

Hospital Clínicoquirúrgico “Hermandos Ameijeras” Servicio de Oftalmología

Terapia combinada con timolol/dorzolamida *versus* timolol/pilocarpina en el glaucoma primario de ángulo abierto

Frank García González,¹ Ibis Sedeño Cruz,² Jaime Alemañy González³ y Jorge Orlando Peralta Fernández⁴

RESUMEN

El propósito de este trabajo fue evaluar la eficacia de la terapia combinada, timolol/dorzolamida, en comparación con timolol/pilocarpina. Se empleó tratamiento médico en 38 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, a los que se les colocó en forma aleatoria timolol 0,5 %/dorzolamida 2 % (n. 19) o timolol 0,5 % y pilocarpina 2 % (n. 19) y posteriormente se analizaron los descensos de presión intraocular, efectividad durante cuatro semanas, efectos adversos locales y sistémicos. En el grupo de pacientes tratados con timolol/dorzolamida la presión intraocular media inicial (sin tratamiento) descendió de $22,84 \pm 1,77$ mm Hg hasta $18,24 \pm 1,84$ mm Hg a las cuatro semanas de tratamiento, p. 0,01 (reducción de 4,60 mm Hg 22,14 %). En el grupo de pacientes tratados con timolol/pilocarpina la presión intraocular media inicial (sin tratamiento) descendió de $23,06 \pm 1,29$ mm Hg hasta $19,07 \pm 1,23$ mm Hg a la cuarta semana de tratamiento, p. 0,01 (reducción de 3,95 mm Hg /17,31 %), no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre ambos tratamientos y fueron igualmente eficaces para reducir la presión intraocular. La calidad de vida de los pacientes que recibieron la dorzolamida como tratamiento coadyuvante fue superior, la dosificación disminuyó con respecto a la pilocarpina y no se presentaron efectos secundarios, tales como limitaciones para conducir y leer o dolor ocular, aunque refirieron sabor amargo cinco pacientes (26,31 %) e irritación conjuntival dos pacientes (10,52 %) relacionados con la dorzolamida. A mediano plazo se obtiene disminución de presión intraocular con dorzolamida como con la pilocarpina combinadas con el timolol. La dorzolamida demostró menos interferencia con la calidad de vida que la pilocarpina.

Palabras clave: Glaucoma, dorzolamida.

El objetivo primordial del tratamiento es reducir la presión intraocular (PIO) y de ese modo, reducir la probabilidad de una lesión del nervio óptico y de la consiguiente pérdida del campo visual.^{1,2} En el glaucoma primario de ángulo abierto, el tratamiento se favorece con la terapéutica médica, la cual se inicia en general con un solo agente, que puede complementarse con otros fármacos que poseen diversos mecanismos de acción.³⁻⁵

Los grupos farmacológicos que se utilizan son: hiperosmóticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC); mióticos, betabloqueadores, agonistas alfa y prostaglandinas.⁶⁻⁸

Los primeros estudios de los IAC tópicos, se iniciaron en la década de los años cincuenta, sin éxito durante muchos años. Entre 1984 y 1986, *Lewis* y colaboradores informan el uso experimental tópico de los IAC en forma de análogos de etóxolamida.^{9,10}

Luego de otras modificaciones como la sezolamida, se observó que el clorhidrato de dorzolamida (MK 507) era el fármaco más potente de este grupo.¹¹

La administración tópica de dorzolamida a diferencia de lo que ocurre con los inhibidores orales de la etóxolamida, permite que el fármaco ejerza sus efectos directamente en el ojo a dosis significativamente inferiores y con menos exposición sistémica.¹¹ Por eso en los ensayos químicos efectuados con este fármaco se observa la disminución de la PIO sin las alteraciones ácido base, ni las anomalías electrolíticas características con los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.¹²⁻¹⁵

Su mecanismo de acción: inhibidor reversible de la anhidrasa carbónica, suprime la producción de humor acuoso en el ojo.^{11,16}

Los bloqueadores beta bajan la PIO al reducir el ingreso del humor acuoso, por consiguiente a menudo se les combina con agentes que favorecen la salida del humor acuoso como tratamiento coadyuvante, ejemplo pilocarpina. Sin embargo, ya que estos agentes de segunda línea tienen efectos secundarios, que limitan su uso en muchos pacientes, una combinación conveniente para el tratamiento coadyuvante en el manejo del glaucoma puede ser, agregar un inhibidor de la anhidrasa carbónica tópica, capaz de optimizar la reducción de la secreción del humor acuoso con menos efectos secundarios.^{11,12,17}

