



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA

HOSPITAL "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"

**EFFECTOS SOBRE LA SUPERFICIE OCULAR DEL TRAVOPROST CON Y SIN
CLORURO DE BENZALCONIO EN PACIENTES CON GLAUCOMA O
HIPERTENSION OCULAR**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Oftalmología

Tutor:

Marco Tulio Álvarez

Andreina María Prado García

Carlos Enrique Van Grieken García

Caracas Julio, 2015

Marco Tulio Álvarez

Tutor

José Luis Moctezuma

Director del Curso

Sonia Ojea

Coordinadora del Curso

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	16
REFERENCIAS	19
ANEXOS	23

EFFECTOS SOBRE LA SUPERFICIE OCULAR DEL TRAVOPROST CON Y SIN CLORURO DE BENZALCONIO EN PACIENTES CON GLAUCOMA O HIPERTENSIÓN OCULAR

Andreina María Prado García, C.I. 16.467.089 Sexo: Femenino, E-mail: ninampg@gmail.com. Telf: 0412-6929012. Dirección: Hospital Central Miguel Pérez Carreño. Especialización en Oftalmología.

Carlos Enrique Van Grieken García, C.I: 17.628.473 Sexo: Masculino, E-mail: vg2carlos07@hotmail.com. Telf. 0414-6844186. Dirección: Hospital Central Miguel Pérez Carreño. Especialización en Oftalmología.

Tutor: **Marco Tulio Álvarez**, C.I: 6.550.663 Sexo: Masculino, E-mail: mtalvarez64@hotmail.com Telf. 0412-2299369. Dirección: Hospital Central Miguel Pérez Carreño. Especialista en Oftalmología.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los efectos sobre la superficie ocular del travoprost con y sin cloruro de benzalconio (BAK) en pacientes con glaucoma y/o hipertensión ocular que acudieron a la consulta de oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño. **Método:** Investigación de tipo prospectiva, longitudinal y descriptiva; se describieron e identificaron los cambios que ocurren en la superficie ocular ante dos formulaciones de un medicamento con preservantes distintos, constituyendo el travoprost sin BAK el grupo A y travoprost con BAK el grupo B, medido a través de la evaluación del tiempo de ruptura de la lagrimea, tinción de verde de lisamina y test de calidad de vida OSDI, en un período de tiempo determinado, con posterior recopilación y análisis estadístico de los datos encontrados. **Resultados:** La muestra consistió de 20 pacientes, de los cuales se incluyeron en los resultados a 13 pacientes, predominó el género femenino con 5 pacientes en el grupo A (71,43%) y 3 pacientes (50%) del grupo B, con edad promedio de 59,57 años grupo A y 54,83 años grupo B. Se comparó los resultados del OSDI, tiempo de ruptura de la lagrimea y tinción con verde de lisamina, de la primera visita con los valores de cada visita, sin encontrar significancia estadística ($p > 0.05$). **Conclusiones:** a pesar que no se encontraron resultados estadísticamente significativos, diversos autores han descrito las ventajas en la utilización de anti glaucomatosos libres de BAK permitiendo una mayor tolerabilidad y mejor cumplimiento del tratamiento lo cual se traduce en mayor control de la enfermedad.

Palabras clave: Cloruro de Benzalconio, Glaucoma, Hipertensión ocular, Superficie ocular, Preservantes.

EFFECTS OF TRAVOPROST BAK- FREE AND TRAVOPROST BAK-PRESERVED OVER THE OCULAR SURFACE OF PATIENTS WITH GLAUCOMA OR OCULAR HYPERTENSION

ABSTRACT

Purpose: To determine de effects of travoprost BAK- Free and travoprost BAK-preserved over the ocular surface of patients with glaucoma or ocular hypertension of the glaucoma consult of Miguel Perez Carreño Hospital. **Methods:** Prospective, longitudinal and descriptive study; the effects in ocular surface were identified and described in a group of patients receiving travoprost BAK- Free represented as group A and patients receiving travoprost BAK-preserved represented as group B, these effects were measured through breakup time test, lisamin Green dye and the Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire. **Results:** 13 patients were included in the results. 8 patients were women, 5 of group A (71,43%) and 3 of group B (50%), with a mean age of 59,57 years for group A and 54,83 years for group B. the results of the tests realized in the initial visit were compared with each visit in both groups, but was not statistically different ($p>0.05$). **Conclusion:** Even though there were no significant differences noted in the results, several authors have described the use of anti-glaucomatous BAK-free as better tolerability, and less discomfort symptoms, which lead to better compliance of treatment.

Key Words: Benzalkonium chloride, Glaucoma, Ocular hypertension, Ocular surface, Preservative.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento y delimitación del problema

Según la OMS el glaucoma constituye la segunda causa de ceguera en el mundo y se estima que alrededor de 6.7 millones de personas padecen esta enfermedad, pero es también la ceguera prevenible por excelencia, mediante la detección precoz, adecuado manejo y seguimiento de los casos ⁽¹⁾.

