



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**COMPARACIÓN DE CONTROL DE LA FLUCTUACIÓN DIURNA
Y PICO MÁXIMO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR ENTRE
COMBINACIÓN BRIMONIDINA-TIMOLOL Y MONOTERAPIA
CON BRIMONIDINA O TIMOLOL EN PACIENTES ADULTOS
CON DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA O HIPERTENSIÓN
OCULAR TRATADOS EL HOSPITAL SERGIO E. BERNALES**

2018

PRESENTADO POR
RAQUEL SUSANA CASTRO TAMAYO

ASESOR
JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA**

LIMA – PERÚ

2017



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**COMPARACIÓN DE CONTROL DE LA FLUCTUACIÓN DIURNA Y PICO MÁXIMO
DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR ENTRE COMBINACIÓN BRIMONIDINA-
TIMOLOL Y MONOTERAPIA CON BRIMONIDINA O TIMOLOL EN PACIENTES
ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA O HIPERTENSIÓN OCULAR
TRATADOS EL HOSPITAL SERGIO E. BERNALES 2018**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
RAQUEL SUSANA CASTRO TAMAYO**

**ASESOR
JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

LIMA, PERÚ

2017

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	6
1.3 Objetivos	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	7
1.4 Justificación	7
1.4.1. Importancia	7
1.4.2. Viabilidad	7
1.5 Limitaciones	8
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	9
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Definición de términos básicos	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	19
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	21
4.1 Diseño metodológico	21
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Procedimientos de recolección de datos	22
4.4 Procesamiento y análisis de datos	23
4.5 Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
FUENTES DE INFORMACIÓN	26
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El glaucoma es la enfermedad oftalmológica que encabeza las causas de ceguera irreversible a nivel mundial. En un meta-análisis publicado en 2014 en base a estudios poblacionales que incluyó a más de 250 000 individuos de entre 40 y 80 años, se encontró que la prevalencia de glaucoma fue de 3,54% en la población general, estimándose que la cantidad de personas a nivel mundial afectadas por esta enfermedad sería de 64.3 millones el 2013, de 76 millones el 2020 y de 111,8 millones el 2040, lo cual la convierte en un verdadero problema de salud pública.¹

Entre los factores de riesgo conocidos para el glaucoma primario de ángulo abierto se encuentran la edad, la hipertensión ocular, el origen étnico africano, la historia familiar de glaucoma y la miopía alta, mientras que para el glaucoma primario de ángulo cerrado son la edad, la hipermetropía y el origen étnico asiático. Es evidente que entre todos estos, el único factor de riesgo modificable es la hipertensión ocular, por lo cual todos los tratamientos existentes actualmente para el glaucoma, tanto médicos, de laserterapia y quirúrgicos tiene como objetivo disminuir la presión intraocular.²

Abundantes estudios tipo ensayo clínico prospectivos y randomizados de tratamiento de glaucoma ya demostraron la efectividad de la reducción de la presión intraocular para evitar o enlentecer la conversión a glaucoma de los pacientes considerados sospechosos de glaucoma,³ así como la progresión de la enfermedad (neuropatía óptica glaucomatosa o daño campimétrico) en pacientes ya diagnosticados.⁴⁻⁷

Estos estudios abarcaron muchas de las posibles variables confusoras, incluyendo pacientes en los diversos estadios de la enfermedad (glaucoma temprano a avanzado), se comparó tratamientos médicos y quirúrgicos e incluso se comparó

el resultado de tratamiento Vs. observación.⁸ Todos concluyeron que el valor de presión intraocular y su reducción desde un estado basal se asocian fuertemente a la disminución de la progresión de glaucoma en la gran mayoría de pacientes.

Sin embargo, algunos pacientes con glaucoma experimentan progresión de la enfermedad pese a tener niveles de presión intraocular aparentemente controlados. Esta observación sugiere que podrían existir diferentes susceptibilidades a los niveles de presión intraocular o que existen otras variables relacionadas a la misma que podrían asociarse a la progresión.⁹

La presión intraocular no es estable en una misma persona cada día ni tampoco en diferentes horas del día, tiene una variación o fluctuación normal en personas sanas, siguiendo un ciclo circadiano. Los picos y valles regulares de la presión intraocular son normales, sin embargo se cree que cuando este estado es alterado por elevaciones irregulares o por mecanismos de compensación defectuosos, esta fluctuación aumentada podría producir daño a nivel de las células ganglionares retinales.⁸

En un intento de demostrar esta hipótesis, esta fluctuación se midió en los estudios como “pico”, “rango” y como desviación estándar de una media, siendo la última entre todas estas la forma de medición más adecuada ya que es menos afectada por valores extremos y toma en cuenta la cantidad de mediciones.

