reducida, se ha sugerido que se aumente la frecuencia de vigilancia y monitoreo diagnóstico de estos pacientes. Una de las limitaciones para guiar las decisiones terapéuticas para el glaucoma preperimétrico es que no hay ensayos controlados aleatorios en esta población de pacientes. Por lo tanto, la vigilancia cuidadosa de la progresión de los pacientes es importante. Se necesitan observaciones estructurales y funcionales de al menos cinco exámenes para calcular la tasa de progresión. La reexaminación frecuente es importante para evaluar el desarrollo de nuevos factores de riesgo, como el

aumento de la PIO o la hemorragia del disco óptico que podrían alterar el umbral para iniciar el tratamiento.

El GPAA se puede clasificar según la edad de inicio como glaucoma congénito primario (inicio hasta los tres años de edad), glaucoma juvenil de ángulo abierto (inicio a los 3-35 años) y adultos. GPAA (inicio después de la edad de 35 años). [14] El GPAA de inicio en el adulto es la forma más común y es una enfermedad crónica e insidiosa con reducciones serias en la visión que ocurren solo en las etapas avanzadas. El GPAA a menudo, pero no siempre, está asociado con una PIO elevada debido a la disfunción del flujo de salida del humor acuoso. Se ha demostrado que reducir la PIO reduce la tasa de daño glaucomatoso y, en consecuencia, la pérdida de FV. [10] Sin embargo, en algunos casos, la PIO por encima del promedio nunca puede conducir a daño neurodegenerativo, mientras que en otros una predisposición inherentemente alta del nervio óptico al daño puede conducir a neuropatía óptica sin elevaciones en la PIO (p. Ej., Glaucoma de tensión normal [GTN]). [15] Por lo tanto, aunque todos los enfoques terapéuticos actuales están dirigidos a reducir la PIO como un factor de riesgo modificable, la PIO no está incluida en la definición de glaucoma; más bien es importante para la clasificación y comprensión de la enfermedad.

El GTN es una forma de GPAA caracterizada por neuropatía óptica glaucomatosa en pacientes con medidas de PIO consistentemente inferiores a 21 mm Hg. [16, 17] Como este subgrupo de pacientes puede ser difícil de diagnosticar y tratar, algunos expertos consideran el GTN como una entidad separada. [18] Otros consideran que GPAA y GTN existen como un continuo. En general, los pacientes con GTN tienen una mayor propensión al daño del nervio óptico con PIO relativamente bajas en comparación con

los pacientes con GPAA. La cantidad de pérdida de FV en GTN tiende a ser mayor de lo que cabría esperar sobre la base de la aparición del nervio óptico solo. En la oftalmoscopia, los pacientes con GTN tienden a tener defectos más localizados de la capa de fibra nerviosa de la retina y una mayor tendencia a las hemorragias del disco óptico.

La patogenia de GTN sigue sin estar clara y se cree que la interacción de una variedad de factores sistémicos puede estar involucrada en el inicio y la progresión de esta enfermedad. [19] Hallazgos recientes sugieren que la regulación positiva de endotelina-1 (ET-1) puede estar involucrada en la patogénesis de GTN y que la desregulación vascular y otros mecanismos independientes de la PIO parecen contribuir. [20] Algunos estudios también han postulado una relación entre la disfunción autoinmune y el GTN, así como el posible papel de la presión intracraneal y del líquido cefalorraquídeo. [21, 22, 23] Otras observaciones sugestivas de anomalías vasculares y de perfusión incluyen el aumento de la prevalencia de afecciones sistémicas como la apnea obstructiva del sueño, las migrañas, la hipotensión nocturna y el fenómeno de Raynaud. [24]

El glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) ocurre cuando el acceso a la malla trabecular (MT) está físicamente obstruido, típicamente por el iris, y el ángulo de irido-corneal está cerrado. [25] Aunque es una forma menos común de glaucoma, el GPAC es una causa importante de ceguera en todo el mundo debido a la gravedad de la enfermedad, y contribuye al 50% de la ceguera mundial por glaucoma. Tres mecanismos principales hipotéticos responsables de GPAC son el bloqueo pupilar, la rotación del iris anterior y el iris de meseta. [2, 26] En el primero, el contacto entre el iris y el cristalino aumenta la

resistencia al flujo de agua en la cámara anterior. Cuando la presión en la cámara posterior excede la de la cámara anterior, el iris se mueve hacia adelante y entra en contacto con la MT creando un bloqueo acuoso en dos niveles: el margen pupilar y la MT. El bloqueo pupilar está involucrado en la gran mayoría de los casos de cierre angular. En la configuración de iris de meseta, el cuerpo ciliar está posicionado anteriormente dando como resultado el desplazamiento anterior del iris periférico hacia el ángulo. El síndrome del iris de meseta se caracteriza por un cierre angular persistente o un cierre angular y una PIO elevada en presencia de una iridotomía patente, excluyendo así un mecanismo primario de bloqueo de la pupila. Sin embargo, la definición de iris de meseta y los enfoques terapéuticos para estos pacientes requieren considerar la importancia que juega el cristalino en el cierre angular. [27] Si bien la biomicroscopía por ultrasonido es la mejor técnica para examinar la anatomía del cuerpo ciliar y el iris posterior, la meseta se diagnostica mediante gonioscopia.

Figura 1. Subtipos de glaucoma de ángulo abierto

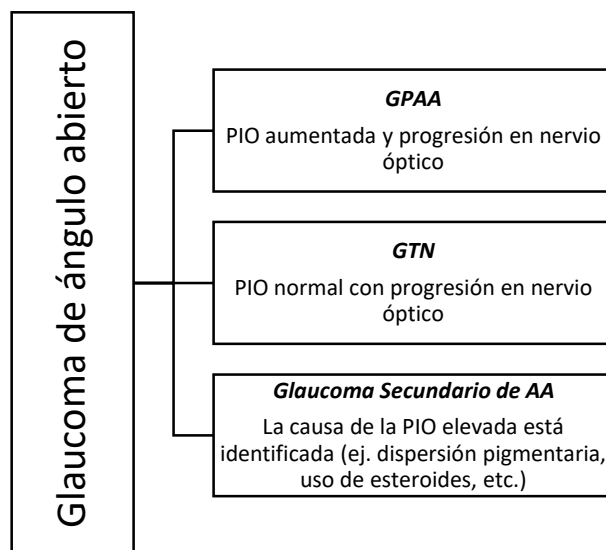
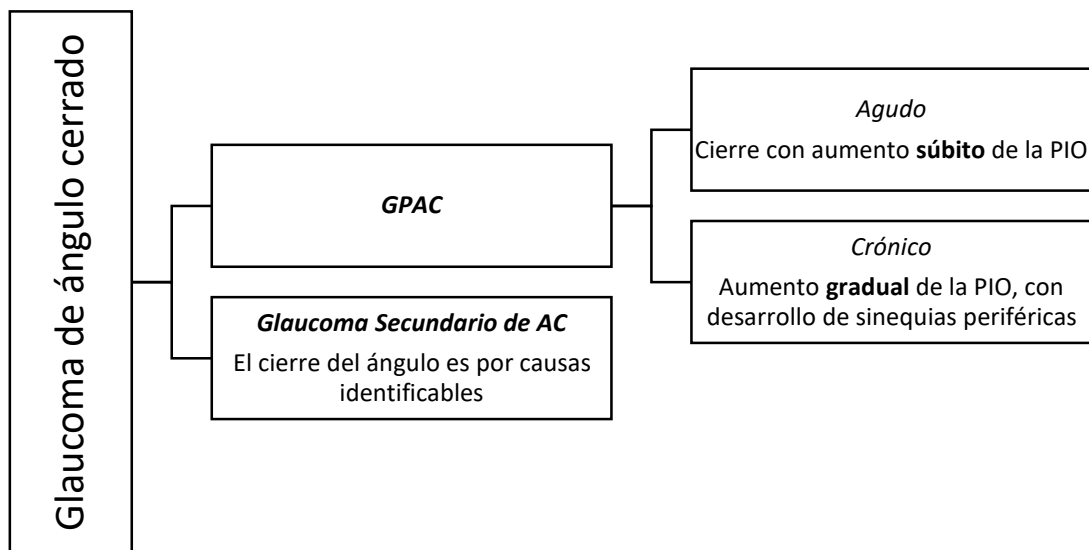


Figura 2. Subtipos de glaucoma de ángulo cerrado



La estadificación del glaucoma crónico según su gravedad se proporciona en la Tabla 1. Esto es de particular importancia ya que clasificar a los pacientes con glaucoma según la gravedad de la enfermedad y / o la tasa de progresión puede ayudar a guiar los enfoques terapéuticos.