Parte del problema radica en la dificultad de diagnosticar y garantizar el tratamiento de esta patología, lo que constituye un problema de salud pública principalmente en países en vías del desarrollo ⁽¹⁾. La definición de glaucoma que parece ser más adecuada señala que es una neuropatía óptica crónica, progresiva, multifactorial, en donde el aumento de la presión intraocular (PIO) es el signo más importante a considerar ⁽¹⁾, ciertamente existen opiniones que cuestionan la importancia de la presión intraocular en la patogenia del daño glaucomatoso. Sin embargo, diferentes estudios muestran que el riesgo de desarrollar glaucoma es mayor en pacientes con elevada presión intraocular ⁽²⁾. La PIO elevada es, con mucho, el factor de riesgo más importante en el desarrollo y avance de la enfermedad y, de hecho es el que tiene la gama más amplia de tratamientos, que van desde medicamentos tópicos hasta diferentes cirugías ⁽³⁾. La terapéutica medica inicial ha cambiado con el paso de los años, actualmente el medicamento de elección para el inicio de tratamiento son los análogos de prostaglandinas ⁽³⁾. El uso de estos medicamentos, aunque en algunos de los casos es tolerado por el paciente, en otros conlleva efectos secundarios locales que alteran la calidad de vida del paciente y son motivo de incumplimiento del tratamiento ⁽²⁾.

El conservante más habitual en los preparados anti glaucomatosos es el cloruro de benzalconio, sustancia detergente con propiedades desinfectantes, fungicidas y bactericidas ⁽⁴⁾. Sin embargo, y según datos extraídos de la publicación Sistemas Alternativos de Conservantes en Glaucoma, por su acción sobre las proteínas de las membranas celulares también es citotóxico, y sus efectos adversos sobre la córnea y la conjuntiva han sido ampliamente estudiados, su toxicidad es

dependiente de la dosis y acumulativa ⁽⁴⁾. Todas estas alteraciones se traducen en la aparición o el incremento de las molestias oculares de los pacientes, lo que podría asociarse con el abandono del tratamiento, el aumento de las visitas al oftalmólogo y los cambios de tratamiento ⁽⁵⁾. Es por este motivo el interés de evaluar de forma objetiva los cambios que ocurren a nivel de la superficie ocular de estos pacientes, así como la sintomatología referida.

En nuestro estudio se planteó determinar el perfil de tolerabilidad en cuanto a la superficie ocular entre los pacientes tratados con Travoprost sin cloruro de benzalconio y Travoprost con cloruro de benzalconio, por lo cual el interrogante de la investigación fue ¿Qué efectos a nivel de la superficie ocular se presentarán en los pacientes con diagnóstico de Glaucoma o Hipertensión Ocular que acudan a consulta en el Servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño en el período de abril a mayo de 2013 e inicien tratamiento con Travoprost con y sin cloruro de benzalconio?.

Justificación e Importancia

Las novedades actuales de los medicamentos anti glaucomatosos se centran en variaciones de principios activos preexistentes, que intentan mejorar la tolerancia local, fundamentalmente con la aparición de nuevos conservantes ⁽⁵⁾.

Laboratorios Alcon ha lanzado una nueva formulación del medicamento Travoprost, indicada en el tratamiento del glaucoma, que no contiene el conservante cloruro de benzalconio sino el conservante policatiónico denominado Polyquaternium-1, y que ha demostrado no ser nocivo para la superficie ocular de los pacientes ⁽⁶⁾.

Emplear tratamientos sin cloruro de benzalconio se asocia con la preservación de la integridad de la superficie ocular, mejorando la salud ocular global, disminuyendo los síntomas y mejorando la calidad de vida de los pacientes ⁽⁴⁾. Esto se traducirá posiblemente en un mejor cumplimiento del tratamiento

antiglaucomatoso por parte del paciente, y por ende un mejor control de su enfermedad. De allí la importancia de determinar de forma objetiva los efectos sobre la superficie ocular del cloruro de benzalconio con respecto a los conservantes de última generación; así como establecer la tolerabilidad del paciente a dichos componentes.

Antecedentes

La sintomatología de ojo rojo ha sido reportada en aproximadamente 15% de los adultos de tercera edad según un estudio de campo realizado por Schein et al. ⁽¹⁾. Sin embargo la prevalencia de sintomatología de enfermedades de la superficie ocular en pacientes con glaucoma es de 48.4% y la severidad de dicha sintomatología aumenta con el número de medicamentos utilizados ⁽²⁾. Este aumento de los síntomas de ojo seco en pacientes con glaucoma es de particular interés. Dichos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar sintomatología debido al uso prolongado de medicamentos anti glaucomatosos, la mayoría de estos contienen preservativos los cuales se han asociado al incremento de signos y síntomas oculares ⁽³⁾, ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾. El cloruro de benzalconio es el preservante más utilizado en los colirios oftálmicos, tiene una alta afinidad por las proteínas de membranas y puede acumularse en tejidos oculares induciendo toxicidad celular y/o muerte celular en un carácter dosis dependiente ⁽⁶⁾.

Los análogos de las prostaglandinas fueron introducidos en 1996, siendo actualmente los más frecuentes entre los medicamentos de primera línea para el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular, generalmente debido a su eficacia y tolerabilidad sistémica. Sin embargo, dichos colirios están compuestos por cloruro de benzalconio en su gran mayoría y se ha observado su efecto dañino hacia los tejidos oculares al inducir la apoptosis y aumentar las concentraciones de marcadores inflamatorios ⁽⁷⁾, ⁽⁸⁾.

El Travoprost libre de cloruro de benzalconio (TRAVATAN Z[®], Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) fue introducido como el primer análogo de

prostaglandina libre de cloruro de benzalconio disponible en el mercado. Dicho producto contiene un preservativo que contiene buffer iónico.

Lewis et al. ⁽⁹⁾ en el año 2007 compararon travoprost libre de cloruro de benzalconio con el travoprost con cloruro de benzalconio en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego. El control de la PIO fue equivalente estadísticamente en ambos grupos, además se observó menos hiperemia conjuntival con el travoprost libre de cloruro de benzalconio aunque no fue estadísticamente significativo.