En estudios a largo plazo, se señala que la dorzolamida añadida al timolol, dos veces al día, consigue disminuir la PIO por debajo del nivel que lograba el timolol solo, aumentando el poder reductor.^{13,14} Estudios realizados de la dosis-respuesta del medicamento, señalan que como coadyuvante, proporciona una reducción adicional de la PIO entre 13 y 21 % comparable a la de la pilocarpina.^{12,13,18-22}

En estudios clínicos las reacciones adversas a largo plazo en pacientes tratados con dorzolamida, relacionadas con el fármaco, han sido: sabor amargo, quemazón, escozor, visión borrosa, prurito ocular, lagrimeo, cefalea, conjuntivitis inflamación del párpado, astenia y fatiga.⁸⁻¹⁰

Nuestro estudio tiene como propósito evaluar la eficacia clínica de la terapia combinada timolol/dorzolamida en comparación con timolol/pilocarpina en el glaucoma primario de ángulo abierto.

MÉTODOS

De los pacientes de consulta externa del Servicio de Oftalmología que tenían diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto, con edades comprendidas entre 20 y 70 años, agudeza visual (AV) de la unidad (1,0) y relación excavación papila (E/P) de 0,5, se seleccionaron 38 pacientes con PIO inicial (sin tratamiento), mayor de 21 mm Hg y menor de 30 mm Hg.

Fueron excluidos todos los pacientes, que manifestaban antecedentes de trastorno renal, hematológico, hepático cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica e hipersensibilidad a las sulfamidas.

Después de suspendido el tratamiento habitual por dos semanas para el lavado de los medicamentos, se les realizó examen oftalmológico general y tonometría de aplanación. Luego se les asignaron ambos tratamientos de forma aleatoria, y se conformaron dos grupos de estudio: A y B, constituido cada uno por 19 pacientes.

Los pacientes del grupo A recibieron timolol 0,5 % dos veces al día y dorzolamida al 2 % dos veces a día durante un período de cuatro semanas; mientras los del grupo B recibieron timolol 0,5 % dos veces al día y pilocarpina 2 % tres veces al día durante cuatro semanas.

La PIO se chequeó a las 08:00 a.m. y 10:00 a.m. semanalmente en cada grupo, lo cual se correspondió con el período de mayor poder reductor de los medicamentos.

Los datos recogidos fueron procesados estadísticamente. Se aplicó la prueba estadística t de Student, para evaluar las diferencias significativas entre los dos grupos de tratamientos estudiados. Se consideró que las diferencias eran significativas si la probabilidad asociada a esta prueba era menor de 0,05 ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En el grupo A la PIO inicial (sin tratamiento) fue de 23,15 mm Hg \pm 1,50 en el ojo derecho y 22,57 \pm 2,09 en el ojo izquierdo a las 08:00 a.m. Después de una semana comenzado el tratamiento, las cifras disminuyeron a 20,05 mm Hg \pm 2,85 en el ojo derecho y 20,10 mm Hg \pm 2,55 en el izquierdo. En las tres semanas siguientes continuó disminuyendo hasta la cuarta semana, en que se obtuvieron cifras de 18,15 mm Hg \pm 2,00 en ambos ojos. A las 10:00 a.m. la PIO inicial (sin tratamiento) fue de 23,10 mm Hg \pm 1,48 mm Hg en el ojo derecho y en el izquierdo de 22,57 mm Hg \pm 2,03. En la primera semana después de iniciar el tratamiento disminuyó a cifras 19,68 mm Hg \pm 2,64 en el izquierdo. En las tres semanas siguientes continuó disminuyendo hasta la cuarta semana, en la cual se obtuvieron valores de 18,31 mm Hg \pm 1,66 en el ojo derecho y 18,36 mm Hg \pm 1,73 en el ojo izquierdo (p . 0,01), (tablas 1-3).

En el grupo B la PIO inicial (sin tratamiento) a las 08:00 a.m. fue de 22,89 mm Hg \pm 1,15 en el ojo derecho y 23,05 mm Hg \pm 1,31 en el ojo izquierdo; después de comenzar el tratamiento en la primera semana, las cifras disminuyeron a 19,94 mm Hg \pm 1,68 en el ojo derecho y 20,26 mm Hg \pm 1,72 en el ojo izquierdo. En las tres semanas siguientes continuó disminuyendo hasta la cuarta semana en que se obtuvieron cifras de 18,89 mm Hg \pm 1,28 en el ojo derecho y 19,05 mm Hg \pm 1,22 en el ojo izquierdo. A las 10:00 a.m. la PIO inicial (sin tratamiento) fue de 23,15 mm Hg \pm 1,42 en ambos ojos; en la primera semana después de iniciar el tratamiento disminuyó de 20,26 mm Hg \pm 1,59 en ambos ojos. En las tres semanas siguientes continuó disminuyendo hasta la cuarta semana donde se obtuvieron valores de 19,15 mm Hg \pm 1,26 en el ojo derecho y 19,21 mm Hg \pm 1,18 en el ojo izquierdo (p . 0,01), (tablas 1-3).