Tabla 1. Clasificación del glaucoma por severidad

Sospecha	Uno o dos de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. PIO >21 mmHg 2. Disco sospechoso o asimetría de excavación >0.2 3. Defecto del VF 24-2
Leve	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patrones de daño glaucomatoso temprano en disco (ej. Excavación <0.65) 2. Defecto leve del VF fuera de los 10° centrales de fijación (ej. DM mejor de -6dB en 24-2)
Moderado	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patrones de daño glaucomatoso moderado en disco (ej. Excavación vertical 0.7 – 0.85) 2. Defecto moderado del VF fuera de los 10° centrales de fijación (ej. DM de -6 a -12dB en 24-2)
Severo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patrones de daño glaucomatoso severo en disco (ej. Excavación vertical > 0.9) 2. Defecto severo del VF dentro de los 10° centrales de fijación (ej. DM peor de -12dB en 24-2)

3.1.2 Fisiopatología del glaucoma

A pesar de los avances y adelantos en las tecnologías para diagnóstico y tratamiento, todavía sigue siendo un reto la comprensión de la fisiopatología del glaucoma y sus factores de riesgo.

Las células ganglionares de la retina (CGR) son neuronas del sistema nervioso central cuyos cuerpos celulares están en la retina interna y los axones están en el nervio óptico. La degeneración de estos axones resulta en un aumento de la excavación del nervio óptico y pérdida visual. [1]

El mecanismo por el cual se inicia el daño a las CGR, progresando hasta su muerte es la apoptosis. La apoptosis de las CGR puede ser iniciada por dos vías: intrínseca y extrínseca. La vía intrínseca incluye de forma predominante a la mitocondria. Las neuronas tienen un alto requerimiento de energía y por lo tanto, dependen de la mitocondria para su supervivencia. La disfunción mitocondrial contribuye a la cascada bioquímica que lleva a la pérdida de axones de las CGR y a la degeneración del nervio óptico. En la mitocondria hay interacción de factores anti y proapoptóticos. Cuando el balance se inclina hacia la apoptosis, se incrementa la permeabilidad de la membrana mitocondrial, se liberan diversos mediadores de muerte celular y se genera estrés oxidativo. El aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial es el punto a partir del cual la pérdida celular es irreversible. [28, 29]

La vía extrínseca de la apoptosis esta mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los niveles de TNF- α se

encuentran elevados en el humor acuoso de pacientes con GPAA y esto se asocia a isquemia tisular, daño neuronal y remodelación. [30]

3.1.3 Tratamiento del glaucoma

El tratamiento del glaucoma puede ser mediante procedimiento quirúrgico (ej. trabeculectomía, trabeculoplastia, implantes valvulares, MIGS [cirugía de glaucoma de mínima invasión], etc) o farmacológico.

Hace más de 20 años, el Glaucoma Laser Trial descubrió que la trabeculoplastia con láser de argón era tan efectiva como la medicación para tratar el POAG recién diagnosticado. [31] Desde entonces, varios estudios han analizado la eficacia de la trabeculoplastia selectiva con láser (SLT) versus la terapia médica. El estudio SLT / MED no encontró diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la PIO después de 9 a 12 meses de seguimiento entre el SLT y la terapia con análogos de prostaglandina. [32] La trabeculoplastia con láser de micropulso, un procedimiento láser relativamente nuevo, puede considerarse como una alternativa al SLT. La trabeculoplastia con láser de micropulso utiliza un láser de diodo específico para suministrar energía láser en microbursts cortos. [33] Su objetivo es proporcionar una reducción de la PIO similar con un menor riesgo de picos de PIO, haciéndolo más atractivo para pacientes jóvenes o aquellos con enfermedad avanzada que podrían tener un mayor riesgo de picos de PIO.

Durante la última década, la cirugía tradicional de glaucoma se ha visto aumentada por el advenimiento de técnicas innovadoras y nuevos implantes. Estos nuevos procedimientos y dispositivos tienen como objetivo reducir la PIO con un perfil de seguridad más alto que el posible con la cirugía de fistulización y se denominan colectivamente MIGS. Actualmente, MIGS se realiza en pacientes con enfermedad temprana a moderada (colocados de manera similar en el algoritmo como SLT) y preferiblemente en combinación con cirugía de cataratas. [34] Por lo tanto, MIGS a menudo se usa para posponer una intervención quirúrgica más invasiva en las etapas tempranas a moderadas del glaucoma y para mejorar la adherencia del paciente al tratamiento y la calidad de vida en general. Además, MIGS posiblemente se puede utilizar en pacientes con enfermedad avanzada y aquellos que son refractarios a cirugías previas de filtración de glaucoma, aunque esto aún requiere más estudio. [35]

Muchos de los dispositivos MIGS actuales son dispositivos de canal Schlemm, destinados a mejorar el flujo de salida convencional, y asumir un sistema de flujo postrabecular intacto y funcional. [36]

3.1.3.1 Tratamiento médico del glaucoma

A pesar de los grandes avances en los tratamientos quirúrgicos filtrantes, los implantes y los procedimientos con láser que mejoran el drenaje trabecular, la terapia farmacológica continúa siendo la intervención inicial para la mayoría de los pacientes con HTO y glaucoma; este tratamiento típicamente incluye la aplicación tópica de agentes hipotensores. [37]

Actualmente las opciones farmacológicas para la reducción de la PIO, con aplicación tópica, incluyen análogos de prostaglandinas (PGA), betabloqueadores (BB), agonistas alfa

adrenérgicos (AA), inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) y parasimpaticomiméticos. Comúnmente, la farmacoterapia inicia con la aplicación de un solo agente hipotensor, por lo general de los llamados de primera línea (análogos de prostaglandina o betabloqueadores). [10]

3.1.3.1.1 Análogos de prostaglandinas

La combinación de efectividad y tolerabilidad ha hecho que las PGA tópicos como el latanoprost, el bimatoprost y el travoprost sean las primeras opciones populares para tratar el glaucoma. Los PGA han demostrado una mejor capacidad para reducir la PIO que los bloqueadores β con menos efectos adversos sistémicos [86-88]. Actúan aumentando el flujo de salida uveoescleral y TM y la reducción de la PIO comienza de 2 a 4 horas después de la primera administración. El efecto terapéutico alcanza su pico después de 8-12 horas. Estos agentes también minimizan las fluctuaciones de la PIO durante un período de 24 horas, con un efecto máximo alcanzado de 3 a 5 semanas después del inicio de la terapia.

Varios estudios han demostrado que la administración tópica de travoprost conduce a una reducción media de la PIO del 25% al 32%, que se mantiene durante todo el ciclo de 24 horas. [38, 39] En un estudio prospectivo, abierto, de un solo brazo realizado en Italia (N = 36 pacientes POAG no tratados previamente), la monoterapia con travoprost a una dosis de 0.004% administrada una vez por la noche (8:00 pm) indujo una PIO uniforme de 24 horas reducción. Esto se mantuvo durante el seguimiento de 5 años del estudio (rango de reducción de la PIO de 24 horas: 27.8% -28.6%) [89]. Aunque la reducción media de la PIO nocturna con travoprost fue algo menor que la reducción media de la PIO diurna, no hubo diferencias significativas entre la eficacia nocturna y diurna. [39] Una

formulación sin conservantes de travoprost 0.004% está disponible para reducir los problemas relacionados con la tolerabilidad en sujetos afectados con enfermedad de la superficie ocular. [38]

Aunque las prostaglandinas tienen un excelente perfil de seguridad sistémica, están asociadas con varios efectos adversos oculares cosméticos que podrían ser de particular relevancia para pacientes más jóvenes con enfermedad unilateral. Estos incluyen hiperemia conjuntival, alargamiento y oscurecimiento de las pestañas, y oscurecimiento inducido del iris. La pigmentación periódica de la piel y la atrofia de la grasa pueden dar como resultado una apariencia hundida, conocida como periorbitopatía asociada a prostaglandinas que incluye la profundización del surco del párpado superior, la ptosis del párpado superior, el enoftalmos y la pérdida de las almohadillas de grasa orbitarias inferiores. [40, 41] Con ese fin, algunos médicos ofrecen tratamiento bilateral a los pacientes a pesar de estar indicados en un ojo, para proporcionar efectos adversos simétricos.

3.1.3.1.2 Betabloqueadores

Con más de 30 años de uso clínico, los BB tópicos, indicados para uso una vez (QD) o dos veces al día (BID), tienen una eficacia comprobada y contraindicaciones conocidas. Como los BB se absorben sistémicamente, estaban históricamente contraindicados en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar; [42] sin embargo, alguna evidencia sugiere que los BB pueden tolerarse mejor de lo que se pensaba originalmente en pacientes con estas afecciones. [43] Por lo tanto, con una cuidadosa monitorización y seguimiento de los pacientes, los BB aún pueden presentar una opción valiosa para la mayoría de estos pacientes. Esto es de particular importancia ya que casi

todas las combinaciones de dosis fijas contienen un BB, que tradicionalmente limitaba las opciones terapéuticas para un número significativo de pacientes con glaucoma. Sin embargo, los médicos también deben considerar otras posibles contraindicaciones leves a los bloqueadores β , como la falta de energía y la fatiga.