La toxicidad entre un medicamento y otro ha sido comparado en diversos estudios con la preparación comercial del Latanoprost la cual contiene como preservante el cloruro de benzalconio al 0.02%. Varios investigadores han utilizado cultivos de células corneales y conjuntivales para demostrar que el travoprost libre de cloruro de benzalconio está asociado a menor apoptosis y citotoxicidad comparado con el latanoprost ^(10, 8,11). Así mismo, McCarey y Edelhauser (2007) reportaron que el tratamiento con Travoprost libre de cloruro de benzalconio no presenta efectos negativos sobre las uniones intracelulares en comparación con el Latanoprost el cual si presenta una pérdida significativa de dichas uniones intracelulares ⁽¹²⁾.

Marco teórico

La superficie ocular se puede definir como la unidad anatómica funcional compuesta por diversas estructuras, que permiten mantener la transparencia de la córnea y proteger al ojo de lesiones externas. Esta unidad engloba la conjuntiva, el limbo esclerocorneal, el epitelio corneal y la película lagrimal. Por otro lado, los párpados, la glándula lagrimal principal y el sistema de drenaje lagrimal constituyen los anexos esenciales para la adecuada homeostasis de la superficie ocular, contribuyendo a la humectación y eliminación de sustancias tóxicas ⁽¹³⁾. Las funciones necesarias para mantener la transparencia e integridad de la córnea son: hidratación, oxigenación, nutrición, remoción de materiales de desecho, barrera inmunológica, y la reparación frente a traumatismos ⁽¹⁴⁾.

En determinadas patologías oculares, las formulaciones oftálmicas necesitan su administración a largo plazo para garantizar su eficacia, ejemplo de estas enfermedades es el glaucoma.

Aunque los conservantes se han empleado de forma habitual en los colirios, su uso frecuente se ha asociado con cambios en la superficie ocular que van acompañados de inflamación. De hecho, en biopsias conjuntivales de pacientes de glaucoma, se ha apreciado un aumento en el número de células inmunes y fibroblastos⁽¹⁶⁾.

Con la experiencia adquirida hasta el momento, se puede concluir que la administración sucesiva de formulaciones con conservantes genera un efecto tóxico sobre la superficie ocular y, particularmente, en aquellos pacientes cuya superficie está comprometida⁽¹⁷⁾.

Existe un gran número de conservantes empleados en la formulación de colirios dentro de los cuales se encuentran los cloruros de benzalconio, bencetonio y cetilpiridinio, bromuro de benzodecinio, EDTA, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, timerosal, mertiolato, acetato y borato de fenilmercurio, sulfato de polimixina B, clorhexidina, metil y propilparabenes, alcohol feniletílico, cloruro amónico policuaternario, benzoato sódico, propionato sódico y ácido sórbico.

El mecanismo de acción de los conservantes se puede dividir en dos categorías principales: tensioactivos y oxidantes. Los tensioactivos actúan sobre los microorganismos alterando la membrana celular y produciendo lisis del contenido del citoplasma. Las células de los mamíferos no pueden neutralizar los conservantes químicos así que el conservante se incorpora en la célula y da lugar al efecto tóxico. El ejemplo clásico de este tipo de agentes es el cloruro de benzalconio⁽¹⁸⁾.

Los conservantes de acción oxidante son generalmente moléculas más pequeñas que interfieren con la función celular. Pueden desestabilizar las membranas aunque en menor grado que los químicos. Resultan menos tóxicos para las células de los mamíferos equipadas con enzimas capaces de catalizar la

descomposición del peróxido de hidrógeno siempre y cuando el conservante se encuentre en concentraciones bajas. Los complejos de cloro y oxígeno estabilizados y el perborato sódico son ejemplos de conservantes oxidantes⁽¹⁸⁾.

Teniendo en cuenta su acción sobre el epitelio corneal es evidente que los conservantes no pueden ser empleados cuando aparece algún trauma o en aquellos pacientes que hayan sufrido una intervención quirúrgica, en este último caso por el riesgo de producir irritación en la cámara anterior⁽¹⁸⁾. Se debe tener en cuenta que estos agentes se destinan única y exclusivamente a evitar la posible contaminación del preparado por microorganismos durante la utilización del medicamento y no para ser incluidos en formulaciones de uso intraocular⁽²⁰⁾.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que el uso intermitente de formulaciones con conservantes no tiene por qué asociarse, en principio, con efectos adversos. Sin embargo, el empleo de varios colirios a la vez aumenta la exposición a los conservantes ya que la concentración a la que está expuesta la superficie ocular aumenta con el número de aplicaciones⁽¹⁹⁾. Además, las dosis repetidas pueden tener un efecto de acumulación de conservantes.

Es evidente que el uso de conservantes en las formulaciones oftálmicas es necesario y no se puede prescindir de su empleo. Sin embargo, habría que determinar cuáles son los conservantes que inducen menos toxicidad en las células epiteliales y conjuntivales⁽¹⁷⁾. El desarrollo de líneas celulares y los ensayos de viabilidad celular son una herramienta eficaz para llevar a cabo estos estudios⁽²⁰⁾.