Asimismo se intentó diferenciar entre una fluctuación a corto plazo (diurna) y a largo plazo (intervisita o de control a control). La evidencia es contradictoria, algunos de los estudios tuvieron éxito en demostrar una relación entre ambas formas de fluctuación de la presión intraocular con la progresión del glaucoma⁸⁻¹¹ mientras que otros no.¹⁴⁻¹⁶

Esta disparidad de los resultados en los diferentes ensayos clínicos podría reflejar diferencias entre los diseños de los estudios, la definición de las variables, las

técnicas de medición, características de los pacientes o los formatos de seguimiento. En 2007 Caprioli realiza un análisis de la evidencia publicada hasta el momento sobre el tema, según su análisis la fluctuación aumentada sería perjudicial en aquellos pacientes con menores valores de presión intraocular (presumiblemente aquellas con glaucoma más avanzado) lo que se observa en los estudios AGIS (14-15 mmHg) y otros. Mientras que el nivel de presión intraocular sería el factor de riesgo predominante en aquellos pacientes que manejan valores más altos, como en los estudios EMGT (16 mmHg) y OHTS (19mmHg). El mismo autor propone que las próximas guías de tratamiento deben orientar el manejo del glaucoma hacia una “modulación de la presión intraocular” más que a una reducción de los niveles de la misma, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad progresiva a pesar de manejar valores bajos.⁸

En la búsqueda de este control de la fluctuación se realizaron ensayos clínicos de comparación entre tratamientos médicos para conocer qué medicamentos tendrían mejor resultado. Entre aquellos que son conocidos como de primera línea de tratamiento: análogos de prostaglandinas (AP) y timolol, se encontró que ambos son efectivos especialmente en combinación.^{17,18}

Otro fármaco investigado es la brimonidina, medicamento conocido por sus potenciales efectos neuroprotectores sobre las células retinales que podrían prevenir un mayor daño glaucomatoso de las células. Sobre este punto la literatura no es concluyente ya que si bien se observó que la brimonidina disminuye el riesgo de progresión de glaucoma mejor que otros medicamentos, a pesar de una menor disminución de la presión intraocular, y de los hallazgos neuroprotectores en modelos animales, esto no se demostró en humanos.^{19,20}

En búsqueda de una explicación de la observación de su superioridad en cuanto a prevención de la progresión de glaucoma se investigó también su efecto sobre la fluctuación de la presión intraocular, en un ensayo clínico se comparó su combinación con timolol Vs. monoterapia de brimonidina, encontrando que la

combinación es superior que la monoterapia en el control de la fluctuación de la presión intraocular.²¹ Asimismo se comparó con latanoprost siendo este último superior en el control de la fluctuación de la PIO.²²

La importancia del estudio del efecto de los medicamentos sobre la fluctuación de la PIO radica en la potencial utilidad clínica al escoger el mejor medicamento que será adicionado a los análogos prostaglandinas en el tratamiento del glaucoma cuando un solo medicamento no consigue alcanzar la PIO objetivo en un determinado paciente, lo cual ocurre frecuentemente. Es por esto que en el presente estudio nos proponemos comparar dos de los medicamentos disponibles más usados en nuestro medio como adición a un análogo de prostaglandina en el tratamiento del glaucoma como son el timolol y la brimonidina, no sólo en cuanto a sus efectos sobre la reducción de los niveles de presión intraocular sino sobre la fluctuación de la misma.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el efecto sobre la fluctuación de la Presión intraocular diurna y el pico máximo de presión intraocular de la combinación timolol+brimonidina comparado con la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales 2018?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar el efecto sobre la fluctuación de la Presión intraocular (PIO) diurna y el pico máximo de presión intraocular de la combinación timolol+brimonidina comparado con la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales

2018.

1.3.2 Objetivos específicos

- Calcular la PIO en diferentes horas del día para cada sujeto de estudio en cada visita: basal, semana 2, semana 6, mes 3, mes 6, mes 9 y mes.
- Calcular la Fluctuación de la PIO a corto plazo (diario).
- Calcular la Fluctuación de la PIO a largo plazo (intervisita).
- Determinar el pico máximo de presión intraocular basal en cada grupo de tratamiento mediante el test de sobrecarga hídrica y analizar su evolución durante el seguimiento: semana 2, semana 6, mes 3, mes 6, mes 9 y mes 12.
- Comparar el efecto sobre la fluctuación de la PIO a corto plazo (diario) de la combinación brimonidina+timolol versus la monoterapia de brimonidina o timolol.
- Comparar el efecto sobre la fluctuación de la PIO a largo plazo (intervisita) de la combinación brimonidina+timolol versus la monoterapia de brimonidina o timolol.
- Comparar el efecto sobre el pico máximo de presión intraocular de la combinación brimonidina+timolol versus la monoterapia de brimonidina o timolol.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Esta investigación incrementará el conocimiento en el área de estudio de la medicación ocular de primera línea en glaucoma.

1.4.2 Viabilidad

Este trabajo se realizará con recursos económicos propios y donaciones de medicación ocular brimonidina o timolol de laboratorios médicos.

Se contratará personal de apoyo para el análisis, procesamiento e informe de los datos: estadístico, digitador.

Se cuenta con todos los recursos de material físico y técnico que se requiere:
tonómetro aplanático de Goldman, etc.

1.5 Limitaciones

La población que se atiende en el servicio de oftalmología del hospital Sergio E. Bernal es por lo general adultos mayores que acuden solos a la consulta, lo que aumenta la probabilidad de mala adherencia al tratamiento.

Al ser este un estudio con personas se requiere consentimiento informado, lo que podría disminuir la cantidad de participantes. Asimismo requiere de mayor presupuesto económico por tener un diseño experimental.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Existen estudios que apoyan el papel de la fluctuación de la PIO como factor de riesgo independiente para la progresión de glaucoma, los cuales serán resumidos a continuación.

