



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

**EFICACIA Y TOLERANCIA DEL CLORHIDRATO DE
DIPIVEFRINA EN EL GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO**

HOSPITAL OFTALMOLOGICO
DE NTRA. SRA. DE LA LU
★ FEB. 5 1989 ★
EZEQUIEL MONTES 655
JEFATURA DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA
P R E S E N T A :
MA. TERESA ICAZBALCETA OCAMPO
ASESOR: MIGUEL J. GARCIDUEÑAS

102

MEXICO, D. F.

1989

**TESIS CON
FALSA FECHA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Concepto de Glaucoma	1
Anatomía y Fisiología del Humor Acuoso	1
Patogenia del Glaucoma	4
Farmacodinamia	6
Introducción al Clorhidrato de Dipivefrina	10
Presentación del Trabajo	15
Objetivo	16
Sujetos y Método	16
Resultados	22
Comentarios	28
Conclusión	30
Bibliografía	31

CONCEPTO DE GLAUCOMA.-

El Glaucoma Simple es una entidad patológica compuesta por una serie de alteraciones oculares, resultado de una presión intraocular aumentada por encima de los valores estadísticos medios, que ha actuado de manera sostenida y durante un tiempo suficientemente largo. (1)

Cierto es que no se puede hablar de presiones normales y patológicas, la experiencia clínica que relaciona la presión intraocular con los defectos del campo visual, permite confirmar que tal presión tiene una alta probabilidad de ser nociva y consiguientemente patológica, pues se ha comprobado que pacientes con esa presión desarrollan defectos del campo visual. (1)

ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL HUMOR AGUOSO.

En los siguientes renglones se revisarán los conceptos básicos de la anatomía y fisiología ocular en lo que se refiere a la circulación de los líquidos endoculares.

El nivel de presión dentro del ojo es esencial para estabilizar la forma del ojo y asegurar la relación precisa de las superficies refractivas de los medios que transmiten la luz.

Los 3 medios transparentes en el ojo son: Humor Acuoso, Humor Vitreoso y Cristalino.

El H. Acuoso está en contacto, en la cámara posterior, con el cuerpo ciliar, zóvula, hialoideas, el cristalino y la cara posterior del iris. En la cámara anterior está en contacto con la cara anterior del iris, la cara posterior de la córnea y el seno ciliar — que une a ambos.

El H. Acuoso se forma a nivel de los procesos ciliares, parte por secreción y parte por proceso de ultrafiltración. Lo primero es independiente de la presión dentro de los capilares y la parte de ultrafiltración sí depende de ésta, cuando la presión intracocular está por encima de esta presión la diferencia disminuye y también disminuye la ultrafiltración y la parte secretora no se afecta por la — presión intracocular a menos que ésta se acerque a la presión arta—

rial sistémica, en este caso el flujo sanguíneo de los procesos ciliares disminuye y la secreción disminuye. (3)

El Humor Acuoso circula de la cámara posterior a la anterior a través de la pupila y generalmente sale del interior del ojo a nivel del seno cameral pasando, a través, del trabeculado escleral, al conducto de Schlemm, venas acuosas, venas laminares, etc.. Esta es la vía convencional del Humor Acuoso y es por donde sale la mayor parte del mismo. Estas estructuras están íntimamente relacionadas con las arterias ciliares, los plexos venosos intrasclerales, etc..

PATOGENIA DEL GLAUCOMA.-

Las medidas obtenidas del flujo de entrada y de salida del H. - Acuoso demuestran que la causa de una alta presión en el glaucoma es casi siempre un deterioro de la circulación de H. Acuoso más que de un aumento de producción del mismo.

Es muy raro que el flujo del acuoso se afecte por aumento de presión de las venas episclerales. Y es más frecuente que se altere por alguna condición que aumente la resistencia al flujo, de la cámara anterior, pasando por el trabéculo y en las venas episclerales.

Existen muchas condiciones patológicas que pueden causar un aumento de la resistencia al flujo de salida. Y se dividen en mecanismos patogénicos de ángulo cerrado y en los de ángulo abierto.

En el glaucoma de ángulo estrecho la raíz del iris descansa sobre la red trabecular, por lo que el acuoso no puede llegar a esta.

En el glaucoma de ángulo abierto la raíz del iris esta en posición normal, alejada del trabéculo, pero éste presenta alteraciones, como membranas celulares, partículas, membranas fibrovasculares, etc. - que obstruyen la salida del acuoso.