En la actualidad se dispone de diversas estrategias diagnósticas de las alteraciones de la superficie ocular, comenzando con una buena anamnesis y un examen completo con lámpara de hendidura, seguido de una o más pruebas diagnósticas clínicas específicas, además de cuestionarios validados, que recogen los síntomas más frecuentes.⁽¹⁶⁾ Existe el test de calidad de vida OSDI (Ocular surface disease index)⁽²⁰⁾, que no solo recoge los síntomas, sino que valora el impacto sobre la calidad de vida de estos pacientes y la percepción de su propia salud. Incluye tres subescalas, referidas todas ellas a la última semana: 1. Disconfort

ocular: hace referencia a los síntomas como sensación de cuerpo extraño o dolor ocular; 2. Funcionalidad: mide la limitación para llevar a cabo tareas cotidianas y 3. Factores ambientales: determina el impacto de los mismos en pacientes con ojo seco. Como posibles respuestas nos encontramos con: todo el tiempo, la mayor parte del tiempo, la mitad del tiempo, parte del tiempo, en ningún momento y la puntuación final oscila en una escala de 0-100 donde la menor puntuación implica menos dificultades y síntomas. Esto permite cuantificar los síntomas y aporta un enfoque razonable objetivo para la evaluación a lo largo del tiempo, siendo un instrumento valioso en ensayos clínicos terapéuticos ⁽²⁰⁾. El BUT (tiempo de ruptura de la película lagrimal) se define como el intervalo entre el último parpadeo completo y la primera disrupción en la película lagrimal. Su medición depende del hecho de que, con el tiempo, la película lagrimal se adelgaza y, finalmente, se rompe, aun en los ojos normales. Se realiza instilando una gota de fluoresceína en el fondo de saco inferior, y tras varios parpadeos, se examina la película lagrimal en la lámpara de hendidura con luz azul cobalto. Se mide en segundos (seg.), y valores menores a 10 seg. se consideran anormales. Se toman 3 medidas consecutivas de cada ojo, obteniendo la media de las tres.

Si el resultado es anormal se considera que existe alguna enfermedad de la superficie ocular. Proporciona una medida de la estabilidad de la lágrima y se le atribuye una sensibilidad del 83% y una precisión del 85%.⁽¹⁶⁾ Otro método de evaluación es el uso de colorantes o tinciones vitales ⁽¹⁶⁾. Los colorantes utilizados con mayor frecuencia para poner de manifiesto las características histopatológicas de la superficie ocular, fluoresceína, rosa de bengala y verde lisamina, tienen afinidades tisulares diferentes. La fluoresceína se fija a las membranas basales y sirve para observar defectos epiteliales y áreas en las que las estructuras de unión intercelulares están dañadas. Se realiza con luz azul cobalto, la cual confiere a las zonas coloreadas la típica fluorescencia amarillo-verdosa. El rosa de bengala, repelido por la mucina de la película lagrimal, tiñe las células degeneradas, al igual que el verde lisamina, y las células viables no son afectadas por esa tinción. Se utilizan para visualizar defectos mucínicos indistintamente ya que ambas presentan

el mismo patrón tintorial. En la práctica clínica, aunque la calidad de coloración es la misma que la del rosa de bengala, se prefiere el verde lisamina, ya tiene como ventaja el contraste de colores para vasos sanguíneos y hemorragias, y que no produce escozor, por lo cual es mejor tolerado y no requiere instilación previa de colirio anestésico. ⁽¹⁶⁾ El rosa de bengala, la fluoresceína sódica y el verde lisamina se encuentran disponibles comercialmente para uso clínico en forma de tiras impregnadas.

Para la evaluación de estas tinciones se dispone actualmente de varios métodos ^(21, 22), entre ellos el método de Van Bijsterveld: con una puntuación de 0 a 3, evaluando las siguientes áreas: conjuntiva bulbar temporal, córnea y conjuntiva bulbar nasal; considerando valor 0 la ausencia de puntos impregnados, 1 presencia de algunos puntos impregnados, 2 zonas impregnadas bien definidas y 3 impregnación total. La puntuación global corresponde a la suma de las 3 áreas. Una puntuación mayor o igual a 3,5 se considera como patológica. Y el de Oxford, que clasifica en 6 rangos los grados de tinción. ^(21, 22)

Objetivo general

Determinar los efectos sobre la superficie ocular del travoprost con y sin cloruro de benzalconio en pacientes con glaucoma y/o hipertensión ocular que acudieron a la consulta del servicio de oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño en el período comprendido entre abril y mayo del año 2013.

Objetivos específicos

1. Señalar mediante el cuestionario OSDI la tolerancia del tratamiento médico con Travoprost con y sin cloruro de benzalconio en pacientes con glaucoma y/o hipertensión ocular
2. Determinar el tiempo de ruptura de la película lagrimal con el uso de Travoprost con y sin cloruro de benzalconio en pacientes con glaucoma y/o hipertensión ocular

3. Determinar los hallazgos de la prueba con verde de lisamina con el uso de travoprost con y sin cloruro de benzalconio en pacientes con glaucoma y/o hipertensión ocular

Hipótesis

Basándonos en estudios anteriores y en los conocimientos actuales sobre los efectos adversos del cloruro de benzalconio, esta investigación pretende verificar que el uso de este conservante en asociación con el travoprost produce mayor alteración en la superficie ocular y menor tolerabilidad, mientras que esperamos no encontrar cambio alguno en la formulación sin cloruro de benzalconio.

Aspectos éticos

El presente trabajo de investigación fue realizado previo consentimiento informado de los pacientes y autorización del comité de bioética del hospital Miguel Pérez Carreño, respetando en todo momento los cuatro aspectos bioéticos fundamentales de autonomía, beneficencia, no maleficencia, y justicia social. Declaramos así mismo no poseer ningún tipo de beneficio económico durante la realización de este trabajo ni relación comercial con Laboratorios Alcon.

MÉTODOS

Tipo de Estudio

En este estudio se realizó una investigación de tipo prospectiva, longitudinal y descriptiva, ya que se especificaron e identificaron los cambios que ocurren en la superficie ocular en pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular ante dos formulaciones de un medicamento con preservantes distintos, para así determinar y emitir conclusiones basadas en la identificación de dichos fenómenos.