Nakagami *et al.*, reportaron en 2006 los factores asociados y tasas de progresión del defecto campimétrico en pacientes con Glaucoma de tensión normal que fueron seguidos durante más de dos años. Encontraron que la tasa de progresión era mayor en aquellos pacientes con daño severo del campo visual al inicio del seguimiento, asimismo el nivel de PIO y su fluctuación a largo plazo durante el seguimiento se asociaron con mayor riesgo de progresión sin importar el grado de daño del campo visual.¹⁰

Nouri-Mahdavi *et al.*, reportaron en 2004 resultados sobre fluctuación a largo plazo de la PIO en pacientes del estudio AGIS. Se examinaron 509 ojos de 401 pacientes durante tres o más años para determinar progresión del campo visual. Se encontró progresión en 30% pacientes. La mayor edad al inicio del estudio, mayor cantidad de procedimientos y mayor fluctuación de la PIO se asociaron con mayor probabilidad de progresión en el campo visual. El incremento de la fluctuación de la PIO en 1 mmHg incrementó el riesgo de progresión en 30%. En este estudio se usó un punto de corte de 3mmHg (basado en la desviación estándar de las medidas de la PIO) para definir alta y baja fluctuación de la PIO.¹¹

Lee *et al.*, reportaron en 2007 la evaluación de 302 ojos de 151 pacientes mayores de 18 años con GPAA, glaucoma de tensión normal, hipertensión ocular o sospecha de glaucoma luego de un seguimiento durante un mínimo de dos años en USA. Se encontró que controlando la edad, PIO media, estadio de campo

visual y otros, por cada 1 mmHg de incremento de la SD de la PIO aumentó en 4.2 veces el riesgo de progresión de glaucoma. Los autores concluyen que se puede considerar que la SD de la PIO es una mejor medida de variación que el rango ya que muestra mejor las pequeñas variaciones en el tiempo.¹²

Por último Hong *et al.*, reportaron en 2007 la asociación entre la mayor fluctuación a largo plazo de la PIO (> 2mmHg) y progresión en defectos campimétricos en pacientes con glaucoma sometidos a un procedimiento quirúrgico doble: cirugía catarata con implante de lente intraocular + trabeculectomía pese a mantener PIOs bajas (<18mmHg) durante los controles posteriores. Se encontró que en aquellos pacientes que mantuvieron una fluctuación baja a largo plazo (<2mmHg) durante los controles el riesgo de progresión de glaucoma se redujo en 68% en aquellos con GPAA y 65% en aquellos con glaucoma crónico de ángulo cerrado.¹³

También existen estudios que no lograron establecer una asociación entre la fluctuación de la PIO y la progresión de glaucoma, los cuales serán resumidos a continuación.

Bengtsson *et al.*, reportaron en 2007 un análisis del rol de la fluctuación de la PIO como factor de riesgo independiente para progresión de glaucoma en los 255 pacientes con glaucoma temprano que fueron incluidos en el estudio Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) previamente publicado en 2002.¹⁴

Se incluyó 255 pacientes adultos entre 50 y 80 años con glaucoma de reciente diagnóstico no tratado, incluyendo GPAA, glaucoma con tensión normal y glaucoma pseudoexfoliativo con daño glaucomatoso del campo visual no avanzado (desviación media mejor que -16 decibelios), agudeza visual mejor que 20/40 y PIO media menor de 31 mmHg o cualquiera menor de 35 mmHg. Se formaron dos grupos uno de observación y otro de tratamiento (trabeculoplastía laser en 360°) y se realizó un seguimiento durante un promedio de 8 años. La progresión de glaucoma se determinó según empeoramiento de campo visual o de

la apariencia del disco. Se encontró que el 68% de pacientes progresó (59% del grupo tratado y 76% del grupo no tratado) La PIO media resulto ser un factor de riesgo significativo para progresión con un HR 1.1, mientras que la fluctuación de la PIO no se relacionó con progresión HR 1.00.¹⁴

En este estudio se discuten las posibles causas de las diferencias en los resultados entre el estudio EMGT y el AGIS. Mencionan que en EMGT al incluirse pacientes con menores valores de PIO que en el AGIS y tratamientos menos agresivos la fluctuación de la PIO fue menor (relativa estabilidad de la PIO) con valor de 2mmHg en los que progresaron y 1.8 mmHg en los que no progresaron, con solo un 10% con fluctuación intervisita mayor de 3mmHg y un máximo de 5 mmHg.¹⁴ Mientras que en el AGIS se incluyó pacientes con glaucoma avanzado, con mayores valores de PIO, ninguno <18, 95% >20mmHg, 74% con PIO mayor a 23 mmHg o igual. Todos fueron tratados agresivamente, las PIOs en el seguimiento posterior fue de 15.4 en los pacientes que progresaron y 14.5 mmHg en los que no progresaron. La fluctuación fue de 4.00 y 3.4 mmHg respectivamente. Al incluir valores de PIO post tratamiento (con una, dos o tres cirugías) por falla (progresión campimétrica) se incluyen valores más bajos de PIO y por lo tanto mayor fluctuación, lo que podría explicar los hallazgos.¹⁴