Tabla 1. Comparación de PIO media de los grupos A y B al inicio (sin tratamiento)

Ojo	Hora	PIO (mm Hg) Grupo A	PIO (mm Hg) Grupo B	P
OD	8:00 a.m.	23,15 + 1,50	22,89 + 1,150	0,54
OI	8:00 a.m.	22,57 + 2,09	23,05 + 1,311	0,40
OD	10:00 a.m.	32,10 + 1,48	23,15 + 1,425	0,91
OI	10:00 a.m.	22,57 + 2,03	23,15 + 1,302	0,30

P > 0,05

Tabla 2. Comparación de PIO media de los grupos A-B después de la primera semana de tratamiento

Ojo	Hora	PIO (mm Hg) Grupo A	PIO (mm Hg) Grupo B	P
OD	8:00 a .m.	20,05 + 2,85	19,94 + 1,68	0,89
OI	8:00 a .m.	20,10 + 2,55	20,26 + 1,72	0,82
OD	10:00 a .m.	19,84 + 2,85	20,26 + 1,59	0,57
OI	10:00 a .m.	19,68 + 2,64	20,26 + 1,85	0,44

P > 0,05

Tabla 3. Comparación de PIO media de los grupos A-B después de la cuarta semana de tratamiento

Ojo	Hora	PIO (mm Hg) Grupo A	PIO (mm Hg) Grupo B	P
OD	8:00 a.m.	18,15 + 2,00	18,89 + 1,28	0,18
OI	8 00 a.m.	18,15 + 2,00	19,05 + 1,22	0,10
OD	10:00 a.m.	18,31 + 1,66	19,15 + 1,26	0,08
OI	10:00 a.m.	18,36 + 1,73	19,21 + 1,18	0,08

P > 0,05

En el grupo A se obtuvo una disminución de PIO entre el inicio (22,84 mm Hg \pm 1,77) y la cuarta semana (18,24 mm Hg \pm 1,84) de 4,60 mm Hg en general (p. 0,01), equivalente a 22,14 % de reducción de PIO (tabla 4), mientras que en el grupo B, se obtuvo una disminución de PIO entre el inicio (23,06 mm Hg \pm 1,29) y la cuarta semana (19,07 mm Hg \pm 1,23) de 3,99 mm Hg en general (p. 0,01), equivalente a 17,31 % de reducción de PIO.

Tabla 4. Reducción de la PIO media desde el inicio (sin tratamiento) a la cuarta semana de tratamiento de los grupos A y B

	Grupo A		Grupo B	
	Inicial	4ta. semana	Inicial	4ta. semana
PIO (mm Hg)	22,84 \pm 1,77	18,24 \pm 1,84	23,06 \pm 1,29	19,07 \pm 1,23
P	(0,01)		(0,01)	

Reducción de PIO	4,60 mm Hg	3,99 mm Hg
% Reducción	22,14 %	17,31 %

En el grupo A con el uso de terapia combinada de timolol/dorzolamida no apareció interferencia con la función visual (AV y CV) y se presentó sabor amargo en cinco pacientes (26,31 %) e irritación conjuntival en dos pacientes (10,52 %) relacionados con el uso de la dorzolamida respectivamente (tabla 5).

Tabla 5. Efectos adversos locales y sistémicos con el tratamiento médico.

Efecto adverso	Grupo A	Grupo B
Interferencia con función visual (A/V y C/V)	-	15,0 (78,94 %)
Dolor ocular	-	5,0 (26,3 %)
Sabor amargo	5,0 (26,31 %)	-
Irritación conjuntival	2,0 (10,52 %)	1 (5,26 %)

En el grupo B con la terapia combinada de timolol/pilocarpina 15 pacientes (78,94 %) tuvieron interferencias con la función visual representadas por reducción del campo visual periférico; ejemplo, la limitación para conducir, u oscurecimiento de la visión o visión borrosa de lejos y de cerca, ejemplo, dificultad para leer) y cinco pacientes (26,3 %) tuvieron dolor ocular relacionado con el uso de la pilocarpina respectivamente (tabla 5). La irritación conjuntival se presentó en un paciente (5,26 %) relacionado con el uso del timolol.