Población

La población estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular bilateral que acudieron a la consulta del servicio de oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño en el periodo comprendido entre abril y mayo del año 2013.

Muestra

La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo no probabilístico intencional, el cual quedó representado por los pacientes con diagnóstico de glaucoma y/o hipertensión ocular, evaluados en el período señalado y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Procedimiento

Se seleccionaron 20 pacientes de la consulta del servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Cada uno de los participantes fue sometido al cuestionario OSDI, medición del BUT y tinción de la superficie ocular con verde de lisamina; según los procedimientos

descritos anteriormente en el Marco Teórico. Posteriormente un examinador dividió de forma no aleatorizada dos grupos de diez pacientes; a un grupo se le indicó tratamiento con Travoprost sin cloruro de benzalconio denominado grupo A y al otro grupo se le indicó Travoprost con cloruro de benzalconio denominado grupo B. Se utilizó un diseño Doble Ciego en el cual se le entregó a cada participante un frasco de colirio solamente identificado con la letra correspondiente (A o B); posteriormente cada participante fue evaluado por un segundo examinador a la semana, al mes y a los 2 meses posteriores al inicio de tratamiento, en cada una de estas consultas se repitió el cuestionario OSDI, medición del BUT y tinción de la superficie ocular con verde de lisamina, y además se evaluó el cumplimiento del tratamiento mediante la observación de la cantidad de colirio remanente en cada frasco., tomando en cuenta que 1 frasco de 1,5 ml contiene 30 gotas por lo cual duraría 15 días aproximadamente, aplicando 1 gota diaria en cada ojo.

Los datos recolectados fueron evaluados e interpretados.

Tratamiento estadístico

Las variables se describieron de acuerdo a características demográficas de edad y sexo. Se determinó promedio etario y desviación estándar. Además, expresión de valores porcentuales del OSDI, BUT y tinción de verde de lisamina mediante el método de Van Bijsterveld; se aplicó para la comparación de variables la prueba de curva normal modificada, Z modificado.

El valor de p utilizado para nivel de significancia fue igual a 0.05, donde menor a este valor se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La muestra consistió de 20 pacientes, de dicha muestra fueron excluidos 7 pacientes, debido a que cuatro pacientes (dos del grupo A y dos del grupo B) no acudieron a los controles sucesivos y tres pacientes (uno del grupo A y dos del grupo B) no cumplieron el tratamiento.

Se incluyeron en los resultados a 13 pacientes; de los cuales 7 pertenecieron al grupo A y 6 pacientes pertenecieron al grupo B.

En el grupo A predominó el género femenino con 5 pacientes (71,43%) y 2 pacientes (28,57%) de género masculino, con edad promedio de 59,57 años, y rango de edades comprendidas entre 42 y 76 años. Tabla 1

En el grupo B estuvo compuesto por 3 pacientes del género femenino (50%) y 3 pacientes (50%) de género masculino, con edad promedio de 54,83 años, y rango de edades comprendidas entre 45 y 67 años. Tabla 1

Al aplicar el cuestionario OSDI a cada grupo de pacientes se obtuvieron los siguientes resultados: un promedio de 6,66 en la visita inicial para el grupo A y de 8,8 para el grupo B, se obtuvo 10,13 para la segunda visita para el grupo A y 13,63 para el grupo B, 11,33 para la tercera visita para el grupo A y 16,95 para el grupo B y un promedio de 12 para la cuarta visita para el grupo A y 18,59 para el grupo B. Se compara el OSDI de la visita 1 con los valores de cada visita, sin encontrar significancia estadística ($p > 0.05$). Tabla N2.

Se observó un aumento > 4.5 unidades del OSDI entre la visita inicial y las visitas sucesivas del grupo B, 8,8 en la visita inicial, 13,63 en la segunda visita, 16,95 en la tercera visita y 18,59 para la cuarta.

Los resultados del tiempo de ruptura de la lagrima (BUT) fueron los siguientes: un promedio total de 12,71sg en la visita inicial para el grupo A y de 12,27sg para el grupo B, un promedio de 12,42sg para la segunda visita para el grupo A y 10,91sg para el grupo B, 12,21sg para la tercera visita para el grupo A y 10,25sg para el grupo B y un promedio de 12,28sg para la cuarta visita para el grupo A y 8,5sg para el grupo B. Se comparó el tiempo de ruptura de la lagrima (BUT) de la visita 1 con los valores de cada visita, sin encontrar significancia estadística ($p>0.05$). Tabla N3.

Para la evaluación de la tinción con verde de lisamina con el método de Van Bijsterveld se obtuvieron los siguientes resultados: un promedio total de 0,57 en la visita inicial para el grupo A y de 0,5 para el grupo B, un promedio de 0,71 para la segunda visita para el grupo A y 1,75 para el grupo B, 0,92 para la tercera visita para el grupo A y 2,25 para el grupo B y un promedio de 0,92 para la cuarta visita para el grupo A y 2,58 para el grupo B. Se comparó la evaluación de la tinción con verde de lisamina con el método de Van Bijsterveld de la visita 1 con los valores de cada visita, sin encontrar significancia estadística ($p>0.05$). Tabla N4.

DISCUSIÓN

Los pacientes con glaucoma son particularmente susceptibles a la toxicidad ocular inducida por medicamentos que contengan cloruro de benzalconio (BAK), ya que generalmente están expuestos a dichos medicamentos de forma crónica. Dicho conservante por su acción sobre las proteínas de las membranas celulares son citotóxicos, y sus efectos adversos sobre la córnea y la conjuntiva han sido ampliamente estudiados.

Todas estas alteraciones se traducen en la aparición o el incremento de las molestias oculares de los pacientes, lo que podría asociarse con el abandono del tratamiento, el aumento de las visitas al oftalmólogo y los cambios de tratamiento.⁽⁴⁾

Los resultados de este estudio sugieren que el travoprost libre de bak no representa un cambio significativo en sus efectos de superficie ocular medido en tiempo de ruptura de la lagrime (BUT) y tinción de verde de lisamina, mostrando resultados que no fueron significativamente estadísticos ($p > 0,05$) entre los grupos de estudio, comparando los hallazgos iniciales (que en su mayoría fueron dentro de límites normales) con cada visita.

Sin embargo, la poca muestra (13 pacientes) podría representar una pequeña diferencia difícil de detectar⁽²³⁾.

Así mismo, aunque se demuestra que el cuestionario OSDI también arrojó una diferencia no estadísticamente significativa, al comparar el valor promedio de los resultados del cuestionario OSDI en la visita inicial de los pacientes del grupo B con las visitas sucesivas, se evidenció un incremento mayor o igual a 4.5 unidades. Este valor (4,5 unidades) se considera clínicamente relevante, ya que se ha establecido por diversos autores como Katz^(24, 25), que la diferencia entre resultados OSDI considerada como clínicamente importante es de 4,5 unidades.

Estos resultados apoyan la validez de recomendar el uso de anti glaucomatosos libres de cloruro de benzalconio la cual ha sido sugeridos por investigadores que han estudiado el uso de anti glaucomatosos con BAK in vitro⁽²⁶⁾, en animales^(27, 28, 29) y en pacientes con glaucoma^(30, 31, 32, 33).

Las conclusiones de este estudio fueron las siguientes:

El travoprost libre de BAK no representa un cambio estadísticamente significativo en sus efectos de superficie ocular medido en tiempo de ruptura de la lagrimea (BUT) y tinción de verde de lisamina, sin embargo, se observó una disminución en sg del BUT en los pacientes que recibieron travoprost con cloruro de benzalconio, y un aumento en puntos de la evaluación con verde de lisamina en dichos pacientes, mientras que en los pacientes que recibieron travoprost libre de bak no se observaron estos resultados; esto nos lleva a concluir que a pesar de no presentar significación estadística los pacientes en tratamiento con travoprost con BAK si presentan efectos sobre la superficie ocular.

Se evidenció un aumento de aproximadamente >4,5 unidades del OSDI en los pacientes en tratamiento con Travoprost con BAK, lo cual se considera clínicamente relevante.

Los resultados de este estudio sugieren recomendar el uso de anti glaucomatosos libres de BAK.

Las limitaciones de este estudio fueron la poca muestra obtenida, así como la dificultad para obtener el medicamento que permitiera evaluar los pacientes durante un mayor periodo de tiempo, evaluando los cambios en la superficie ocular y la tolerabilidad de los medicamentos a largo plazo.

Nuestras recomendaciones para futuras investigaciones incluyen aumentar la muestra, lo cual permitiría obtener resultados a pesar de presentar una pequeña diferencia entre cada grupo; evaluar los pacientes durante un periodo de tiempo mayor y de esta manera describir los cambios celulares crónicos de la superficie ocular, así como la tolerabilidad del medicamento; realizar un cuestionario a los pacientes donde ellos puedan describir su sintomatología en el uso de medicamentos libres de BAK, logrando así comparar el uso de medicamentos con BAK y sin BAK descrito por el mismo paciente.

AGRADECIMIENTO

Ante todo nuestro agradecimiento a Dios.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Central Dr. Miguel Pérez Carreño.

Al Dr. Marco Tulio Álvarez, tutor de esta investigación.

A la coordinación docente y todos los adjuntos del servicio de oftalmología que de alguna forma influyeron y colaboraron con la realización de este estudio, en especial a la Dra. Yubisay Acevedo quien nos presentó con este tema tan interesante y relevante para nuestros pacientes.

A los pacientes que participaron en este estudio.

A nuestras familias por su apoyo.

REFERENCIAS

1. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. 1997. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*, 124:723–8.
2. Fechtner, R, Budenz, D, Godfrey D. 2008. Prevalence of ocular surface disease symptoms in glaucoma patients on IOP-lowering medications. Poster presented at: Annual meeting of the American Glaucoma Society; March 8, 2008; Washington DC.
3. Kuppens EV, de Jong CA, Stolwijk TR, et al. 1995. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 79:339–42.
4. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. 2002. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*, 86:418–23.
5. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. 2007. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*, 17:341–9.
6. Yee RW. 2007. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol*, 18:134–9.
7. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. 2004. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*, 23:490–6.
8. Baudouin C, Riancho LM, Warnet JM, et al. 2007. In vitro studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48:4123–8. Book SA. 1978. *Essentials of statistics*. New York: McGraw-Hill. p 117–22.
9. Lewis RA, Katz GJ, Weiss MJ, et al. 2007. Travoprost BAC-free Study Group. Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy. *J Glaucoma*, 16:98–103.