Los estudios realizados en las décadas de 1980 y 1990 sugirieron que, en ciertos pacientes, el tratamiento con BB puede conducir a un aumento rápido de la densidad de los receptores β -adrenérgicos en la superficie celular, lo que posteriormente puede conducir a taquifilaxia (a veces dentro de un día de la dosis inicial). [44] Aunque la taquifilaxia no surgió como una preocupación significativa en los estudios a largo plazo con el timolol, en una era en la que hay terapias alternativas disponibles, la conciencia de la posibilidad de taquifilaxia con BB es importante para evaluar la dosis adecuada y la respuesta al tratamiento.

Otra pregunta que rodea el uso de BB se relaciona con su dosificación y el momento de la administración. Como está bien establecido que existe una variación circadiana en la tasa de producción de humor acuoso, con una tasa aproximadamente 50% más baja en la noche en comparación con el día, es intuitivo que la administración matutina de β -bloqueantes puede proporcionar más beneficio. Sin embargo, debido a los resultados contradictorios de los ensayos disponibles, se deja a los médicos tratantes adaptar la dosis y la administración de acuerdo con las características y necesidades del paciente. Con ese fin, es importante señalar que las diferencias en las reducciones medias de la PIO entre la administración de QD del 0,25% y la del 0,5% de timolol no fueron estadísticamente significativas. Por lo tanto, una menor concentración de

timolol utilizado QD puede lograr la máxima reducción de la PIO. [45]

3.1.3.1.3 Alfa agonistas

Los AA disminuyen la PIO por la constricción de la vasculatura ciliar aferente, lo que conduce a una disminución de la producción de humor acuoso y también al aumento del flujo de salida uveoescleral. [46] Un metanálisis indicó que el agonista α -2 brimonidina es eficaz como agente reductor de la PIO con la capacidad de reducir la PIO basal en aproximadamente un 17%. [47] La evidencia disponible y la experiencia de la práctica habitual sugieren que los agonistas α -2 son agentes reductores de la PIO a largo plazo relativamente seguros, aunque la alergia ocular puede llevar a la interrupción en aproximadamente el 10% -20% de los pacientes. [46]

3.1.3.1.4 Inhibidores de la anhidrasa carbónica

La evidencia reciente también apunta a un uso potencialmente más amplio de IAC, especialmente porque se han aclarado las ideas erróneas sobre las contraindicaciones en pacientes con alergias probadas o supuestas a sulfamidas. [48, 49] Los componentes inmunes de las sulfonamidas antibióticas no están presentes en las sulfonamidas no antibióticas, incluidas las IAC. De acuerdo con Strom et al. una asociación entre la hipersensibilidad previa después de la administración de antibióticos de sulfonamida y una reacción alérgica posterior a la de un sulfonamida no antibiótico se debe a una predisposición a las reacciones alérgicas en lugar de a la reactividad cruzada con grupos basados en sulfonamida. [48] Esto indica que los pacientes con una alergia a la sulfa documentada aún podrían beneficiarse de los IAC con un monitoreo y seguimiento adecuados. Los farmacéuticos y otros profesionales de la salud involucrados en la atención de

pacientes con glaucoma también deben conocer esta evidencia reciente.

3.1.3.1.5 Inhibidores de la Rho Quinasa

Aún no están disponibles en México, pero la última clase terapéutica que se ha desarrollado son los inhibidores de la Rho Quinasa, también conocidos como ROCK, siendo el netarsudil el principal exponente de este grupo. Han demostrado una buena efectividad en la disminución de la PIO, pero no superior a los PGA. [50]

3.1.3.1.6 Combinaciones de medicamentos

La monoterapia puede resultar insuficiente en muchos casos, por la incapacidad para alcanzar la PIO meta y/o prevenir la progresión del glaucoma. En algunos otros casos, un mismo medicamento puede perder su efectividad a través del tiempo, debido a la taquifilaxia. [51] El Estudio del Tratamiento de la Hipertensión Ocular (*The Ocular Hypertensive Treatment Study*) reportó que a 5 años, cerca del 40% de los pacientes requieren de dos medicamentos para lograr una reducción de la PIO de 20% respecto a la basal, mientras que un 9% adicional necesita más de dos medicamentos. [7] Por lo cual frecuentemente se requiere de más de un medicamento para el control adecuado de la PIO a mediano y largo plazo. Esto se puede conseguir con el uso concurrente de dos o más medicamentos de clases diferentes, ya sea mediante su aplicación concomitante o en una combinación fija. [51]

4. Antecedentes

El concepto de terapia médica máxima tolerada (MTMT) en el glaucoma se puede definir como el logro de la mayor reducción posible de la PIO con el mayor número de medicamentos que el paciente puede tolerar y que está dispuesto a cumplir en la administración regular. Por lo tanto, el primer paso para maximizar la terapia médica es asegurarse de que un paciente pueda cumplir con el régimen, ya que un aumento en la cantidad de medicamentos a menudo se asocia con una disminución del cumplimiento. Con ese fin, las combinaciones de dosis fijas son particularmente útiles porque reducen el número de productos y la dosificación y, como tal, causan menos interferencia con las actividades diarias del paciente.

De acuerdo con las pautas de EGS, se debe evitar la prescripción de más de 2 frascos de gotas para los ojos de IOP para uso simultáneo, ya que puede conducir al incumplimiento. [10]

Suponiendo que un paciente puede tolerar tomar las cuatro clases de medicamentos para el glaucoma comúnmente utilizados en México (PGA, BB, IAC y AA), se pueden emplear tres combinaciones diferentes para lograr MTMT:

- (1) Combinación fija de bimatoprost + brimonidina + timolol (BID) más dorzolamida (BID). 4 gotas al día.
- (2) Combinación fija de PGA + Timolol (QD) más la combinación fija de brimonidina + brinzolamida (BID). 3 gotas al día.
- (3) Combinación fija de timolol + brimonidina + dorzolamida (BID) más PGA (QD). 3 gotas al día.

La combinación de medicamentos es particularmente útil para reducir la cantidad de medicamentos y la dosificación y, por

lo tanto, causa menos interferencia con el horario diario del paciente. También reduce la exposición a conservantes y el efecto de lavado por instilación de múltiples gotas. Sin embargo, puede significar un gasto mayor para el paciente. A pesar del beneficio de los medicamentos combinados, se debe introducir una combinación solo después de saber que cada medicamento individual que se usa simultáneamente es efectivo o de que se requiere más de un medicamento debido a una PIO basal alta. De lo contrario, podríamos exponer al paciente a efectos secundarios oculares o sistémicos innecesarios. Además, el principio de rendimientos decrecientes con medicamentos adicionales también se aplica en medicamentos combinados.

Existen diferentes estudios que muestran que después de 2 años de tratamiento con monoterapia, el 75% de los pacientes requieren un segundo medicamento para alcanzar la PIO meta y a 5 años el 49% va a necesitar dos o más para alcanzarla. El porcentaje de pacientes que requieren la terapia médica máxima no se ha estudiado en grandes estudios pero se estima que sea del 20%.

5. Planteamiento del Problema, Justificación y Pregunta de Investigación

5.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia médica máxima en el tratamiento del glaucoma a menudo se conoce como terapia médica máxima tolerada (MTMT). MTMT es un término heredado de la década de 1960 cuando las opciones de terapia médica para el glaucoma se limitaban a los mióticos, los agonistas simpáticos no selectivos y los inhibidores anhidros carbónicos orales. En ese momento, los pacientes con glaucoma a menudo sufrían toxicidad ocular y sistémica severa con la escalada de la dosis y la concentración de estos agentes o tenían que enfrentar la alta tasa de complicaciones de los procedimientos quirúrgicos tempranos de glaucoma.¹ Sin embargo, en los últimos 30 a 40 años, El concepto de terapia médica de glaucoma máximo ha cambiado a medida que se han puesto a disposición agentes hipotensores oculares más eficaces y menos tóxicos.

La terapia médica máxima en el glaucoma puede definirse más apropiadamente como maximizar los beneficios de la terapia médica mientras se mantiene la calidad de vida de un paciente con glaucoma. En otras palabras, es el arte de lograr el mejor resultado terapéutico posible con medicamentos, evitando la toxicidad y las molestias tanto como sea posible. Con una variedad de agentes efectivos para elegir y efectos secundarios que son relativamente reversibles en comparación con la cirugía, la terapia médica sigue siendo el método inicial para el tratamiento del glaucoma.

5.2 JUSTIFICACIÓN

5.2.1 Magnitud de la problemática

El glaucoma afecta aproximadamente a un 2 a 4% de la población mayor de los 40 años en el mundo. Se considera la segunda causa más frecuente de ceguera en el mundo, después de la catarata, pero la primera que lo hace de manera irreversible. [52, 53] Estudios de prevalencia para GPAA se han realizado en todo el mundo, pero existe poca información confiable sobre su prevalencia en países latinoamericanos. Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de ceguera en América Latina ronda entre el 1 y el 4%; en México esta es del 1.5%, pero no específica hasta qué grado se debe a glaucoma. [54]

Al ser una enfermedad prácticamente asintomática, pero que potencialmente amenaza la visión, el glaucoma requiere de tratamiento médico prolongado, incluso de por vida. Al igual que con otras enfermedades crónicas, el glaucoma requiere que el paciente tenga una buena adherencia al tratamiento y aceptación por parte del paciente, para de esta forma evitar el deterioro visual y la pérdida de visión definitiva.