FARMACODINAMIA.-

COLINERGICOS : Estos actúan fundamentalmente disminuyendo la resistencia a la salida del humor acuoso. Producen miosis y consecuentemente apertura del seno. También provocan contracción del músculo ciliar, de esta manera al actuar sobre el trabéculo aumentan los espacios que existen entre las mallas.

Berggren (1965) describió una disminución de la formación del humor acuoso con los colinérgicos.

ADRENÉRGICOS : Este tipo de droga parece actuar tanto en la disminución de la producción del humor acuoso como en la disminución de la resistencia.

El principal compuesto adrenérgico usado hoy es la EPINEFRINA. Este compuesto parece tener doble efecto en el mantenimiento de la presión intraocular. El primero es el mecanismo beta adrenérgico, que es similar a los agentes colinérgicos, abre los vasos sanguíneos episclerales permitiendo mayor pérdida del flujo del canal de Schlemm. Esto parece deberse por la estimulación de la epinefrina sobre los receptores beta adrenérgicos en los vasos sanguíneos episclerales y -

también en aquellos que residen en el canal de Schlemm y probablemente aún en la red trabecular.

Agregado a esto la epinefrina tiene un mecanismo vasoconstrictor, el mecanismo alfa adrenérgico, el cual puede actuar por disminución de la producción del acuoso por el cuerpo ciliar. (4).

Aún cuando la epinefrina parece tener 2 únicas formas, varios trastornos pueden aparecer con su uso.

Duración de su Acción: cuando se administra intravenoso, los efectos cardiovasculares, pulmonares y otros efectos de la epinefrina duran aproximadamente 10 minutos.

En aplicación ocular, en 10 a 15 minutos aparece dilatación pupilar y dura un poco mas de una hora. En cuanto a la presión intraocular, su actividad máxima ocurre a las 4 horas y la duración de su acción es entre 12 y 24 horas. (4)

Los efectos colaterales de la epinefrina tópica son tanto locales (oculares) como sistémicos y se encuentran resumidos en la tabla 1.

En años recientes, tratando de disminuir estos no poco frecuentes efectos secundarios de la epinefrina tópica, se ha venido estudiando - una prodroga de ésta, que es el clorhidrato de dipivefrina.

Las prodrogas para cualquier parte del organismo han recibido - mayor atención ultimamente como una forma útil de aprovechar los me-- dicamentos frecuentemente usados y eliminar sus efectos indeseables. Las prodrogas pueden mejorar la absorción, estabilidad, efecto, solu-- bilidad, problemas de toxicidad, tolerancia y sitio específico de -- acción. (5)

EFECTOS Oculares COLATERALES DE LA EPINEFRINA TOPICA

HOPIEMIA	DOLOR SUPRACILIAR
MICROASIS (FOTOFUBIA)	DEPOSITOS ADRENOCROMICOS
EDEMA CORNEAL	INTOLERANCIA
ALERGIA	MIODIOPATIA.

EFECTOS SECUNDARIOS SISTEMICOS DE LA EPINEFRINA TOPICA

CARDIOVASCULAR

A.- ARRITMIAS CARDIACAS

B.- ELEVACION DE LA PRESION SANGUINEA

C.- ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

PALIDEZ, VERTIGO, TENSOR.

ANGUSTIA, ANSIEDAD, TENSION, INSOMNIO

Tabla No. 1: efectos secundarios de la epinefrina t6pica.

INTRODUCCION AL CLORHIDRATO DE DIPIVEFRINA.-

La dipivefrina (DPE) o clorhidrato de dipivefrina es una prodroga de la epinefrina obtenida por la adición de 2 grupos de ácidos piválicos en el componente de origen.

La adición de el lado piválico en la cadena, crea un componente lipofílico que cruza las barreras corneales mas rapidamente que la epinefrina. La dipivefrina es convertida a su forma farmacológica activa, epinefrina, por enzimas dentro del ojo (2). Por lo que se puede usar menor dosis para mismo efecto.

Penetrancia: como se menciona anteriormente, el lado piválico - le da un componente mas lipofílico que la epinefrina con mayor penetrancia ocular. (7)

La DPE penetra la córnea aproximadamente 17 veces más que la epinefrina. (5)

Estabilidad: el coeficiente de de distribución en solventes orgá-

nicos va desde 100 a 600 veces más que el de la epinefrina por su aumento en lipofacilidad. (6)

EFECTO Y CONCENTRACION: se postula que tiene mayor potencia en base a que llega mayor cantidad de sustancia adentro del ojo. Esto es relativo.