Miglior *et al.*, realizaron en 2007 un análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de GPAA en pacientes hipertensos oculares incluidos en el estudio European Glaucoma Prevention Study (EGPS) previamente reportado en el año 2000. En este estudio se incluyeron 1077 pacientes con PIOs entre 22 y 29 mmHg sin daño del campo visual o el nervio óptico y se dividieron en dos grupos de observación y de tratamiento con dorzolamida en gotas. Se realizó un seguimiento durante cinco años en búsqueda de aparición de daño glaucomatoso clínico o campimétrico. Se encontró que el grado de reducción de la PIO y PIO media, hemorragias del disco y uso de diuréticos sistémicos se asociaron con mayor riesgo de desarrollo de glaucoma. La fluctuación intervisita (a largo plazo) no fue un factor de riesgo para el desarrollo de GPAA.¹⁵

Medeiros *et al.*, reportaron en 2008 los hallazgos sobre la relación de la fluctuación a largo plazo de la PIO y la conversión de hipertensión ocular a glaucoma en 252 ojos de 126 pacientes del estudio Diagnostic Innovations in Glaucoma Study. No se encontró relación entre ambos factores.¹⁶

Por último Caprioli *et al.*, realizaron en 2008 un análisis de 301 pacientes del estudio AGIS, excluyendo aquellos ojos con más de una intervención quirúrgica, con el objetivo de determinar si había relación entre la fluctuación de la PIO según estratos de PIO media (baja, media y alta) y la progresión campimétrica del glaucoma. Encontraron que la mayor fluctuación de la PIO a largo plazo se relacionó con aumento del riesgo de progresión de glaucoma en los pacientes con baja PIO media (10.8 mmHg), mas no en aquellos con PIO media elevadas (20.6 mmHg). En los pacientes con baja PIO media y baja fluctuación se reportó una disminución del riesgo de progresión del campo visual del 70% en comparación a aquellos con baja PIO media y alta fluctuación.¹⁹

En cuanto a los medicamentos y su efecto sobre la fluctuación de la PIO que se investigaron tenemos que en 2006 Konstas *et al.*, reportaron un ensayo clínico comparativo entre la combinación latanoprost-timolol y el timolo como monoterapia, encontrando que la combinación redujo mejor la PIO media y su fluctuación en comparación con timolol como monoterapia (16.4±1.8 mm Hg y 19.3±2.2 mm Hg respectivamente).¹⁸

Por otro lado en 2008 Simmons *et al.*, reportaron los resultados de un ensayo clínico comparativo de dos análogos de prostaglandinas: brimatoprost y latanoprost durante un ensayo clínico de seis meses, encontrando que el latanoprost fue superior en el control de la fluctuación de la PIO.¹⁷

Por último en 2011 Spaeth *et al.*, publicaron un análisis post hoc del efecto sobre la fluctuación de la PIO a corto y largo plazo de un ensayo clínico comparativo de

la combinación brimonidina-timolol Vs. la monoterapia de timolol o brimonidina. Se examinaron más de 1000 pacientes encontrando que la combinación de brimonidina-timolol fue superior en la reducción de la PIO y control de la fluctuación que la monoterapia de ambos medicamentos.

2.2 Bases teóricas

Glaucoma

Este término engloba a un grupo de enfermedades que asocian una neuropatía óptica típica y pérdida visual. La presión intraocular aumentada es uno de los principales factores de riesgo pero su presencia o ausencia no define la enfermedad. La neuropatía óptica característica consiste en excavación de los tejidos nerviosos y conectivos de la papila óptica, lo que lleva a defectos del campo visual.²⁰

Glaucoma preperimétrico. Este término define a aquellos pacientes con alteraciones típicas de glaucoma en el nervio óptico que mantienen todavía campos visuales normales. Esta definición depende de la sensibilidad de la prueba de función visual utilizada.²⁰

Clasificación del glaucoma

Los glaucomas pueden ser clasificados según sus características genéticas, moleculares bioquímicas, anatómicas, gonioscópicas entre otras, cada una con una utilidad diferente. Clásicamente se ha diferenciado a los glaucomas primarios y secundarios. Por definición los primeros no se asocian a ninguna enfermedad ocular o sistémica que cause resistencia al drenaje del humor acuoso o cierre angular, suelen ser bilaterales. Los secundarios se asocian a trastornos oculares o sistémicos que dificultan el drenaje del humor acuoso, estos suelen tener afectación asimétrica o unilateral.²⁰

Glaucomas de ángulo abierto

Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)

Es una neuropatía óptica crónica, progresiva que se da en población adulta que se caracteriza por una atrofia del nervio óptico adquirida con pérdida de fibras retinales de células ganglionares y un ángulo de la cámara anterior abierto evaluado por gonioscopia. Se presenta acompañado de por lo menos una de las siguientes: hipertensión ocular o daño glaucomatoso en el campo visual.²¹

Glaucoma normotensivo

Se incluye dentro del espectro del GPAA, se denomina de esta manera cuando la presión intraocular se encuentra dentro de valores normales.²⁰

Glaucoma de ángulo abierto juvenil

Se denominan así a los GPAA diagnosticados en pacientes jóvenes, generalmente entre 10 y 30 años de edad.²⁰