5.2.2 Factibilidad

El presente estudio es factible de realizarse en el Servicio de Oftalmología, , del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, debido a que se cuenta con los recursos necesarios para su realización.

a) Recursos Humanos:

a. Oftalmólogo: preparación científica y técnica.
(Tesisista, Director de Tesis)

b) Recursos de Infraestructura: el centro de investigación cuenta con el espacio físico y el acervo de los

expedientes médicos, así como el registro electrónico de citas y recetas.

- c) Recursos materiales: el personal involucrado en la investigación cuenta con los recursos tecnológicos (computadores personales y software) necesarios para el estudio.

5.2.3 Vulnerabilidad

El estudio requiere la disponibilidad de los expedientes íntegros de los pacientes seleccionados, así como contar con notas actualizadas y completas para poder recabar los datos necesarios para responder a la pregunta de investigación.

5.2.4 Trascendencia

Múltiples líneas de evidencia demuestran que la mayoría de los pacientes con glaucoma no toman sus medicamentos según lo previsto. La adherencia informada a los medicamentos para el glaucoma varía entre el 5% y el 80%, con datos recopilados indirectamente por cuestionarios o directamente con dispositivos de monitoreo electrónico. [55] De acuerdo con Tsai et al., las barreras para la adherencia en el glaucoma son complejas y pueden clasificarse como aquellas relacionadas con la situación o el entorno, el estilo de vida y las creencias del paciente, las actitudes del proveedor y el medicamento en sí. [56]

Los efectos adversos de la terapia, particularmente la incomodidad causada por las preparaciones oftálmicas y la frecuencia de su administración, son los principales contribuyentes a la falta de adherencia a la terapia prescrita. Como el glaucoma es una afección crónica asintomática y de progresión lenta, los pacientes probablemente no notarán los beneficios de la terapia, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, y el inconveniente de tomar los medicamentos

puede parecer peor que la enfermedad misma. [57] Aproximadamente el 50% de los que comienzan la terapia con medicamentos para reducir la PIO los interrumpen dentro de los seis meses. [58] A pesar de esta cifra, muchos pacientes con glaucoma, especialmente aquellos a quienes se les recetaron medicamentos para el glaucoma recientemente, sobreestiman su adherencia a la medicación.

Durante el algoritmo de tratamiento de un paciente con glaucoma se debe reconocer el máximo beneficio obtenido de una terapia médica, manteniendo la calidad de vida y valorar la necesidad de avanzar a los tratamientos quirúrgicos.

5.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia con la que se utiliza la terapia médica máxima en pacientes con glaucoma en el servicio de oftalmología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías?

6. Objetivos e hipótesis

6.1 OBJETIVO PRIMARIO

Identificar la frecuencia con la que se utiliza la terapia médica máxima en pacientes con glaucoma en el servicio de oftalmología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la cantidad de pacientes con diagnóstico de glaucoma en el periodo a estudiar con tratamiento médico.
- Identificar los subtipos de glaucoma tratados en el servicio durante el periodo a estudiar.

6.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar la duración media del tratamiento con terapia médica máxima de los pacientes con glaucoma.
- Conocer la media de la PIO de los pacientes con terapia médica máxima para el glaucoma.

6.4 HIPÓTESIS

H_1 : La frecuencia con la que se utiliza la terapia médica máxima en pacientes con glaucoma en el servicio de oftalmología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías es igual o menor al 20%.

H_0 : La frecuencia con la que se utiliza la terapia médica máxima en pacientes con glaucoma en el servicio de oftalmología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías es mayor al 20%.

7. Material y métodos

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal.

7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

7.2.1 Universo de estudio

Pacientes del Hospital Regional.

7.2.2 Criterios de inclusión

- Pacientes que hayan acudido al Servicio de Oftalmología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, del 1 de enero de 2018 al 1 de mayo de 2020
- Que tengan diagnóstico de glaucoma. Definido por el diagnóstico del médico tratante.

7.2.3 Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos.
- Notas que no contengan los siguientes datos:
 - o Diagnóstico
 - o PIO
 - o Tratamiento

7.3 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

7.3.1 Centro de estudio

El presente estudio se realizará en el Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE.

7.3.2 Identificación de pacientes

Se realizará una consulta en el sistema de estadística del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE con filtro de búsqueda a diagnósticos de glaucoma en las fechas del 1 de enero de 2018 al 1 de mayo de 2020. Con esta consulta se

realizará una primera base de datos en Excel con los siguientes datos:

- Nombre del paciente
- Cédula
- Médico Tratante

Posteriormente se realizará una consulta, por el sistema de farmacia, de recetas expedidas para los hipotensores oculares del cuadro básico. Con esta consulta se realizará una segunda base de datos en Excel con los siguientes datos:

- Nombre del paciente
- Cédula
- Médico tratante
- Hipotensor ocular recetado

Se contrastarán ambas listas, eliminando las cédulas repetidas y se generará una lista para solicitar expedientes a archivo y realizar la verificación y recabar los datos.

7.3.3 Recolección de la información del documento fuente

El expediente del paciente será considerado el documento fuente, de donde se extraerán a una tabla de Excel (Microsoft) los siguientes datos.

- Número del sujeto. Número consecutivo asignado en la lista para solicitar expedientes.
- Identificación del paciente (la identificación será anónima, y será por medio de las iniciales del primer nombre del paciente y las iniciales de sus apellidos paterno y materno)
- Edad
- Diagnóstico
 - o Severidad de la enfermedad (cuando esté disponible)

- Tratamiento
 - o Medicamentos prescritos
 - o Posología
- Duración del tratamiento actual

8. Resultados

8.1 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO

Se realizó una búsqueda en el sistema de estadística y registro de consultas del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE, para identificar los pacientes con diagnóstico de glaucoma, que acudieron a consulta médica al servicio de oftalmología en el periodo del 1 de enero de 2018 al 1 de mayo de 2020.

Se identificaron 142 pacientes, de los cuales se recabó nombre y cédula. Este listado fue cotejado contra la base de datos de recetas expedidas, identificando 35 pacientes con recetas de hipotensores extra.

Se solicitaron en total 177 expedientes para su revisión, se recabaron 170 expedientes (los 7 restantes no estuvieron disponibles por diversas razones), posterior a la revisión de las notas 35 pacientes no tuvieron diagnóstico de glaucoma, (22 habían recibido hipotensores por hipertensión ocular y 13 tenían diagnóstico de sospecha de glaucoma). De los 135 pacientes restantes, 27 expedientes fueron eliminados por no contar con diagnóstico específico.

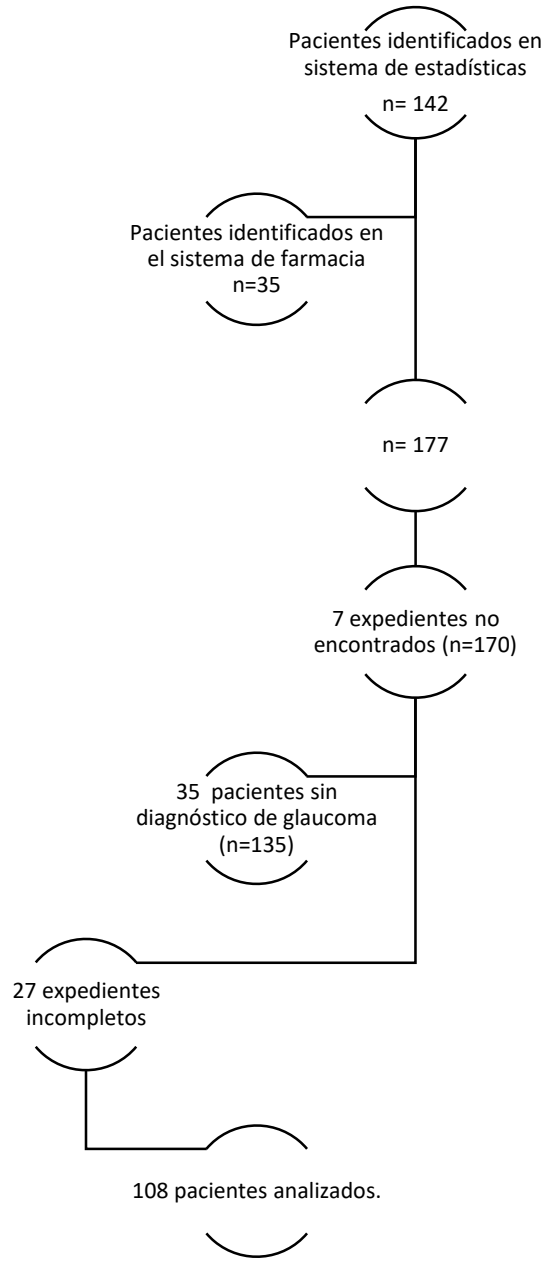


Figura 3. Distribución de los pacientes

8.2 DESVIACIONES AL PROTOCOLO

No se pudo identificar la duración del tratamiento con terapia médica máxima de los pacientes, debido a que muchos de los pacientes con esta terapia desde la nota inicial venían utilizando el tratamiento, la nota no especifica la duración previa. Por tal motivo el objetivo secundario: "Identificar la duración media del tratamiento con terapia médica máxima de los pacientes con glaucoma", no pudo ser completado; debido a que estaría sesgado solo a quienes iniciaron el tratamiento dentro del servicio.