Lo que es más fundamentado es el hecho de que la dipivefrina se puede usar a menores concentraciones que la epinefrina con igual efectividad en la presión intraocular provocando menos efectos colaterales.

Apoyando lo anterior, tenemos el estudio realizado en el University Eye Hospital de la República Federal Alemana por C.K. Kriegelstein y Leydhecker, donde revisaron lo concerniente a la respuesta de la presión intraocular en ojos con 1% de clorhidrato de Epinefrina comparada con 0.1% de dipivefrina y encontraron que la reducción de la presión fue similar, fue menor con dipivefrina al 0.025% y mucho mayor con DPE al 0.25% (6).

También se obtuvieron buenos resultados terapéuticos (para disminución de la PIO) con menores efectos secundarios en el estudio rea-

lizado por Michael A. Kass y Cols., con 20 pacientes (40 ojos) a los que se les administró dipivefrina al 0.1% 2 veces al día y a otro grupo control se le administró epinefrina al 2% y obtuvieron ligeramente menor eficacia con la DPE pero con menos efectos secundarios. (2).

En este estudio no se encontró evidencia de disminución de la efectividad de la dipivefrina después de un período de 3 meses de tratamiento con este fármaco.

El efecto máximo de la DPE para reducir la presión intraocular y producir midriasis es a las 6 horas, con concentraciones de 0.1% y - 0.5%. (12)

En cuanto a la midriasis, la DPE al 0.1% aumenta el dímetro pupilar un + 25.1% y la epinefrina al 2% en un +18.9%. Esto es sólo en aquellos pacientes que no reciben tratamiento con mióticos. (14)

EFFECTOS COLATERALES: Son sistémicos y locales.

Como ya se mencionó anteriormente, se ha visto que los efectos -
colaterales mas frecuentes de la epinefrina son en el corazón, y aun-
que tiene gran afinidad por la pared del tracto gastrointestinal, pue-
de ser que el corazón sea especialmente sensible a la epinefrina (so-
bre todo con uso prolongado). (8)

Con el uso de epinefrina tópica algunos pacientes sí muestran un
aumento importante de la presión arterial sistémica y ocasionalmente se
agregan anomalías electrocardiográficas, en cambio es raro haber -
observado efectos cardiovasculares secundarios al uso de DPE. (9)

Yablonsky y Cols. (1977) encontraron que 10 de 12 pacientes con -
tratamiento con epinefrina tópica al 1% en 1 ojo, tuvieron respuestas
adversas (cardiovasculares) en un tiempo de 4.5 semanas y sólo 1 de 12
pacientes con tratamiento con dipivefrina presentó esta complicación
en 15.5 semanas.

Como se mencionó al principio, los principales efectos colaterales

locales de la epinefrina son: hiperemia, reacción alérgica, edema macular cistoideo, depósitos adrenocrómicos, edema corneal. Estos se han llegado a encontrar hasta en un 83% de los pacientes con tratamiento con epinefrina al 1 y 2%; en cambio por varios estudios, entre ellos los realizados por Joan Theodore y cols., en los pacientes tratados con dipivefrina, estos efectos colaterales sólo se han encontrado en un 8 a 23 %. Ellos sugieren que la duración del tratamiento es un factor importante para que los pacientes desarrollen sensibilidad a este producto. (13). Se sabe por estudios realizados que la epinefrina produce tinción de los lentes de contacto blandos de uso continuo, hecho que no se ha observado cuando se utiliza la dipivefrina. (11)

PRESENTACION DEL TRABAJO

I OBJETIVO

Siendo este padecimiento crónico, en donde el paciente debe ser medicado de por vida, es justo tener en consideración una nueva droga con la cual se pudiera lograr un efectivo control del glaucoma de ángulo abierto con menor concentración y menos efectos secundarios.

El objetivo es comprobar la eficacia terapéutica (mediante descenso de la PID) y tolerancia del clorhidrato de dipivefrina en el control del glaucoma crónico de ángulo abierto.

II SUJETOS Y METODO.

Se estudiaron prospectivamente 44 ojos con glaucoma de ángulo abierto que fueron seleccionados por el Departamento de Glaucoma del Hospital de Nuestra Señora de la Luz.

El criterio de selección de pacientes fue el siguiente:

- Pacientes con glaucoma de ángulo abierto diagnosticado por tonome---

tría, gonioscopia, campimetría y valoración de la excavación papilar. Algunos fueron pacientes en los cuales el tratamiento previo no era satisfactorio y la DPE se utilizó como complementaria. Y otros eran pacientes en los que la DPE sustituyó a otro agente antiglaucomatoso que no era tolerado por el paciente.

Los CRITERIOS DE EXCLUSION fueron:

- a) Afacos: aunque hasta el momento no se ha reportado que la DPE - ocasione edema macular cistoideo, no se puede descartar esta posibilidad.
- b) En embarazos: aunque los efectos teratogénicos han sido estudiados en animales con resultados negativos, los beneficios del medicamento deberán evaluarse con relación a eventuales riesgos.
- c) Niños: hasta el momento no se han efectuado estudios clínicos para determinar la eficacia y seguridad en esta clase de pacientas.

- d) Pacientes con padecimiento de origen cardiovascular, lo cual -
podría magnificar los posibles efectos colaterales del producto.
- e) Con pérdida del campo visual de mas de un 50%.
- f) Pacientes poco confiables en cuanto a la aplicación del medica-
mento.
- g) La existencia de otra patología ocular.

ESQUEMA TERAPEUTICO:

1) TERAPIA

- a. Sustitutiva
- b. Complementaria

2) POSOLOGIA

Solución oftálmica de clorhidrato de dipivefrina al 0.1%, 1 gota cada 12 horas, durante un mínimo de 30 días.

En pacientes de terapia de sustitución con agentes antiglaucomatosos no epinefrínicos, continuaron el primer día con la medicación anterior, agregando al tratamiento una gota del nuevo medicamento en cada ojo cada 12 horas. Al segundo día se suspendió el medicamento primitivo y continuó con el DPE.

Quando se transfirieron pacientes de tratamiento con epinefrina convencional, simplemente se suspendió la medicación epinefrínica y se comenzó con el nuevo régimen.

En pacientes tratados con otros agentes antiglaucomatosos que requirieron terapia adicional, se les administró 1 gota de DPE cada 12 horas.

3) TIEMPO DE SEGUIMIENTO.

Debido a que los efectos terapéuticos de este medicamento se presentan más objetivamente después de tres semanas, el control clínico de los pacientes, para este estudio, tuvo una duración mínima de 1 mes y la máxima de 6 meses.

Para evaluar el cuadro clínico, relacionado con este estudio, só lo se tomaron en cuenta 2 parámetros en la evolución de los pacientes: presión intraocular (PIO) evaluada por tonometría de aplanación y la presencia/ausencia de reacciones secundarias.

Seleccionamos a 50 pacientes, de estos 100 ojos excluimos a 64 (ojos) por los criterios antes expuestos, por lo que el universo con el que se hizo el trabajo fue de 44 ojos.

En todos los casos se utilizó la OPE combinada con otros agentes antiglaucomatosos, de acuerdo a lo cual se hizo la división en los —

siguientes grupos:

		No. de Ojos	
I	DPE + TIMOLOL 0.5%	13	29.5%
II	DPE + PILOCARPINA 2.0%	6	13.6%
III	DPE + BETAXOLOL	4	9.0%
IV	DPE + METILPROPANOLOL	4	9.0%
V	DPE + TIMOLOL 0.5% + PILOCARPINA 2.0%	8	18.0%
VI	DPE + TIMOLOL 0.5% + PILOCARPINA 2.0% + ACETAZOLAMIDA	9	20.0%
T O T A L		44	100.0%

La DPE sustituyó a la epinefrina al 1.0% en 4 ojos, 2 de ellos por intolerancia (1 por hiperemia y otro por ardor intenso) y 2 por mal control de la PIO. Sustituyó al Timolol 0.5% en 4 ojos por ineficacia de éste y por último sustituyó a la pilocarpina al 2.0% en 6 ojos, 2 de estos por presentar dolor con la aplicación de la droga y 4 por ineficacia.

III RESULTADOS.

Los resultados en cuanto a eficacia para disminución de la presión intraocular fueron los siguientes;

GRUPO I: DPE + Timolol 0.5%, hubo un total de 13 ojos. El 84% (11 ojos) tuvieron una disminución de la presión intraocular de un promedio de 19%. El 15.4% restante tuvo un aumento de 19%.

GRUPO II: 6 ojos tratados con DPE + pilocarpina 2.0%, en 4 ojos (66.6%) disminuyó la PIO un promedio de 20.5% y en 2 ojos se presentó elevación de la PIO de 28.5%.

GRUPO III: DPE + betaxolol, se estudiaron 4 ojos y 2 de ellos (50%) disminuyó la PIO un 10%, 1 ojo (25%) aumentó la PIO 11% y en el otro ojo (25%) no hubo cambios.

GRUPO IV: 2 ojos de los 4 tratados con DPE + metilpropanolol no

completaron una semana de tratamiento por ardor intenso y en los otros 2 ojos (50%) que sí recibieron tratamiento, disminuyó la PIO un 14%.

GRUPO V: Tratamiento con DPE + timolol 0.5% + pilocarpina 2.0% con un total de 8 ojos, 1 de los cuales no continuó con el tratamiento por intolerancia antes del tiempo mínimo de seguimiento. 7 ojos- que sí siguieron con el tratamiento: en 5 ojos (71.4%) disminuyó la PIO un promedio de 24.2% y en 2 ojos (28%) aumentó la PIO un 27%.

GRUPO VI: DPE + timolol 0.5% + pilocarpina 2.0% + acetazolamida, con un total de 9 ojos, 6 de estos (66.6%) disminuyó la PIO un 17.5% y 2 la aumentaron (22%) a un 33%, 1 ojo sin cambios.

Estos resultados se resumen en las tablas 2 y 3.

GRUPO	No. DE OJOS	DISM. PIO
I	84.0%	19.0%
II	66.6%	20.5%
III	50.0%	10.0%
IV	50.0%	14.0%
V	71.4%	24.0%
VI	66.6%	17.5%

Tabla No. 2: Proporción de ojos que disminuyó la PIO.

GRUPO	No. DE OJOS	AUM. PIO
I	15.4%	19.0%
II	33.0%	28.5%
III	25.0%	11.0%
IV*	—	—
V	28.5%	27.0%
VI	22.0%	33.0%

Tabla No. 3: Preparación de ojos que aumentaron al PIO.

EFICACIA EN CUANTO A SUSTITUCION.

Quando el clorhidrato de dipivefrina sustituyó a la epinefrina al 1.0% se obtuvo que el 50% disminuyó la presión intraocular un 14%. En sustitución del timolol al 0.5%, el 100% disminuyó la PIO un — 10.5% y por último, cuando sustituyó a la pilocarpina al 2.0% el 83% disminuyó la PIO un 19%. En ninguno de estos casos se presentaron g efectos colaterales.

FRECUENCIA DE EFECTOS COLATERALES.

Los síntomas que se encontraron fueron locales, no se detectaron alteraciones sistémicas en nuestro estudio.

Los efectos colaterales que se observaron fueron: ardor de leve a severo, ojo rojo que fue lavado en todos los casos, secreción abundante (en un paciente con antecedentes de secreción escasa previa a OPE)

y visión borrosa transitoria.

El total de los pacientes que manifestaron estas alteraciones fue un 24.9% con molestias leves y un 6.8% en forma severa que hizo que abandonaran el tratamiento.

IV COMENTARIOS.

Nuestro grupo de estudio estuvo formado en un número ligeramente mayor por pacientes del sexo femenino sin que ésto tuviera repercusión sobre la respuesta al DPE. La mayoría de ellos estaba entre la 5ta. y 7ma. década de la vida, pero el promedio de edad disminuyó a 49 por 3 pacientes en la 2da. década.

Obtuvimos en este estudio que el grupo que presentó mejor control de la PIO fue cuando se combinó la DPE al timolol 0.5%, ya que el 84% de los pacientes disminuyó la presión intraocular en forma eficaz.

Enseguida tenemos el Grupo (V) de DPE + timolol 0.5% + pilocarpina 2.0%. En el cual el descenso de la PIO en un porcentaje de 24% como promedio se obtuvo en el 71.4% del número de ojos.