Sospecha de glaucoma primario de ángulo abierto

Son aquellos pacientes con un ángulo de la cámara anterior abierto evaluado por gonioscopia que presentan además sólo una de las siguientes: presión intraocular elevada consistentemente, nervio óptico sospechoso de daño glaucomatoso o campo visual alterado.²¹

Glaucomas de ángulo abierto secundarios

Incluyen aquellos en los que hay un aumento de la resistencia al flujo del humor acuoso a través de la malla trabecular asociado a otras enfermedades, por ejemplo: glaucoma pigmentario, facolítico, pseudoexfoliativo, por recesión angular. También puede deberse a un aumento de la resistencia al flujo postrabecular secundario a un aumento de la presión venosa episcleral, por ejemplo en fístula carótidocavernosa.²⁰

Epidemiología del glaucoma primario de ángulo abierto

Representa un importante problema de salud pública, como se mencionó previamente el glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial. Afecta al 3,54% de personas entre 40 y 80 años, en el 2013 a nivel mundial se estimaron 64.3 millones de afectados, se esta cantidad será de 76 millones el 2020 y de 111,8 millones el 2040.¹ Se describe un incremento de la prevalencia en las personas ancianas, por encima de la octava década de la vida sería tres a ocho veces más frecuente. También se ha demostrado mayor prevalencia en la población negra, tres a cuatro veces mayor, con un riesgo de ceguera por glaucoma del cuádruple que en la población blanca.²⁰

Factores de riesgo del glaucoma primario de ángulo abierto

Son la presión intraocular elevada, la edad avanzada, un menor espesor corneal, presencia de antecedentes familiares, la raza negra, miopía alta. Sobre el grosor corneal se ha postulado que la delgadez de la misma sería un marcador de la susceptibilidad biomecánica de la lámina cribosa y de la esclerótica peripapilar.^{20,21}

Glaucomas de ángulo cerrado

Sospechoso de cierre angular primario o “ángulo ocluíble”

Son aquellos pacientes que presentan en la evaluación gonioscópica del ángulo camerular un contacto iridotrabecular \geq de 180°, sin presencia de sinequias anteriores periféricas iridocorneales. Además de ello la presión intraocular es normal y el nervio óptico se encuentra sano.

Cierre angular primario

Son aquellos pacientes que presentan contacto iridotrabecular \geq de 180° en su evaluación gonioscópica y además algún signo de cierre angular como son elevación de la presión intraocular o presencia de sinequias anteriores periféricas

iridocorneales.²²

Glaucoma primario de ángulo cerrado

Son aquellos pacientes con ángulo de la cámara anterior estrecho, presentan contacto iridotrabecular \geq de 180° con presencia de presión intraocular elevada o sinequias anteriores periféricas en el ángulo iridocorneal y que ya han desarrollado neuropatía óptica glaucomatosa.²²

Crisis de ángulo cerrado

Son aquellas situaciones de urgencia oftalmológica en el cual ocurre un cierre angular son elevación sintomática de la presión intraocular generalmente mayor a 30mmHg. Puede presentarse con síntomas de dolor ocular, cefalea, náusea y/o vómitos además de congestión vascular conjuntival o epiescleral y visión borrosa o visión de halos de colores alrededor de luces por edema corneal.²²

Configuración de iris plateau/Síndrome de iris plateau

La configuración de iris plateau es una variante anatómica de la raíz del iris que produce estrechamiento del ángulo. Son tratados con procedimientos láser tipo iridotomía periférica o iridoplastia periférica. En la mayoría de casos, postratamiento y bajo dilatación pupilar no hay riesgo significativo de elevación de la presión intraocular. Cuando persisten con elevación de la presión intraocular se denominan síndrome de iris plateau.²²

Epidemiología del glaucoma primario de ángulo cerrado

La prevalencia varía en los diferentes grupos raciales y étnicos. En la población blanca de EEUU y Europa se estima en 0,1%, mientras que en poblaciones asiáticas llega a ser 20 a 40 veces mayor. También se ha descrito que es más frecuente en mujeres, en hipermetropes y en pacientes ancianos, ya que la profundidad y el volumen de la cámara anterior disminuyen con la edad.²⁰

Fisiología del humor acuoso

El humor acuoso se produce por el epitelio no pigmentado de los procesos ciliares del cuerpo ciliar y se libera hacia la cámara posterior, circula a través de la pupila hacia la cámara anterior y sale del ojo atravesando la malla trabecular y el canal de Schlemm para drenar hacia el sistema venoso mediante un plexo de canales colectores. Existen otras vías de drenaje como la vía uveoescleral a través del espacio supracoroideo y de la esclerótica.²⁰

Presión intraocular (PIO)

La medida de la presión intraocular (PIO) se resume en la ecuación de Goldmann: $P_o = (F/C) + P_v$, donde P_o es la medida de la PIO en milímetros de mercurio, F es la tasa de formación de humor acuoso en microlitros por minuto, C es la facilidad de salida en microlitros por minuto por milímetro de mercurio y P_v es la presión venosa episcleral en milímetros de mercurio, la cual generalmente tiene un valor constante de 8-10 mmHg. Los valores normales se consideran entre 12 a 21mmHg, con una media de 16 mmHg. Sin embargo poblacionalmente sigue una distribución no gaussiana con una desviación hacia las presiones más altas, especialmente en personas mayores de 40 años.²⁰

Muchos factores influyen su variación como son la hora del día en que se mida, la frecuencia cardíaca y espiratoria, el ejercicio físico, la ingestión de líquidos y el uso de fármacos sistémicos y tópicos. Presenta asimismo una variación circadiana, en los individuos normales, varía de dos a seis mmHg a lo largo del día, fluctuaciones diurnas superiores a 10 mmHg serían indicativas de glaucoma.²⁰

Test de sobrecarga hídrica

Este test fue concebido originalmente como un test diagnóstico de glaucoma, este uso ha sido abandonado por su baja sensibilidad, especificidad y valor diagnóstico.