El objetivo primario, así como los objetivos específicos no se vieron alterados por esta desviación.

8.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASEALES

En la tabla 2 se muestran las características demográficas y basales de los pacientes. En total, fueron analizados 108 pacientes, 61 mujeres y 47 hombres de 39 a 93 años de edad, con una media de 69.1 (DE \pm 11.3), mediana y moda de 70 años.

PACIENTES EVALUADOS (n= 108)	
SEXO (M/F)	61/47
EDAD	69.1 \pm 11.3 F= 70 \pm 11.3 M= 68.6 \pm 10.4

Tabla 2. Características basales (pacientes)

Debido a la naturaleza de la enfermedad, se decidió tomar cada ojo como un caso, la tabla 3 muestra las características

basales como casos. Analizando 207 casos (ojos) correspondientes a los 108 pacientes.

CASOS EVALUADOS (N= 207)	
SEXO	87/120
EDAD	69.3 ± 11.1
PIO	13.48 ± 4.3 mmHg
SEVERIDAD	Leve= 73 (35.3%) Moderado= 61 (29.4%) Severo= 73 (35.3%)
SUBTIPOS DE GLAUCOMA	GPAA= 173 (83%) GPAC= 23 (11.11%) GS= 11 (5.89%)

Tabla 3. Casos evaluados

La media de la PIO más reciente registrada fue de 13.48 (DE ± 4.3) mmHg, la distribución en relación con la severidad fue del 35.3% (73) de los casos para leve, 29.4% (61) para moderada y 35.3% (73) severos.

8.4 RESULTADOS DE VARIABLES DE DESENLACE PRIMARIO

La terapia médica máxima tolerada, de acuerdo con la definición de este estudio podría ser con las siguientes combinaciones

- (1) Combinación fija de bimatoprost + brimonidina + timolol (BID) más dorzolamida (BID). 4 gotas al día.
- (2) Combinación fija de PGA + Timolol (QD) más la combinación fija de brimonidina + brinzolamida (BID). 3 gotas al día.
- (3) Combinación fija de timolol + brimonidina + dorzolamida (BID) más PGA (QD). 3 gotas al día.

La única combinación que se encontró en los casos analizados fue la combinación fija de timolol + brimonidina + dorzolamida (BID) con la adición de un PGA (QD).

Se identificó el uso de la TMMT en casos al inicio (primeros registros) y con modificación al final (última nota disponible en el expediente). Debido a esto se muestra en la figura 4 y tabla 4 la distribución del tratamiento médico al inicio de su tratamiento en el servicio de oftalmología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías.

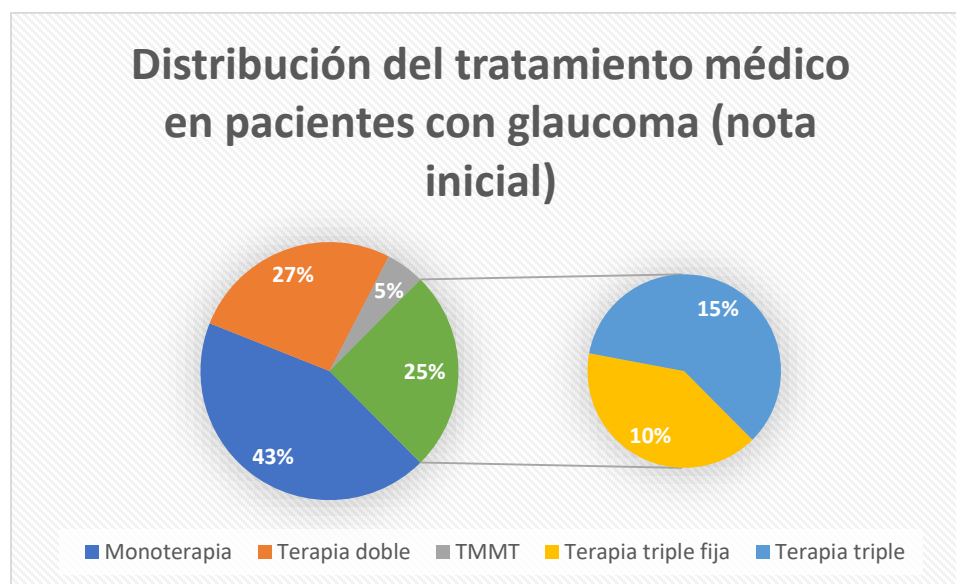


Figura 4. Distribución del tratamiento (nota inicial)

TRATAMIENTO	NÚMERO DE CASOS (%)
MONOTERAPIA	90 (43%)
TERAPIA DOBLE	55 (27%)
TERAPIA TRIPLE FIJA	21 (10%)
TERAPIA TRIPLE	31 (15%)
TMMT	10 (5%)

Tabla 4. Distribución del tratamiento (nota inicial)

En las últimas notas se identificó una distribución diferente, la cual se muestra en la Figura 5 y tabla 5. Encontrando una frecuencia de uso de la TMMT de 30 pacientes por año, en un universo de 207 pacientes, lo que nos da un 15% con TMMT en la población con tratamiento médico para glaucoma estudiada.

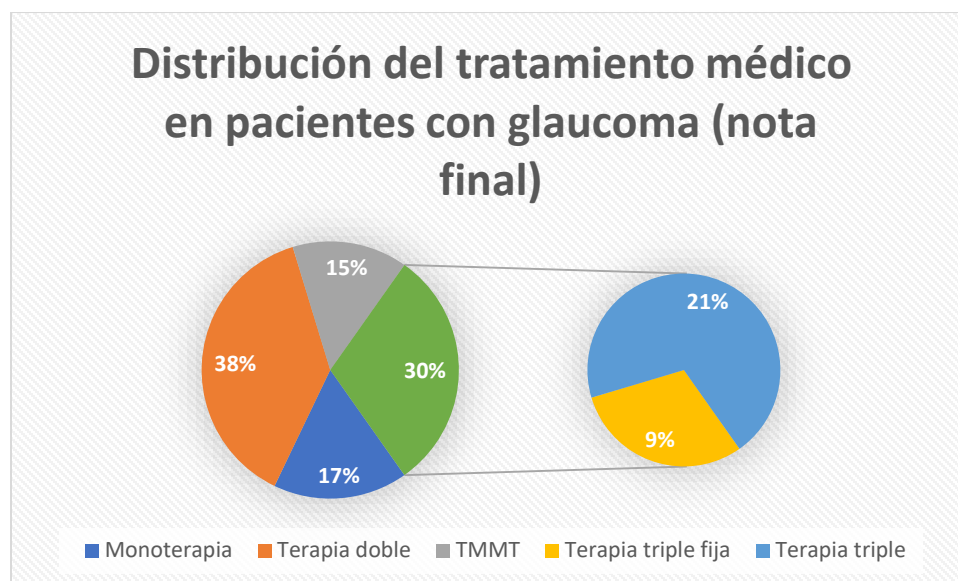


Figura 5. Distribución del tratamiento (nota final)

TRATAMIENTO	NÚMERO DE CASOS (%)
MONOTERAPIA	35 (17%)
TERAPIA DOBLE	79 (38%)
TERAPIA TRIPLE FIJA	19 (9%)
TERAPIA TRIPLE	44 (21%)
TMMT	30 (15%)

Tabla 5. Distribución del tratamiento (nota final)

Tomando en cuenta la nota final, la distribución respecto a la severidad de la enfermedad se recoge en la tabla 6, donde podemos observar una distribución con cierta relación entre la severidad y el aumento del tratamiento. Los casos leves son tratados en su mayoría (48%) con monoterapia, 36% con terapia doble, 11% con terapia triple y el 5% con TMMT. Los casos moderados son tratados mayormente con terapia triple, en un 40% de los casos, seguidos de terapia doble con el 28%, monoterapia el 17% y 15% TMMT. En los casos severos la terapia triple continúa siendo mayormente utilizada, pero incrementa su porcentaje a 44%, la TMMT se encuentra en segundo lugar con 24%, seguido de la terapia doble con 22% y un 10% continúa con monoterapia.

Podemos observar estas distribuciones en las figuras 7, 8 y 9.