DISCUSIÓN

El comportamiento de la PIO tanto para el grupo A como para el grupo B durante las cuatro semanas de tratamiento con timolol/dorzolamida y timolol/pilocarpina respectivamente fue similar. No se observaron diferencias entre las dos terapias combinadas, corroboradas a través de la prueba t de Student, que no demostró diferencias significativas ($p > 0,05$) en cada momento. En otros estudios anteriores, reportados en la literatura, se han obtenido resultados similares.²³⁻²⁵

Desde el inicio, a la cuarta semana de tratamiento, la magnitud del poder reductor de la PIO de timolol/dorzolamida fue significativo y semejante al del timolol/pilocarpina ($p = 0,01$).

Tanto en el grupo A, como en el B, se presentaron diferentes efectos adversos, más menos incómodos, de acuerdo con los síntomas ocasionados. En el grupo A fueron insignificantes el sabor amargo y la irritación conjuntival, propios de la dorzolamida, a diferencia de que en el grupo B, los trastornos de la función visual (AV y CV) ocasionados por la miosis y el espasmo acomodativo, acompañado de dolor ocular transitorio, sufridos por los que recibían pilocarpina, reflejan el perfil de su menor tolerancia.

La aceptación por los fármacos del grupo A (timolol/dorzolamida) fue superior, a la del grupo B (timolol/pilocarpina) debida a su dosificación menor y mayor tolerancia, que proporcionó mejor calidad de vida para el paciente.

CONCLUSIONES

1. Las dos combinaciones farmacológicas utilizadas fueron igualmente eficaces para el descenso de la PIO.
2. El mejor control terapéutico de la PIO se obtuvo a la cuarta semana de iniciado el tratamiento médico.
3. No existieron diferencias entre el poder de reducción de la PIO entre ambas combinaciones.
4. Con timolol/dorzolamida se observó una buena tolerancia y mínimos efectos adversos a dosificaciones inferiores que con timolol/pilocarpina,
5. Timolol/dorzolamida demostró menos interferencia con la calidad de vida.

SUMMARY

Combined therapy with timolol and dorzolamide vs timolol and pilocarpine used in primary open-angle glaucoma

The objective of this study was to evaluate the efficacy of combined therapy with timolol and dorzolamide compared to timolol and pilocarpine. Thirty eight patients with primary open-angle glaucoma were randomly treated with 0,5 % timolol and 2 % dorzolamide (n= 19) or 0,5 % timolol and 2 % pilocarpine (n= 19) so as to analyze intraocular pressure (IOP) declines, effectiveness of treatment for 4 weeks, and local and systemic adverse effects. The initial mean IOP in the group of patients treated with timolol and dorzolamide decreased from $22,84 \pm 1,77$ mm Hg to $18,24 \pm 1,84$ mm Hg after 4 weeks of treatment, p. 0,01 (reduction of 4,60 mm Hg 22,14 %). Initial mean IOP (without treatment) in the other group treated with timolol and pilocarpine was reduced from $23,06 \pm 1,29$ mm Hg to $19,07 \pm 1,23$ mm Hg after the fourth week of treatment, p. 0,01 (reduction of 3,95 mm Hg/17,31 %). No significant differences (p > 0,05) were found between both lines of treatment and were equally effective in lowering IOP. The quality of life of patients, who received dorzolamide as adjunctive treatment, was higher; pilocarpine dosing lowered and there were no side effects such as driving and reading restrictions or ocular pain. Five patients (26,31 %) and two patients (10,52 %) mentioned bitter taste in mouth and conjunctival irritation respectively in relation to dorzolamide. In the medium-term, intraocular pressure was reduced with the application of dorzolamide as well as Pilocarpine combined with timolol. Dorzolamide showed lower interference in the quality of life of patients than Pilocarpine.

Key words: Glaucoma, dorzolamide.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reddy PS. Epidemiología del glaucoma en el Pacífico Asiático. Eye SCI. 1992;8(5):56-8.
2. Barandas JF. Correia Horta R. Levantamiento dos casos de Amaurosis en 21, 306 olhos Avaliodes no service de alhos da Santa Casa da Misericordia do Rio de Janeiro. Rev Bras Oftalmol 1991& 50(6):351-4.
3. Gutiérrez LF. Glaucoma. En: Olarte F. Aristizabal H. Botero M. Restrepo J. Oftalmología Cirugía. 3ra. ed. Medellin: Universidad de Antioquia. 1995:211-39.