10. Yee RW, Norcom EG, Zhao XC. 2006. Comparison of the relative toxicity of travoprost 0.004% without benzalkonium chloride and latanoprost 0.005% in an immortalized human cornea epithelial cell culture system. *Adv Ther*, 23:511–9.
11. Epstein SP, Chen D, Asbell PA. The effect of travoprost Z, latanoprost and their individual components on the ocular surface (corneal and conjunctival epithelium). Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); May 7, 2008; Fort Lauderdale, FL.
12. McCarey B, Edelhauser H. 2007. In vivo corneal epithelial permeability following treatment with prostaglandin analogs with or without benzalkonium chloride. *J Ocul Pharmacol Ther*, 23:445–51.
13. Casiraghi J, Nahum P. Generalidades del Glaucoma. Libro Panamericano de Glaucoma 2008.
14. Walter G. Semiología sintomatológica y signológica en el Glaucoma, Libro Panamericano de Glaucoma 2008.
15. Parra j, Gerhard A. Criterios para inicio de tratamiento en Glaucoma, Libro Panamericano de Glaucoma 2008.
16. Mayer, D. Pruebas y principios diagnósticos en los trastornos de la superficie ocular. *Ojo Seco y Otros trastornos de la Superficie Ocular* 2009.
17. Shah-Desai, S. Enfermedades de la superficie ocular y tratamiento actuales, *Ojo Seco y otros Trastornos de la Superficie Ocular* 2009.
18. J. Smith, R, Montenegro. Cloruro de Benzalconio y sus efectos Adversos. *Enfermedades de la Superficie Ocular* 2007.
19. Mehta; H. Superficie Ocular, Unidad funcional. Generalidades de la Superficie Ocular 2012.

20. García M, Nuevos enfoques terapéuticos de los glaucomas, Libro Panamericano de Glaucoma 2008.
21. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10-14.
22. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22: 640-50.
23. Miyashiro M, Lo S, Stewart J, Stewart W, Efficacy, safety, and tolerability of travoprost 0.004% BAK-free versus prior treatment with latanoprost 0.005% in Japanese patients. *Clinical Ophthalmology* 2010;4 1355–1359.
24. Katz G, Springs C, Craven E, Montecchi-Palmer M. 2010. Ocular Surface Disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clinical Ophthalmology* 2010;4 1253–126.
25. Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(1):94–101.
26. Baudouin C, Riancho L, Warnet JM, Brignole F. In vitro studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: Travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost. *Invest Ophthalmol VisSci*. 2007;48(9):4123–4128.
27. Kahook MY, Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Adv Ther*. 2008; 25(8):743–751.
28. McCarey B, Edelhauser H. In vivo corneal epithelial permeability following treatment with prostaglandin analogs [correction of analogs with or without benzalkonium chloride. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007; 23(5):445–451.
29. Whitson J, Cavanagh H, Lakshman N, Petroll W. Assessment of corneal epithelial integrity after acute exposure to ocular hypotensive agents preserved with and without benzalkonium chloride. *Adv Ther*. 2006;23(5):663–671.

30. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(4): 725–735.
31. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003; 12(6): 486–490.
32. Horsley MB, Kahook MY. Effects of prostaglandin analog therapy on the ocular surface of glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.* 2009; 3: 291–295.
33. Hommer A, Mohammed RO, Burchert M, Kimmich F. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(8):1905–1913.

Anexos

Anexo 1. Formulario de Consentimiento Informado

Consentimiento Informado

Yo, _____ . Cédula de identidad

He sido invitado a participar en la investigación de una nueva formulación del fármaco Travoprost. Entiendo que me será indicado dicho tratamiento y he de realizar cuatro visitas de seguimiento. He sido informado (a) de los posibles efectos adversos.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____

Anexo 2. Formulario de Recolección de Datos

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: _____

HISTORIA N° _____

EDAD _____ GÉNERO M F

EVALUACIÓN INICIAL

PUNTUACIÓN OSDI	
BUT (Sg.)	
PUNTUACIÓN ESCALA VAN BIJSTERVELD	

SEGUNDA VALORACIÓN FECHA: _____

PUNTUACIÓN OSDI	
BUT (Sg.)	
PUNTUACIÓN ESCALA VAN BIJSTERVELD	

TERCERA VALORACIÓN FECHA: _____

PUNTUACIÓN OSDI	
BUT (Sg.)	
PUNTUACIÓN ESCALA VAN BIJSTERVELD	

CUARTA VALORACIÓN FECHA: _____

PUNTUACIÓN OSDI	
BUT (SEG.)	
PUNTUACIÓN ESCALA VAN BIJSTERVELD	

Anexo 3. Test de calidad de vida OSDI (Ocular surface disease index)

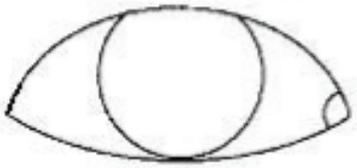
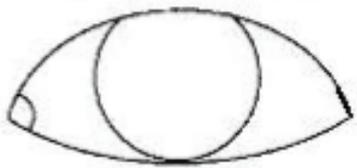
Ha experimentado en la última semana:	Todo el día	La mayor parte del día	La mitad del día	En algunos momentos del día	Nunca
Sensibilidad a la luz?					
Sensación de arenilla en sus ojos?					
Dolor o ardor?					
Visión borrosa?					
Mala visión?					

Se ha visto limitado en la última semana en las siguientes actividades por molestias en sus ojos?	Todo el día	La mayor parte del día	La mitad del día	En algunos momentos del día	Nunca	No realizo esta actividad (X)
Lectura						
Manejar de noche						
Uso de la computadora						
Mirara televisión						

Ha sentido sus ojos molestos durante la última semana en las siguientes situaciones?	Todo el día	La mayor parte del día	La mitad del día	En algunos momentos del día	Nunca	No estuve expuesto (X)
Clima ventoso						
Ambientes secos						
Habitaciones con aire acondicionado						

Evaluación de la Score1 OSDI: La evaluación se realiza mediante una escala del 0 al 100, proporcional a la discapacidad generada. El índice posee muy buena sensibilidad y especificidad para distinguir entre individuos normales y aquellos con Síndrome de Ojo Seco (S.O.S.). Además es un instrumento válido y confiable para la determinación de severidad de SOS y su impacto en la calidad visual ^[16].