	LEVE	MODERADO	SEVERO
MONOTERAPIA	28	10	7
TERAPIA DOBLE	38	16	15
TERAPIA TRIPLE FIJA	1	8	10
TERAPIA TRIPLE	8	15	21
TMMT	4	9	17

Tabla 6. Distribución por severidad

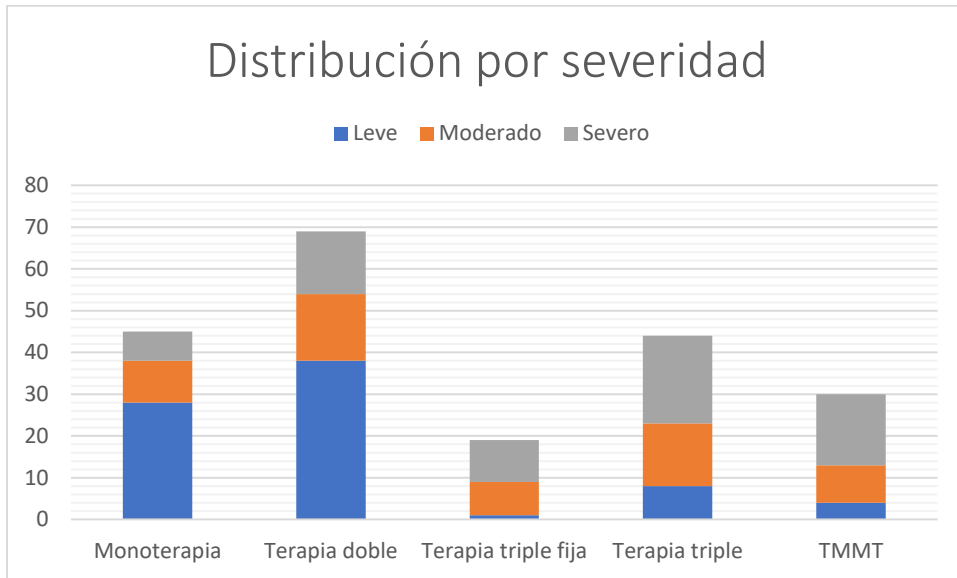


Figura 6. Distribución por severidad

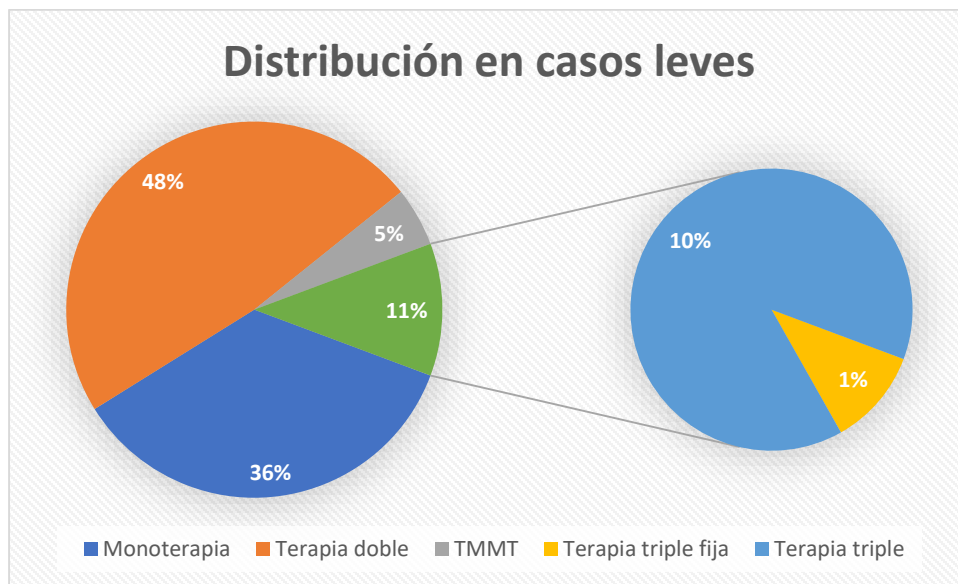


Figura 7. Distribución en casos leves

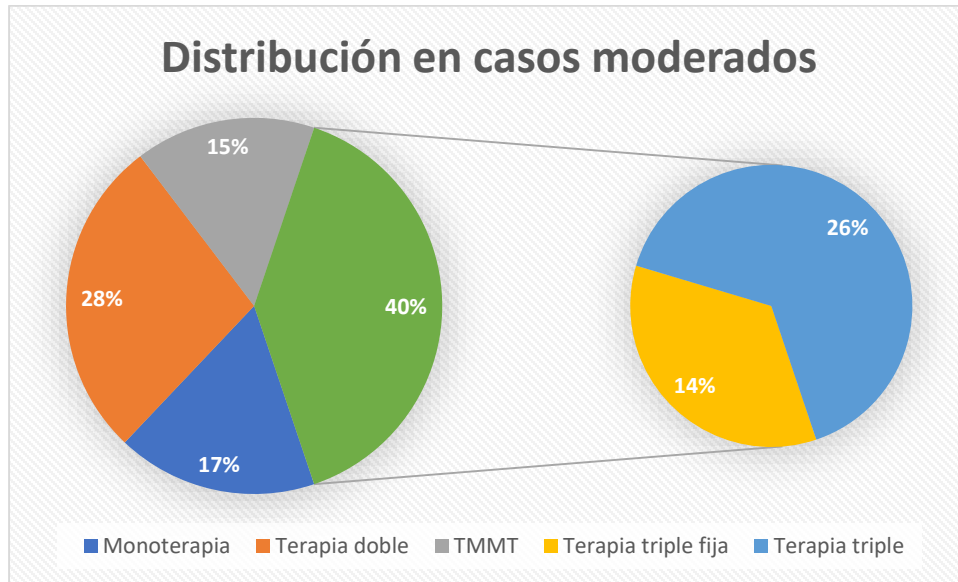


Figura 8. Distribución en casos moderados

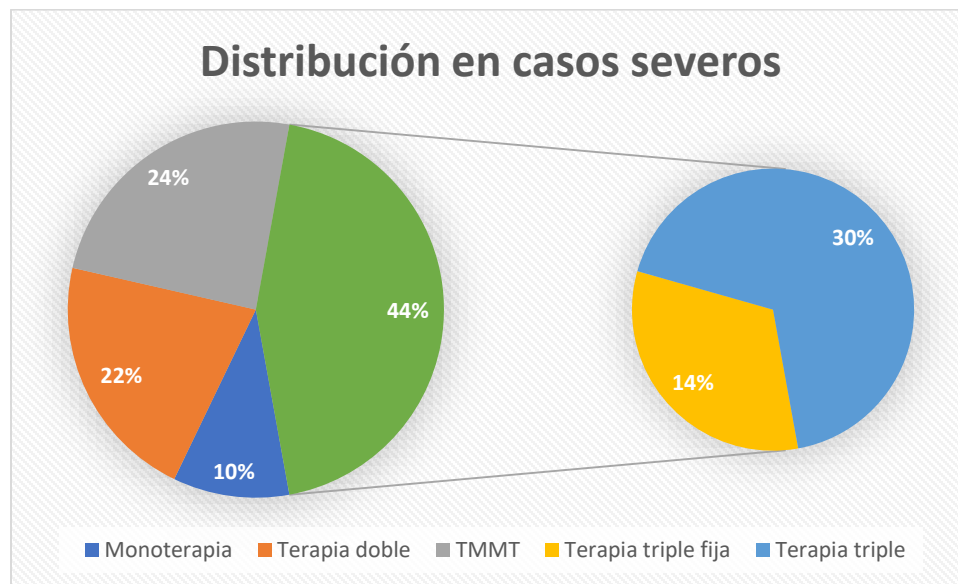


Figura 9. Distribución en casos severos

8.5 RESULTADOS DE VARIABLES DE DESENLACE SECUNDARIO

La media de la PIO en los pacientes tratados con las diferentes terapias se muestra en la tabla 7 y figura 10. Las cuales muestran medias más altas conforme se avanza en la complejidad del tratamiento, pero de igual forma también se identificaron mayores DE sobre la media. Para la TMMT la media de la PIO fue de 15.2 (\pm 6.7) mmHg

TERAPIA	PIO (DE) MMHG
MONOTERAPIA	12.48 (\pm 3.34)
TERAPIA DOBLE	12.42 (\pm 3.12)
TERAPIA TRIPLE FIJA	13.4 (\pm 4.09)
TERAPIA TRIPLE	15.05 (\pm 5.69)
TMMT	15.2 (\pm 6.7)

Tabla 7. Medias de la PIO para los diferentes tratamientos

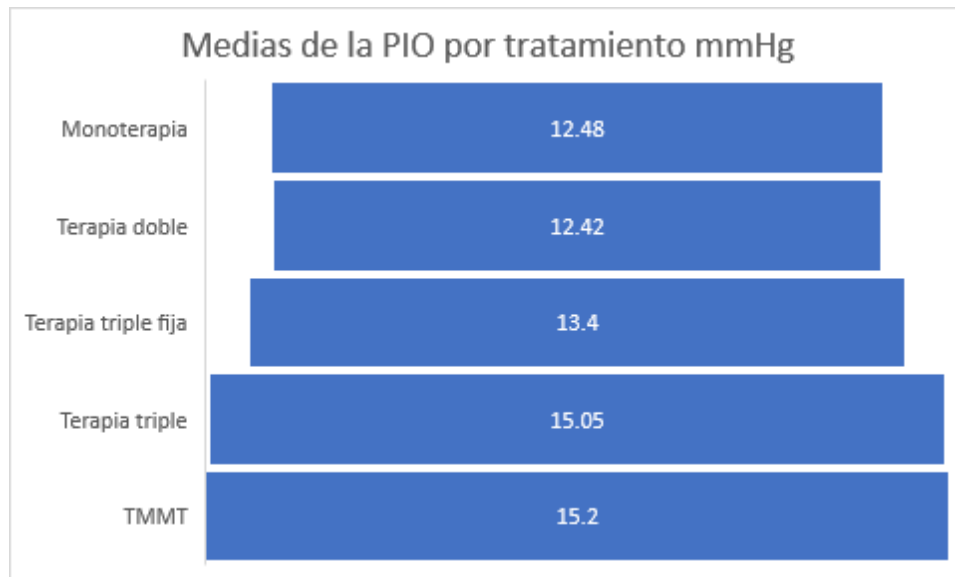


Figura 10. Medias de la PIO en los diferentes tratamientos.

9. Discusión

La terapia médica máxima en el glaucoma puede definirse más apropiadamente como maximizar los beneficios de la terapia médica mientras se mantiene la calidad de vida de un paciente con glaucoma.

El primer paso para maximizar la terapia médica es asegurarnos de que un paciente pueda cumplir con el régimen del tratamiento, ya que un aumento en la cantidad de medicamentos a menudo se asocia con una disminución del cumplimiento. De acuerdo con las pautas de EGS, se debe evitar la prescripción de más de 2 frascos de gotas para los ojos de IOP para uso simultáneo, ya que puede conducir a un mal cumplimiento del tratamiento. [10]

La monoterapia suele ser insuficiente en muchos casos, por la incapacidad para alcanzar la PIO meta y/o prevenir la progresión del glaucoma. En algunos otros casos, un mismo medicamento puede perder su efectividad a través del tiempo, debido a la taquifilaxia. [51] El Estudio del Tratamiento de la Hipertensión Ocular (*The Ocular Hypertensive Treatment Study*) reportó que a 5 años, cerca del 40% de los pacientes llegan a requerir de dos medicamentos para lograr una disminución de la PIO de un 20% respecto a la basal, mientras que un 9% adicional necesita más de dos medicamentos. [7]

En comparación con nuestro estudio no se pudo identificar la duración con tratamiento con terapia médica máxima, sin embargo pudimos observar que un 43% de los casos los pacientes fueron tratados en un inicio con monoterapia y el 5% de los casos

pacientes que en la primera revisión tenían tratamiento médico máximo.

La combinación de medicamentos es particularmente útil ya que se llega a reducir la cantidad de medicamentos y la dosificación. También reduce la exposición a conservantes y el efecto de lavado por instilación de múltiples gotas. Sin embargo, puede significar un gasto mayor para el paciente. A pesar del beneficio de los medicamentos combinados, se debe introducir una combinación solo después de saber que cada medicamento individual que se usa simultáneamente es efectivo o de que se requiere más de un medicamento debido a una PIO basal alta.

Cabe recalcar que debemos de tomar en cuenta la severidad de la enfermedad, ya que existe cierta relación entre la severidad y el aumento del tratamiento, es decir que la mayoría de casos leves son tratados con monoterapia y mientras la severidad aumenta, también aumenta el uso de medicamentos hipotensores, ya sea en casos de enfermedad moderada se puede utilizar terapia doble y/o terapia triple y casos severos se eleva el porcentaje del uso de TMMT.

Existen diferentes estudios que muestran que después de 2 años de tratamiento con monoterapia, el 75% de los pacientes requieren un segundo medicamento para alcanzar la PIO meta y a 5 años el 49% va a necesitar dos o más para alcanzarla. El porcentaje de pacientes que requieren la terapia médica máxima no se ha estudiado en grandes estudios pero se estima que sea del 20%.

Lo anterior mencionado aunque no exista reporte del porcentaje de pacientes que requieren terapia médica máxima se cumple con nuestra hipótesis que la frecuencia con la que se utiliza la

terapia medica máxima en pacientes con Glaucoma en el servicio de Oftalmología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías es igual o menor al 20%.

10. Conclusiones

La terapia médica máxima como tratamiento en pacientes con glaucoma es la terapia médica máxima que es tolerada, eficaz y con menos efectos tóxicos, maximizando los beneficios, manteniendo la calidad de vida del paciente con Glaucoma. Es el tratamiento de elección e inicial para el tratamiento de esta patología en comparación con la cirugía.

El presente estudio se pudo observar que de los 108 pacientes (207 ojos), los cuales 61 eran del sexo femenino y 47 del sexo masculino que varían en un rango de edad de 39 a 93 años de edad.

El porcentaje de casos que iniciaron con monoterapia fue del 43% mientras que el 5% de los casos iniciaron con terapia médica máxima; mientras que la última revisión de estos casos los porcentajes variaron siendo tratados con monoterapia el 17% y con terapia médica máxima un 15%. Esto cumpliendo la hipótesis que la frecuencia con la que se utiliza la terapia médica máxima en pacientes con glaucoma en este hospital es igual o menor al 20%.

La distribución en relación a la severidad de la enfermedad se pudo observar una distribución con cierta relación entre la severidad y el aumento del tratamiento, en la cual nos muestra que en los casos leves el 48% siendo la mayoría de los casos son tratados con monoterapia, los casos moderados suelen ser tratados con terapia triple en un 40% y en los casos severos la terapia triple continua siendo la mayormente utilizada en un 44%.

Uno de los resultados importantes de esta tesis es la PIO media según la terapia utilizada, siendo esta en pacientes con TMMT de 15.2 mmHg, lo cual concluye que a pesar de estar con terapia máxima no logramos alcanzar las PIO meta según la severidad, lo que nos lleva a pensar en darles un mayor seguimiento a estos pacientes para poder evitar el avance del daño; así como de elegir a tiempo una cirugía filtrante para disminuir la PIO, procurar la visión y el órgano como tal.

11. Referencias

- [1] R. Weinreb y P. Khaw, «Primary open-angle glaucoma,» *Lancet*, vol. 363, pp. 1711-1720, 2004.
- [2] H. Quigley y A. Broman, «The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020,» *Br J Ophthalmology*, vol. 90, pp. 262-267, 2006.
- [3] E. Kim y R. Varma, «Glaucoma in Latinos/Hispanics,» *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 21, n° 2, pp. 100-105, 2010.
- [4] R. Varma, D. Wang, C. Wu, B. Francis, B. Nguyen, V. Chopra, F. Memarzadeh, M. Torres y S. Azen, «Los Angeles Latino Eye Study Group: Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension,» *Am J Ophthalmol*, vol. 154, n° 2, pp. 315-325, 2012.
- [5] B. Chauhan, F. Mikelberg, A. Balaszi y C. G. S. Group, «Canadian Glaucoma Study Group: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma,» *Arch Ophthalmol*, vol. 126, pp. 1030-1036, 2008.
- [6] Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, «Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures,» *Am J Ophthalmol*, vol. 126, pp. 487-497, 1998.
- [7] M. Kass, D. Heuer y E. Higginbotham, «The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial

- determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma,» *Arch Ophthalmol*, vol. 120, pp. 701-713, 2002.
- [8] D. Musch, B. Gillespie y L. Nisiol, «CIGTS Study Group. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study,» *Ophthalmology*, vol. 118, pp. 1766-1773, 2011.
- [9] A. Heijl, M. Leske y B. Bengtsson, «Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression,» *Arch Ophthalmol*, vol. 120, pp. 1268-1279, 2002.
- [10] European Glaucoma Society, Terminology and guidelines for glaucoma, Savona, Italia: SvetPrint, 2014.
- [11] N. Gupta y Y. Yücel, «Glaucoma as a neurodegenerative disease.,» *Current Opinion in Ophthalmology.* , vol. 18, n° 2, pp. 110-4, 2007.
- [12] J. Na, K. Lee, L. J. S. Baek y e. al, «Detection of macular ganglion cell loss in preperimetric glaucoma patients with localized retinal nerve fibre defects by spectral-domain optical coherence tomography.,» *Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 41, n° 9, pp. 870-880, 2013.
- [13] R. Lisboa, M. Leite, L. Zangwill y A. Tafreshi, «Diagnosing preperimetric glaucoma with spectral domain optical coherence tomography.,» *Ophthalmology.*, vol. 119, n° 11, p. 2261-2269. , 2012.

- [14] M. Gemenetzi, Y. Yang y A. Lotery, «Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment.,» *Eye.* , vol. 26, n° 3, p. 355-69, 2012.
- [15] A. Mantravadi y N. Vadhar, «Glaucoma.,» *Primary Care: Clinics in Office Practice.* , vol. 42, n° 3, p. 437-449., 2015.
- [16] X. Mi, T. Yuan y K. So, «The current research status of normal tension glaucoma.,» *Clinical Interventions in Aging.*, vol. 9, p. 1563-71, 2014.
- [17] S. Mroczkowska, A. Benavente-Perez, A. Negi, V. Sung, P. SR y D. Gherghel, « Primary open-angle glaucoma vs normal-tension glaucoma: the vascular perspective.,» *JAMA Ophthalmology*, vol. 131, n° 1, pp. 36-43, 2013.
- [18] R. Mudumbai, «Clinical update on normal tension glaucoma.,» *Seminars in Ophthalmology.* , vol. 28, n° 3, p. 173-179., 2013;.
- [19] C. J. Song B. J., «New directions in the treatment of normal tension glaucoma.,» *Indian Journal of Ophthalmology.* , vol. 62, n° 5, p. 529-537, 2014.
- [20] E. A. M. A. L. F. Ghanem A. A., «Endothelin-1 and nitric oxide levels in patients with glaucoma,» *Ophthalmic Research.* , vol. 46, n° 2, p. 98-102, 2011.
- [21] F. Grus, S. Joachim, E. Hoffmann y N. Pfeiffer, «Complex autoantibody repertoires in patients with glaucoma.,» *Molecular Vision.* , vol. 10, pp. 132-37, 2004.

- [22] M. Wax, D. Barrett y A. Pestronk, «Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal-pressure glaucoma.,» *American Journal of Ophthalmology.* , vol. 117, n° 5, pp. 561-68, 1994.
- [23] F. M. P. S. S. S. A. R. R. Berdahl J. P., «Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study.,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science.*, vol. 49, n° 12, pp. 5412-18, 2008.
- [24] E. A. S. V. e. a. Mroczkowska S., « Coexistence of macro- and micro-vascular abnormalities in newly diagnosed normal tension glaucoma patients.,» *Acta Ophthalmologica*, vol. 90, n° 7, pp. 553-559, 2012.
- [25] C. Wright, M. Tawfik, W. M. y L. Katz, «Primary angle-closure glaucoma: an update.,» *Acta Ophthalmologica*, vol. 94, n° 3, pp. 217-25, 2016.
- [26] H. Quigley, D. Friedman y N. Congdon, «Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma.,» *Journal of Glaucoma.*, vol. 12, n° 2, pp. 167-80, 2003.
- [27] P. Tarongoy, C. Ho y D. Walton, «Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment.,» *Survey of Ophthalmology*, vol. 54, n° 2, pp. 211-225, 2009.
- [28] W. Ju, K. Kim, J. Lindsey, M. Angert y e. al, «Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA,» *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 41, n° 11, pp. 3460-6, 2008.

- [29] A. Wilson y A. Di Polo, «Role of the ASPP family in the regulation of p53-mediated apoptotic death of retinal ganglion cells after optic nerve injury. Tesis Doctoral,» Universidad de Montreal, Montreal, 2014.
- [30] S. Balaiya, J. Edwards, T. Tillis, V. Kheptal y e. al, «Tumor necrosis factor-alpha levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma,» *Clin Ophthalmol*, vol. 5, pp. 553-6, 2011.
- [31] Glaucoma Laser Trial Research Group., «The Glaucoma Laser Trial (GLT) and glaucoma laser trial follow-up study: 7. Results.,» *American Journal of Ophthalmology*, vol. 120, n° 6, pp. 718-731, 1995.
- [32] L. Katz, W. Steinmann, A. Kabir, J. Molineaux, S. Wizov y e. al, «Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial.,» *Journal of Glaucoma*, vol. 21, n° 7, pp. 460-468, 2012.
- [33] J. Lee, G. Yau, D. Yick y C. Yuen, «Micropulse laser trabeculoplasty for the treatment of open-angle glaucoma.,» *Medicine*, vol. 49, p. 94, 2015.
- [34] L. Brandão y M. Grieshaber, «Update on minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) and new implants.,» *Journal of Ophthalmology*, pp. 212-13, 2013.
- [35] A. S. D. M. W. Roelofs K., «Implantation of 2 trabecular microbypass stents in a patient with primary open-angle glaucoma refractory to previous glaucoma-filtering surgeries.,» *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 40, n° 8, pp. 1322-24, 2014.

- [36] M. Grieshaber, R. Stegmann, G. H. y P. Meyer, «Novel device for expanding Schlemm's canal: a morphological study.,» *British Journal of Ophthalmology.*, vol. 99, n° 7, pp. 875-77, 2015.
- [37] P. Bhagat, K. Sodimalla, C. Paul, S. Pandav, G. Raman, R. Ramakrishnan, A. Joshi y A. Raut, «Efficacy and safety of benzalkonium chloride-free fixed dose combination of latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension,» *Clin Ophthalmol*, vol. 8, pp. 1241-1253, 2014.
- [38] L. Quaranta, I. Riva, A. Katsanos, I. Floriani y e. al, «Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure.,» *Clinical Ophthalmology.* , vol. 9, pp. 633-43, 2015.
- [39] K. A. F. I. e. a. Riva I., « Long-term 24-hour intraocular pressure control with travoprost monotherapy in patients with primary open-angle glaucoma.,» *Journal of Glaucoma*, vol. 23, n° 8, p. 535-40, 2014.
- [40] A. Alm, I. Grierson y M. Shields, «Side effects associated with prostaglandin analog therapy.,» *Survey of Ophthalmology.* , vol. 53, n° 6, p. S93-S105, 2008.
- [41] M. Shah, G. Lee y L. DR., « A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features.,» *PLoS ONE.*, vol. 8, n° 5, 2013.
- [42] A. Khouri, P. Lama y F. R. , «Beta blockers,» de *Glaucoma Medical Therapy: Principles and Management.*

2nd., New York, NY, USA, Oxford University Press, 2008.
pp. 55-78., pp. 55-78.

- [43] S. Salpeter, T. Ormiston y E. Salpeter, «Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease.,» *Cochrane Database of Systematic Reviews.* , p. 1, 2005.
- [44] Z. K. A. P. E. D. B. B. B. Neufeld A. H., «Influences on the density of β -adrenergic receptors in the cornea and iris-ciliary body of the rabbit.,» *Investigative Ophthalmology and Visual Science.*, vol. 17, n° 11, p. 1069-75, 1978.
- [45] L. Ong, A. Liza-Sharmini, L. Chieng y e. al., «The efficacy of timolol in gel-forming solution after morning or evening dosing in Asian glaucomatous patients.,» *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.*, vol. 21, n° 5, pp. 388-94, 2005.
- [46] S. Fudemberg, C. Batiste y L. Katz, «Efficacy, safety, and current applications of brimonidine.,» *Expert Opinion on Drug Safety.* , vol. 7, n° 6, p. 795-99, 2008.
- [47] R. van der Valk, C. Webers, J. Schouten, Z. M. F. Hendrikse y M. Prins, « Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials.,» *Ophthalmology.*, vol. 112, n° 7, pp. 1177-85, 2005.
- [48] B. Strom, R. Schinnar y A. Apter, «Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics.,» *The New England Journal of Medicine.*, vol. 349, n° 17, pp. 1628-35, 2003.

- [49] K. Johnson, D. Green y J. L. L. Rife, «Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction?,» *Annals of Pharmacotherapy.* , vol. 39, n° 2, pp. 290-301, 2005.
- [50] L. Dasso, T. Al-Khaled, S. Sonty y A. AA, «Profile of netarsudil ophthalmic solution and its potential in the treatment of open-angle glaucoma: evidence to date,» *Clin Ophthalmol*, vol. 12, pp. 1939-44, 2018.
- [51] S. Sharma, S. Trikha, S. Perera y T. Aung, «Clinical effectiveness of brinzolamide 1%- brimonidine 0.2% fixed combination for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension,» *Clin Ophthalmol*, vol. 9, pp. 2201-2207, 2015.
- [52] Y. Tham, X. Li, T. Wong y e. al, «Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2020,» *Ophthalmol*, vol. 121, n° 2081-2090, 2014.
- [53] R. Varma, M. Ying-Lai, B. Francis y e. al, «Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study,» *Ophthalmol*, vol. 111, n° 1439-1448, 2004.
- [54] V. Lansingh y C. Sánchez, «Cifras de ceguera en Latinoamérica,» WHO, 14 Jul 2014. [En línea]. Available: <https://vision2020la.wordpress.com>. [Último acceso: 01 Oct 2019].
- [55] C. Olthoff, J. Schouten, V. D. B. B. y W. C. A. B., «Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension: an evidence-based review.,» *Ophthalmology*, vol. 112, n° 6, pp. 953-61, 2005.

- [56] M. C. A. R. S. E. S. D. G. P. J. W. Tsai J. C., «Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification.,» *Journal of Glaucoma.*, vol. 12, n° 5, pp. 393-398, 2003.
- [57] D. Friedman, H. Quigley, L. Gelb y e. al., «Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS),» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 48, n° 11, pp. 5052-57, 2007.
- [58] G. Schwartz y H. Quigley, «Adherence and persistence with glaucoma therapy.,» *Survey of Ophthalmology.* , vol. 53, n° S1, pp. S57-S68, 2008;53(supplement 1):S57-S68.

12. Anexos