Sin embargo, recientemente se ha renovado su uso con un nuevo enfoque como test estresante, como un marcador de la reserva de salida del humor acuoso y para detectar inestabilidad y calcular el pico máximo de la presión intraocular. Esta última medida podría ser un indicador del riesgo de progresión y la eficacia de drogas hipotensoras.²³

2.3 Definición de términos básicos

Presión intraocular

Valor de la presión dentro del globo ocular medido usualmente por tonometría de aplanación (de Goldmann). Se consideran valores normales de 12 a 21mmHg.²²

Hipertensión ocular

Condición clínica de un paciente que presenta consistentemente en sus evaluaciones una presión intraocular (PIO) >21 mmHg.²⁰

Fluctuación de la Presión intraocular

La presión intraocular tiene variaciones circadianas de entre dos a seis mmHg que se conocen como fluctuaciones. Esta variación puede medirse a corto plazo (en horas - diurna) o de un control a otro (semanas o meses). Un paciente con una fluctuación diurna mayor a 10mmHg es sospechoso de glaucoma.²²

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

La monoterapia con brimonidina es superior en el control de la fluctuación de la PIO diurna y el pico máximo de PIO en comparación a la monoterapia con brimonidina y combinación brimonidina-timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular.

3.2 Variables y su operacionalización

VARIABLES	DEFINICION	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIAS	ESCALA DE CATEGORIAS	MEDIO DE VERIFICACION
PRESIÓN INTRAOCULAR MEDIA DIURNA	Media de la Presión del globo ocular diurna en cada visita	Cuantitativa	Valor de la media de tonometría de aplanación en un día	Ordinal	Baja Alta	<18 mmHg >18 mmHg	Hoja de datos en historia clínica
PRESIÓN INTRAOCULAR MEDIA INTERVISITA	Media de la Presión del globo ocular en cada visita	Cuantitativa	Valor de la media de tonometría de aplanación intervisita	Ordinal	Baja Alta	<18 mmHg >18 mmHg	Hoja de datos en historia clínica
FLUCTUACIÓN DE LA PIO A CORTO PLAZO	Variación diurna de la PIO	Cuantitativa	Desviación estándar de la presión intraocular media diurna	Ordinal	Baja Alta	<2 mmHg >2 mmHg	Hoja de datos en historia clínica
FLUCTUACIÓN DE LA PIO A LARGO PLAZO	Variación intervisita de la PIO	Cuantitativa	Desviación estándar de la presión intraocular media intervisita	Ordinal	Baja Alta	<2 mmHg >2 mmHg	Hoja de datos en historia clínica
PICO MÁXIMO DE PIO	Valor máximo de la PIO post test estresante	Cuantitativa	Valor máximo de la PIO post realización de test estresante	Ordinal	Baja Alta	<18 mmHg >18 mmHg	Hoja de datos en historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El presente estudio tiene un diseño cuantitativo, experimental aleatorizado tipo ensayo clínico con doble enmascaramiento.

4.2 Diseño muestral

Población universo:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular que requirieron tratamiento en uno o ambos ojos.

Población de estudio:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular que requirieron tratamiento en uno o ambos ojos y que se atendieron en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el 2017.

Tamaño de muestra:

Se incluirá al 100% de la población de estudio.

Muestreo o selección de la muestra:

Una vez seleccionados los sujetos de estudio serán aleatorizados en uno de los tres grupos de tratamiento.

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión:**

PIO media (presión intraocular) basal después de lavado de otros medicamentos (en caso de haber estado en tratamiento médico para glaucoma o hipertensión ocular previamente) entre 16 y 34 mmHg en cada ojo.

Agudeza visual mejor corregida de 20/100 o mejor.

- Criterios de Exclusión:

Enfermedad ocular activa.

Daño en campo visual progresivo en el año previo.

Enfermedad cardiovascular severa o anomalías severas de la presión arterial o el pulso.

Contraindicaciones o sensibilidad a algún componente de los tratamientos administrados.

Uso de otras medicaciones oculares o tratamientos durante el estudio que podrían interferir con el valor de la PIO.

Cirugía ocular en los tres meses previos.

Gestación durante la duración del estudio.

Cualquier condición mental o psicológica que impida un adecuado otorgamiento del consentimiento informado.

4.3 Procedimientos de recolección de datos

Se reclutarán a los pacientes diagnosticados de glaucoma o hipertensión ocular que requerían medicación en uno o ambos ojos al inicio del estudio (Enero 2018) y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos.