En los grupos restantes, los resultados no fueron tan alentadores en cuanto a la eficacia de la dipivefrina, y no tanto porque el descan

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

so de la PIO (que se presentó en el 50 a 60% de los ojos tratados en estos grupos) fuera en bajo porcentaje, sino porque un número de pa-
cientes (9 ojos) la PIO llegó a incrementarse hasta un 28.5%; sin em-
bargo no encontramos la explicación para ésto, pensamos sea interesan-
te aprovechar esta información para realizar un estudio prospectivo
en busca de las causas que puedan motivar este fenómeno.

En cuanto a los efectos colaterales hemos visto que el número de
ojos que tuvo que suspender el tratamiento por intolerancia fue míni-
mo, así como muy pequeño el grupo que presentó reacciones secundarias
que el paciente refería como leve o transitoria.

No influyó para la presentación de estos síntomas la combinación
con algún tipo de medicamento en especial.

No se detectaron efectos secundarios sistémicos a pesar de que
se han mencionado su existencia por otros autores con regular fre-
cuencia principalmente asociado la dipivefrina a timolol al 0.5%. (7)

C O N C L U S I O N .

CON ESTE TRABAJO CONCLUIMOS QUE LA DIPIVEFRINA ES UN MEDICAMENTO
UTIL COMO ADYUVANTE EN LA TERAPEUTICA ANTIGLAUCOMATOSA ASOCIADO A BETA-
BLOQUEADORES DEL TIPO TIMOLOL (0.5%) PESE A HABER PRODUCIDO UNA RESPUES
TA PARADOJICA DE CAUSA DESCONOCIDA EN UN PEQUEÑO NUMERO DE PACIENTES.

GENERALMENTE ES BIEN TOLERADO Y DE FACIL ADMINISTRACION.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Sampaolesi R.. "Glaucoma". 1974, Cap. I: 12-22.
- 2.- Kase M. y Cola. "Dipivefrin and epinephrine treatment of elevated intraocular pressure. A comparative study". Arch. Ophthalmol 1979 Oct; 97:1865-1866.
- 3.- Casey W.J. "Aqueous Humor Dynamics" In Duane and Wybar, Pub. Harper & Row, Nov. 1985, Vol. 3; Cap. 45:1-5.
- 4.- McClure DA. "The effect of a prodrug of epinephrine (dipivalyl epinephrine) in glaucoma - general pharmacology, toxicology and clinical experience". In: Higuchi T, Stella V^o, eds. Prodrugs as novel drug delivery Systems. Washington, D.C.: Am Chem Soc, 1975.
- 5.- Mandell AI y Cola. "Dipivalyl epinephrine: a new prodrug in the treatment of glaucoma" Ophthalmology 1978 Mar; 85 (3); 268-275.
- 6.- Krieglstein GK, Leydhecker W. "The dose-response relationships of - dipivalyl epinephrine in open angle glaucoma", Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1978 Feb 22; 205(3): 141-146.
- 7.- Keates EV^o, Stone RA. "Concomitant administration of dipivefrin and timolol maleate: Safety and effectiveness (In Press).

- 8.- Anderson J. "Systemic Absorption of topical ocularly applied epinephrine and dipivefrin". Arch Ophthalmol 1980 Feb; 98:350-353.
- 9.- Kerr CR. y cols. "Cardiovascular effects of epinephrine and dipivalyl epinephrine applied topically to the eye in patients with glaucoma" (Personal Communication) Arch. from Department of Professional Education of Allergan Pharmaceuticals, Inc., Irvine, 1986.
- 10.- Yablonsky ME. y cols. "Dipivefrin use in patients with intolerance to topically applied epinephrine" Arch Ophthalmol 1977 Dec; 95(12): 2157-2158.
- 11.- Newton M. Nesburn A. "Lack of Hydrophilic lens discoloration in patients using dipivalyl epinephrine for Glaucoma". Am J Ophthalmol 1979 Feb; 87:193-195.
- 12.- Dwin R.M. y cols. "Effects of topical l-epinephrine and dipivalyl epinephrine on intraocular pressure and pupil size in the normotensive and glaucomatous Beagle". Am J. Vetres 1978 Jan; 39 (1):83-86.
- 13.- Leibowitz T.J. "External Ocular Toxicity of dipivalyl epinephrine" Am J Ophthalmol 1979 Dec;88:1013-1016.
- 14.- Kohn AN y cols. "Clinical comparison of dipivalyl epinephrine in the treatment of Glaucoma". Am J Ophthalmol 1979;87:196-201.