Anexo 4. Escala de Van Bijsterveld

OD			OI		
Conjuntiva temporal	Córnea	Conjuntiva nasal	Conjuntiva nasal	Córnea	Conjuntiva temporal
A	B	C	C	B	A
					
A	B	C	C	B	A
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Puntuación total = A+B+C =			Puntuación total = C+B+A =		

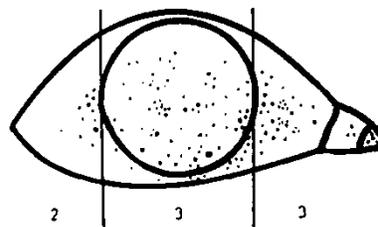
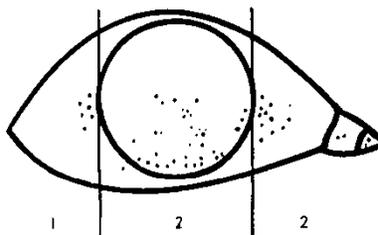
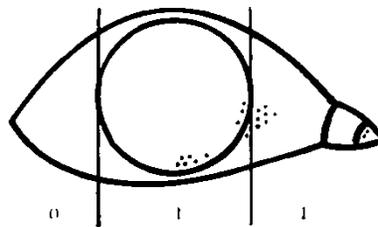


Tabla 1. Edad y sexo

GRUPO A		
Paciente	EDAD	SEXO
1	65	F
2	45	F
3	61	F
4	42	M
5	76	F
6	72	F
7	56	M
	59,57	

GRUPO B		
Paciente	EDAD	SEXO
1	45	F
2	67	M
3	56	M
4	62	M
5	51	F
6	48	F
	54,83	

Tabla 2. Evaluación del OSDI

Tabla Evaluación del OSDI grupo A				
Pacientes	1er día	1 semana	1 mes	2 meses
1	4,54	11,3	13,6	13,6
2	7,5	15	11	15
3	5,5	7,5	10	10
4	4,16	10	10	10
5	7,5	7,5	10	10
6	9,09	11,3	13,6	13,6
7	8,3	8,3	11,1	11,1
PROMEDIO	6,66	10,13	11,33	12

Tabla Evaluación del OSDI grupo B				
Pacientes	1er día	1 semana	1 mes	2 meses
1	14,58	16,66	20,83	20,83
2	6,25	8,33	10,41	14,58
3	4,54	11,36	15,9	16,66
4	2,27	4,54	11,36	11,36
5	9,09	15,9	18,18	20,83
6	15,9	25	25	27,27
PROMEDIO	8,8	13,63	16,95	18,59

$p > 0,05$ por tanto, no existe diferencias estadísticamente significativa entre los diferentes grupos. Se utilizó la prueba Z modificada para grupos pareados

Tabla 3. Evaluación del BUT

Tabla Evaluación del BUT grupo A (seg.)								
Pacientes	1er día		1era semana		1er mes		2do mes	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1	13	14	13	13	12	13	13	13
2	13	12	11	12	11	12	11	12
3	12	13	12	13	12	12	12	12
4	14	14	13	14	13	14	13	14
5	11	12	12	12	11	12	11	12
6	12	12	12	12	11	12	11	12
7	13	13	13	12	13	13	13	13
Promedio	12,57	12,86	12,29	12,57	11,86	12,57	12,00	12,57
Promedio ODI	12,71		12,43		12,21		12,29	

Tabla Evaluación del BUT grupo B (seg.)								
Pacientes	1er día		1era semana		1er mes		2do mes	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1	14	14	10	9	9	9	8	8
2	14	14	11	10	10	10	7	8
3	12	14	11	11	10	9	8	8
4	15	15	16	15	14	14	11	11
5	12	10	10	10	10	10	9	8
6	10	9	9	9	9	9	8	8
Promedio	12,83	12,67	11,17	10,67	10,33	10,17	8,50	8,50
Promedio ODI	12,75		10,92		10,25		8,50	

$p > 0,05$ por tanto, no existe diferencias estadísticamente significativa entre los diferentes grupos. Se utilizó la prueba Z modificada para grupos pareados

Tabla 4. Evaluación tinción verde lisamina.

Tabla Evaluación del verde lisamina grupo A								
Pacientes	1er día		1era semana		1er mes		2do mes	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1	1	1	1	1	1	1	2	1
2	0	1	0	1	1	1	1	1
3	0	0	1	0	0	1	0	1
4	1	1	1	2	1	2	1	2
5	1	0	1	0	1	1	1	1
6	0	1	0	1	1	1	0	1
7	1	0	1	0	1	0	1	0
Promedio	0,57	0,57	0,71	0,71	0,86	1,00	0,86	1
Promedio ODI	0,57		0,71		0,93		0,93	

Tabla Evaluación del verde lisamina grupo B								
Pacientes	1er día		1era semana		1er mes		2do mes	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1	1	1	2	1	2	2	3	3
2	1	0	2	1	2	2	2	2
3	0	0	1	1	2	2	3	2
4	0	0	2	2	3	2	3	2
5	1	1	2	2	3	2	3	3
6	1	0	2	3	2	3	2	3
Promedio	0,67	0,33	1,83	1,67	2,33	2,17	2,67	2,50
Promedio ODI	0,50		1,75		2,25		2,58	

$p > 0,05$ por tanto, no existe diferencias estadísticamente significativa entre los diferentes grupos. Se utilizó la prueba Z modificada para grupos pareados