En caso de estar usando medicación previa serán sometidos a un proceso de “washout” o lavado de los mismos (suspensión del uso para eliminar su efecto sobre la presión ocular): cuatro días para parasimpaticomiméticos e inhibidores de anhidrasa carbónica, dos semanas para simpaticomiméticos y alfa agonistas, cuatro semanas para betabloqueadores (solos o en combinación) y análogos de prostaglandinas.

Luego del periodo de washout los pacientes tendrán una toma de PIO basal (antes del inicio de la medicación de estudio) en un solo día. La tonometría se realizará

con tonómetro de Goldmann en cuatro tomas diurnas: 8am, 10am, 3pm y 5pm. Luego serán aleatoriamente asignados a uno de los tres grupos de tratamiento usando una alocaión de 1:1:1 a los grupos:

- 1) Brimonidina + Timolol: Tartrato de brimonidina 0,2% + maleato de timolol 0,5% en solución oftálmica de combinación fija administrado dos veces al día.
- 2) Brimonidina: Tartrato de brimonidina 0,2% en solución oftálmica dos veces/día
- 3) Timolol: Maleato de timolol 0,5% en solución oftálmica dos veces al día.

Al día siguiente de la evaluación de PIO basal serán citados para realizar un test de sobrecarga hídrica según protocolo: toma de PIO basal 8am, luego ingestión de un litro de agua sin gas en cinco a diez minutos y medición de presión intraocular a los 15, 30, 45 y 60 minutos. Esto con el fin de determinar el pico diurno. A cada sujeto se le otorga un número identificador randomizado, según este código el investigador es instruido para administrar el medicamento de estudio que corresponde con el paciente asignado.

Los pacientes inician la primera dosis de medicación al día siguiente de la de la realización del test de sobrecarga hídrica en uno o ambos ojos (según necesidad de tratamiento) en el horario de 7 a 9am (primera dosis) y 7pm a 9pm (segunda dosis). Se programarán visitas de seguimiento a la semana 2, 6 y meses 3, 6, 9 y 12. Las visitas de seguimiento serán para medición de la presión intraocular en el horario habitual 8am, 10 am, 3pm y 5pm en el primer día y para realizar test de sobrecarga hídrica el segundo día.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

En cada medición de presión intraocular se obtendrán dos valores, en caso de que difirieran en más de dos mmHg se realizará una tercera toma. El valor final para esa medición será el promedio de los valores. En caso del test de sobrecarga hídrica se tomará el valor más alto alcanzado.

Se obtendrán los siguientes datos de cada paciente: valor de PIO a las 8am,10am, 3pm y 5pm y un valor de presión intraocular pico (del test de sobrecarga hídrica) por cada control: basal, semana 2, semana 6, mes 3, mes 6, mes 9 y mes 12.

Se calcularán los datos obtenidos en el ojo con mayor fluctuación basal (Desviación estándar del promedio de presión intraocular basales)

- PIO media diaria: promedio de las mediciones a las 8am,10am, 3pm y 5pm por cada visita.
- Fluctuación a corto plazo: como la desviación estándar del promedio de medidas de PIO en cada visita (PIO media diaria)
- PIO media intervisita: promedio de las mediciones a una hora específica en cada visita: basal, semana 2, semana 6, mes 3, mes 6, mes 9 y mes 12.
- Fluctuación a largo plazo: Desviación estándar del promedio de las mediciones a una hora específica en cada visita (PIO media intervisita)
- PIO pico en cada visita
- Porcentaje de paciente en cada grupo de estudio que fluctuación a corto plazo o largo plazo $\leq 2\text{mmHg}$.
- Porcentaje de pacientes que alcanzan una PIO media menor de 18mmHg en cada visita.

Se analizarán los datos mediante el software estadístico SPSS Statistics v.24.0 con un nivel de significación de 0.05. La proporción de pacientes con fluctuación a largo o corto plazo $\leq 2\text{mmHg}$ en cada grupo de estudio se comparará usando test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher. Se realizará comparaciones pareadas de los grupos brimonidina / timolol, brimodina + timolol / brimonidina y brimonidina + timolol / timolol.

4.5 Aspectos éticos

Se requerirá de consentimiento informado en todos los casos y se solicitará la aprobación del estudio por el Comité de Ética del hospital Nacional Sergio E. Bernales.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucomaburden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081-90.
2. Jonas JB¹, Aung T², Bourne RR³, Bron AM⁴, Ritch R⁵, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017 May 31. pii: S0140-6736(17)31469-1.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, *et al.*, 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* 2002;120:701–713.
4. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429–440.
5. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498–505.
6. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, *et al.*, Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268 –1279.
7. Leske MC, Heijl A, Hussein M, *et al.*, Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48 –56.
8. Caprioli J. Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma? *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1124–1125.
9. Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):336 –342.