4. Phillips CJ. Glaucoma. En: Oftalmología Clínica. 1ra. ed. México: Interamericana; 1986. p. 46-9.
5. Vaughan D. Asburyt; Riordan-Eva P. Oftalmología general. 10ma. ed. México: Editorial el Manual Moderno; 1994.
6. Zhang SY. Estudio epidemiológico nacional de ceguera y pérdida de visión realizada en China en 1987. Chin J Ophtholomol. 1992;28(5):260-4.
7. Guarín DA. Glaucoma. En: Olarte F, Aristizabal H, Botero M, Restrepo J. Oftalmología Cirugía. 3ra. ed. Medellín: Universidad de Antioquia; 1995. p. 240-3.
8. Laivovitz R, Strahlnan ER, Barber BL, Strohmaier KN. Comparación de la calidad de vida y de la preferencia de los pacientes de dorzolamida y pilocarpina como tratamiento coadyuvante al timolol. En: Northland United States; Eye Research Associates; 1995:306-13.
9. Sánchez JC. Eficacia clínica de un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía tópica en el glaucoma de ángulo abierto. Bogotá: Fundación Oftalmológica Nacional; 1994. p. 37-41.
10. Hartleben C. Manejo clínico del glaucoma y el papel de la dorzolamida. En: Congreso Panamericano de Oftalmología. Cancún; 1997.
11. Segre MF. Dorzolamida revisión de sus propiedades farmacológicas. En: Congreso Panamericano de Oftalmología. Cancún; 1997.
12. Strahlman ER, Lippa EA, Tipping R, et. al. A controlled clinical trial comparing Dorzolamide (MK-507) and Pilocarpine as adjunctive therapy to timolol (abstract) Ophtalmology; 1995.
13. Lippa EA, Clineschmidt CM, Tipping RW, Strohmail KM. Dorzolamide dose-response study group dorzolamide hydrochloride. Six week. dose-response study of an active topical carbonic anhydrase inhibitor (abstract) Invest Ophthalmol Vis Sci. (suppl). 1991;32:989.
14. Nording G, Lewis EA, Lippa EA. Activity of the topical CAI MK-507 b.i.d. when added to Timolol b.i.d. (abstract). Invest Ophtalmol Vis Sci. (suppl). 1991;32:989.
15. Strahlman ER, Lippa EA, Tipping R, et. al. A controlled clinical trial of 2,0 % Dorzolamide (MK 507) compared to Timolol and Betaxolol (abstract) Invest Ophtalmol Vis Sci (suppl). 1994;35:4265.
16. Adamsons I. Estudios clínicos de la dorzolamida. En: Congreso Panamericano de Oftalmología. Cancún. 1997.
17. Kerrth Edwards; B. Sc. F.B.C.O.; Richard. Llewellyn. B.S.C. F.B.C. O: Optometría: Ediciones Científicas y Técnicas S.A. 1993. España.
18. Lippa EA, Carlos LE, Eainger B. Dose response and duration of action of Dorzolamide. A topical Carbonic Anhydrase Inhibitor. Arch Ophtalmol. 1992;110:495-9.
19. Schuman JS, Higgibotham EJ. MK 507 versus Sezolamide. Comparative Efficacy of two topical active carbonic anhidrase inhibitors. Ophtalmology. 1991;98:398-12.
20. Wilkerson M, Cyrly M, Lippa EA. Four week. Safety and Anhydrase inhibitor. Arch Ophtalmol. 1993;111:1343-50.
21. American Academy of Ophthalmology. Glaucoma. Basic and clinical science course. 1999-2000. Section 10.
22. Vital P.Costa. ¿Qué hay de nuevo en el glaucoma? Boletín Panamericano de Glaucoma. 2004;5(1):

23. Palmberg Paul. Análisis de factores de riesgo en el glaucoma: qué nos dice sobre cómo tratarlo. Suplemento de Ophthalmology Times. San Juan. Puerto Rico: Reunión latinoamericana de expertos; 2003:3-5.
24. Flammer J. Fisiopatología de la neuropatía óptica glaucomatosa. Ophthalmology Times. Suplemento especial, junio, 2004.
25. Mark R, Lesk. Mejorar el flujo sanguíneo ocular y la presión intraocular en el glaucoma: un método de tratamiento doble. Ophthalmology Times. 2004; Suplemento especial:junio.

Recibido: 3 de febrero de 2006. Aprobado: 25 de marzo de 2006.

Dr. *Frank García González*. Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeras”. San Lázaro No. 701, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesor Auxiliar.

²Especialista de I Grado en Oftalmología. Instructor Docente.

³Especialista de I Grado en Oftalmología.

⁴Especialista de I Grado en Oftalmología.