10. Nakagami T, Yamazaki Y, Hayamizu F. Prognostic factors for progression of visual field damage in patients with normal tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50(1):38–43.
11. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman A, *et al.*, Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1627–1635.
12. Lee PP, Walt JW, Rosenblatt LC, Siegartel LR, Stern LS; Glaucoma Care Study Group. Association between intraocular pressure variation and glaucoma progression: data from a United States chart review. *Am J Ophthalmol* 2007;144(6):901–907.
13. Hong S, Seong GJ, Hong YJ. Long-term intraocular pressure fluctuation and progressive visual field deterioration in patients with glaucoma and low intraocular pressures after a triple procedure. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1010 –1013.
14. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114(2):205–209.
15. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I; European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Intercurrent factors associated with the development of open angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol* 2007;144(2):266 –275.
16. Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM, *et al.*, Long-term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115(6):934 –940.
17. Simmons ST, Bernstein P, Hollander DA. A Comparison of Long-term Intraocular Pressure Fluctuation in Patients Treated With Bimatoprost or Latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 2008 Sep;146(3):473-7.
18. Konstas AG, Lake S, Economou AI, Kaltsos K, Jenkins JN, Stewart WC. 24-Hour control with a latanoprost-timolol fixed combination vs timolol alone. *Arch Ophthalmol*. 2006 Nov;124(11):1553-7.

19. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation: a risk factor for visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2008;115(7):1123–1129.
20. Prum BE Jr, Rosenberg LF2, Gedde SJ3, Mansberger SL4, Stein JD5, Moroi SE *et al.*, Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern(®) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):P41-P111.
21. Prum BE Jr, Herndon LW Jr2, Moroi SE3, Mansberger SL4, Stein JD3, Lim MC. Primary Angle Closure Preferred Practice Pattern(®) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):1-40.

22. Asociación Americana de Oftalmología. Glaucoma 2015-2016. San Francisco: Curso de Ciencias Básicas y Clínicas;2016.
23. Susanna R Jr, Clement C Goldberg I, Hatanaka M. Applications of the water drinking test in glaucoma management. Clin Exp Ophthalmol. 2017 Aug;45(6):625-631.

ANEXOS

ANEXO 1. Matriz de consistencia

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	METODOLOGÍA
¿Cuál es el efecto sobre la presión intraocular diurna y el pico máximo de presión intraocular de la combinación timolol+brimonidina comparado con la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?	Analizar el efecto sobre la fluctuación de la Presión intraocular (PIO) diurna y el pico máximo de presión intraocular de la combinación timolol+brimonidina comparado con la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018.	La monoterapia con brimonidina es superior en el control de la fluctuación de la PIO diurna y el pico máximo de PIO en comparación a la monoterapia con brimonidina y combinación brimonidina+timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?	Análisis comparativo del efecto sobre la fluctuación de la Presión intraocular (PIO) diurna y el pico máximo de presión intraocular en cada grupo de tratamiento a través de tablas de frecuencias, diferencia de medias y tablas de contingencias, asumiendo un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.
PROBLEMAS ESPECÍFICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPÓTESIS GENERAL	METODOLOGÍA
¿Cuál es el efecto sobre la Fluctuación de la PIO a corto plazo (diario) de la combinación timolol+brimonidina comparado con la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?	Comparar el efecto sobre la fluctuación de la PIO a corto plazo (diario) de la combinación brimonidina+timolol versus la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?	La monoterapia con brimonidina es superior en el control de la fluctuación de la PIO diurna a largo plazo en comparación a la monoterapia con brimonidina y combinación brimonidina+timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?	Análisis comparativo del efecto sobre la fluctuación de la Presión intraocular (PIO) diurna a corto plazo en cada grupo de tratamiento a través de tablas de frecuencias, diferencia de medias y tablas de contingencias, asumiendo un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

<p>¿Cuál es el efecto sobre la Fluctuación de la PIO a largo plazo (intervisita) la combinación timolol+brimonidina comparado con la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?</p>	<p>Comparar el efecto sobre la fluctuación de la PIO a largo plazo (intervisita) de la combinación brimonidina+timolol versus la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?</p>	<p>La monoterapia con timolol es superior en el control de la fluctuación de la PIO diurna y el pico máximo de PIO en comparación a la monoterapia con brimonidina y combinación brimonidina+timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensi</p>	<p>Análisis comparativo del efecto sobre la fluctuación de la Presión intraocular (PIO) diurna a largo plazo en cada grupo de tratamiento a través de tablas de frecuencias, diferencia de medias y tablas de contingencias, asumiendo un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.</p>
<p>¿Cuál es el efecto sobre el pico máximo de presión intraocular de la combinación timolol+brimonidina comparado con la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?</p>	<p>Comparar el efecto sobre el pico máximo de PIO de la combinación brimonidina+timolol versus la monoterapia de brimonidina o timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?</p>	<p>La monoterapia con timolol es superior en el control del pico máximo de PIO en comparación a la monoterapia con brimonidina y combinación brimonidina+timolol en pacientes adultos con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular tratados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en 2018?</p>	<p>Análisis comparativo del efecto sobre el pico máximo de presión intraocular en cada grupo de tratamiento a través de tablas de frecuencias, diferencia de medias y tablas de contingencias, asumiendo un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.</p>

ANEXO 2. Consentimiento informado

HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES

Consentimiento Informado

Título del ensayo: COMPARACIÓN DE CONTROL DE LA FLUCTUACIÓN DIURNA Y PICO MÁXIMO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR ENTRE COMBINACIÓN BRIMONIDINA+TIMOLOL Y MONOTERAPIA CON BRIMONIDINA O TIMOLOL

Yo con DNI N° declaro que:

He hablado con la médico Raquel Castro Tamayo con CMP: 72279 quien me ha explicado el objetivo de la investigación y sus riesgos.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador