

11234

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

60



EVALUACION DE UN NUEVO BETABLOQUEADOR
EN PACIENTES CON GLAUCOMA

T E S I S
PARA OBTENER EL POSTGRADO EN
O F T A L M O L O G I A
P R E S E N T A

DR. VICTOR FELIX MANZANILLA NAIM
HOSPITAL CENTRO MEDICO LA RAZA

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

~~2002~~
2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A MI PADRE LIC VICTOR MANZANILLA SCHAFFER,
A QUIEN A PARIE DE DEBERLE LA EXISTENCIA ;
LE DEBO EL LUGAR DEL CAMINO EN QUE ME EN--
CUENTRO.....Y MUCHO MAS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MI MUY QUERIDO MAESTRO DR. JORGE FROMOW -
GARCIA, QUIEN SIEMPRE ME ENSEÑO CON SU EJEM-
PLO CUAN HERMOSA Y MAGNIFICENTE ES LA CREA-
CIÓN DIVINA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A MIS QUERIDOS MAESTROS :

DR. FCO. JAVIER PADILLA DE ALBA

DR. JOSE I. ARANDA OCHOA

DRA. NOHEMI BUCK SALAZAR

DR. HOMERO CASAB R.

DRA. ANA MARIA GUEPRA DE FROMOW

DR. FELIPE MATA FLORES

DR. LUIS FERSEN PERERA QUINIERO

" EN QUIENES SIEMPRE ENCONIRE ENSEÑANZA Y
EJEMPLO DE SUPURACION. "

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I.- OBJETIVOS:

" El objetivo de este trabajo, fué el de valorar la acción de un nuevo betabloqueador: el Pindolol, en el control de la presión intraocular en pacientes que presentan glaucoma primario de ángulo - abierto. Así mismo observar si existen reacciones colaterales indeseables y compararlo con otros betabloqueadores tales como el Atenolol y el Timolol, (este último está siendo utilizado actualmente en la terapia de dicho padecimiento) .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.- ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El glaucoma es una enfermedad ocular cuyo cuadro clínico se caracteriza por la elevación de la presión intraocular (en la mayoría de los casos), excavación del disco óptico y su degeneración, y lesiones típicas de los haces de fibras nerviosas, que producen defectos característicos en los campos visuales, evolucionando a la ceguera en un tiempo determinado, de no surtir efecto el tratamiento utilizado (1). Todos estos signos o cualquiera de ellos por separado pueden estar presentes en el momento de la exploración.

En relación con el origen y antigüedad del término "glaucoma" se sabe que Hipócrates (460A.C.) se servía en sus aforismos de una palabra similar para señalar un posible trastorno ocular de los ancianos.

No es posible hoy en día conocer el verdadero significado etimológico de la voz glaucoma, pues los griegos emplearon la raíz de esta palabra en relación con cualquier color del espectro luminoso excepto el rojo e incluso para designar o referirse únicamente al brillo o a la tonalidad de un conjunto de cosas con varios colores. Según algunos, este vocablo se refería al color verde o verde mar y otros al color gris o gris azulado.

La palabra glaucoma referida a una enfermedad ocular se encuentra también en algunos textos de autores latinos antiguos (ej. Plinio el Mayor y en las llamadas Notae Iironis atribuidas a Tirón, secretario de Cicerón).

Durante algunos siglos el vocablo "glaucedo" o uno similar englobó las amaurosis y por consiguiente las cataratas y el glaucoma. A partir de 1709, gracias a las demostraciones de Michel Brisseau, quedaron definitivamente separadas como entidades de diferente origen la catarata y el glaucoma. Fueron Demours (1818) y Weller (1828) los primeros que llamaron la atención sobre la dureza del globo ocular en cuadros clínicos que pertenecerían actualmente a ataques de glaucoma agudo o a glaucomas de ángulo abierto en fase terminal.

Corresponde sin embargo a Albrech Von Graefe (1828-1870) el merito de haber relacionado directamente la sintomatología de algunos glaucomas, con el aumento de la presión intraocular. La relación estrecha entre glaucoma e hipertensión ocular fué hecha por Weber en 1855 con sus observaciones en ojos de autopsia de casos clínicos valorados en vida por el mismo (2).

Actualmente sabemos que el glaucoma primario de ángulo abierto es un padecimiento determinado genéticamente, bilateral-- que se caracteriza por aumentos de la presión intraocular que son suficientes para producir daños al nervio óptico.

Durante las pasadas décadas, la pilocarpina ha sido la droga de elección para el tratamiento del glaucoma primario de -- ángulo abierto. El uso de los inhibidores de la anhidrasa carbónica ha sido significativo durante los pasados 20 a 25 años (3).

El advenimiento de los betabloqueadores abre un nuevo - capítulo en la terapia de este padecimiento que representa el 60- a 70% de todos los glaucomas en el adulto y ocasiona el 12 a 20%- de todos los casos de ceguera en los E.U.(1)*.

Recordando un poco los antecedentes de los betabloqueadores, sabemos que Alquist (1948) introduce el concepto de receptores alfa y beta del sistema nervioso adrenérgico, dando así una explicación a las observaciones de Dale (4), del porque el ergotno era efectivo como antagonista de los efectos presores de la -- adrenalina en el corazón(5). Lands y cols. 1967 los subdividen - en dos: los beta-1 que actúan sobre la aceleración cardíaca y la lipólisis, y los beta-2 que son los responsables de la broncodilatación y vasoconstricción (6).

El dicloroisoproterenol fué el primer betabloqueador -- que se experimentó (7). En experimentos llevados a cabo en conejos disminuyó la resistencia del filtrado del acuoso (8).

El propanolol redujo la presión intraocular en pacientes con glaucoma (9), pero se acompaña de grandes molestias locales - para las personas que lo utilizaron, tales como dolor punzante y anestesia local, lo cual limitó su uso (10,11). El practolol también disminuye la presión intraocular en pacientes con glaucoma - primario de ángulo abierto, pero los pacientes que lo utilizaron-

presentaron síndrome oculomucocutáneo (12). lo que también limitó su uso clínico.

Se han reportado en la literatura otros betabloqueadores que reducen la presión intraocular en pacientes con este padecimiento tales como el oxiprenolol (13), el atenolol (14), el pindolol (14) y el timolol (15).

Dado que en este trabajo se utilizaron comparativamente el timolol y el pindolol, a continuación se esbozará brevemente su farmacología.

El maleato de timolol (maleato de propanolol(-)tetra-butilamino-3-(-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3yl) oxy), es un bloqueador no selectivo (beta-1 y beta-2), que no tiene propiedades anestésicas, simpaticomiméticas o estabilizadoras de membrana (16).

En estudios farmacodinámicos, el timolol ha demostrado reducciones de la presión intraocular en un 30 a 35% , encontrando su máximo efecto en una concentración del 0.5%, siendo su tiempo de acción después de la aplicación tópica de una gota en dosis única de 12 a 24hs o más. Su mecanismo de acción en el renglón de su efecto hipotensor ocular no ha sido bien establecido, pero al parecer el timolol reduce la presión intraocular como resultado de la disminución en la producción del humor acuoso solo o en combinación con un aumento en la facilidad de salida del humor acuoso(16*).

Existen en la actualidad varios estudios con dosis únicas y múltiples (Demailly,1978;Zimmerman y Kaufman,1977) (Krieglstein,1978, Zimmerman y Kaufman,1978) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, habiendose notado en todos estos estudios una diferencia de un 20% entre los ojos no tratados y los -- que fueron sometidos a al timolol, habiendo sido el efecto máximo 4 horas después de la aplicación del fármaco, persistiendo su efecto hipotensor durante 12 a 24 hs como ya se enunció anteriormente. Existen cambios hemodinámicos debidos a la aplicación tópica de este fármaco, tales como una mínima reducción de la frecuencia cardíaca,una disminución insignificante de la presión arterial las cuales no se consideraron de importancia clínica(R.C.Heel 1979).

Sin embargo estos hallazgos se hicieron en pacientes sin antecedentes de padecimientos cardíacos o bradicardias que explicaran su susceptibilidad a los bloqueadores beta adrenérgicos. Es de hacerse notar que los pacientes con asma bronquial fueron excluidos de todos los estudios con estos fármacos. Hasta el momento de redactar este estudio, no se han reportado trabajos de -- farmacocinética del timolol en humanos. En estudios realizados en conejos después de la aplicación de una gota de timolol al 0.5%, se rastrearon concentraciones en humor acuoso del orden de 2.47microgramos/ml y de 0.188 microgramos/ml en sangre. 30 minutos después de su aplicación. El timolol que se absorbe, tiene una amplia distribución en todos los tejidos de la -- economía, siendo excretado principalmente por riñón (73%).

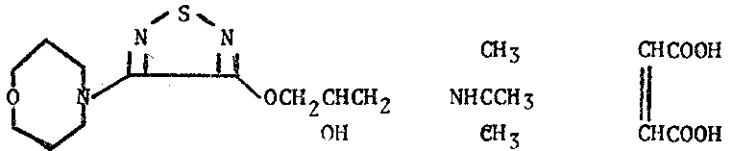


Fig. 1 Fórmula estructural del maleato de Timolol.

Este medicamento ha sido estudiado en comparación con otros tales como la pilocarpina y la adrenalina en el tratamiento de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. El timolol resultó ser de 1 a 4% más efectivo que la pilocarpina en la reducción de la presión intraocular (26 a 38% de reducción, contra 20 a 29%), y más efectivo que la adrenalina (32 a 39% de reducción contra 22 a 31% de la adrenalina).

En cuanto a sus efectos colaterales, se puede decir que en general es un medicamento bien tolerado, habiendo un 5 a 10% de pacientes que reportan sintomatología subjetiva que va desde sensación de quemadura, hasta resequedad de ojos, que en comparación con pacientes en régimen usuario con pilocarpina o

adrenalina , fué mucho menor, ya que en estos la sintomatología se presentó en un 20 a 30% . Los cambios objetivos que se han sucedido, no son de importancia, tomando en cuenta el corto período de administración, por lo que deberemos esperar reportes de estudios por períodos largos de aplicación.

La dosis que actualmente se recomienda es una gota cada 12hs de timolol en maleato al 0.25% en el o los ojos afectados, y si la respuesta es inadecuada, se optará por la dosis al 0.5%.

El pindolol, 4-(-2 hidroxilo-3-isopropilaminopropoxilo) indol, conocido como ALO 1096, prindolol, o prinodolol, creado por inustrias Sandoz Inc., y conocido en Europa con el nombre de Visken (información porporcionada por los Laboratorios Alcon) es un fármaco soluble en agua, con punto de fusión de 169C y un peso molecular de 248.2.

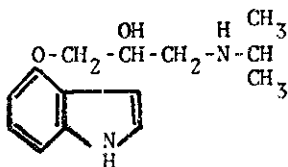


Fig. 2 Fórmula estructural del Pindolol

En preparaciones aisladas, el pindolol es de 3 a 10 veces más potente que el propranolol, en el bloqueo de la respuesta al isoproterenol. Administrado por vía intravenosa es de 5 a 10 veces más potente que el propranolol, y administrado por vía oral es de 20 a 40 veces más potente que el propranolol. La respuesta hemodinámica en relación con la frecuencia cardíaca reportó un aumento de la frecuencia después de la administración I.V. de 0.1mg y 0.5mg en hombres., se absorbe rápidamente en su administración oral, encontrándose después de 2 hs. de tomado (10mg) en plasma una concentración de 51.9-9.5 nanogramos/ml.

El pindolol posee una actividad intrínseca simpaticomimética mientras que el timolol, no.

En cuanto a su selectividad para receptores beta, el pindolol parece no tener al igual que el timolol, ninguna selectividad para los beta-1 y beta-2, es decir que son equipotentes para bloquear los receptores beta cardíacos y pulmonares. En cuanto a la disminución de la presión intraocular, existen estudios en pacientes glaucomatosos, los cuales concluyen que este fármaco reduce en un 2.9 a 3.5mmHg la presión intraocular en pacientes sanos y 7.9mmHg en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, habiéndose notado que después de un mes, el pindolol aumentó la facilidad de salida del flujo de acuoso en estos pacientes, con soluciones al 1%.

Como en los estudios para timolol, se excluyeron para este fármaco, los pacientes con asma bronquial, bronquitis o broncoespasmos, rinitis alérgicas, hipotensión ortostática, bradicardia sinusal, bloqueo de conducción de 2° o 3er grado, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, choque, terapia con drogas estimulantes adrenérgicas incluyendo inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO).

Sus posibles efectos colaterales sistémicos con aplicaciones tópicas es muy remoto, por las concentraciones utilizadas sin embargo pudiera esperarse que los pacientes tratados con el pindolol presentaran sensación de ardor ocular, sensación de resequedad, hiperemia conjuntival y dolor, aún cuando los trabajos hasta ahora reportados, no lo reportan (a corto plazo).

En administración sistémica para otros usos, se ha comprobado que es un medicamento bien tolerado, y libre de efecto secundarios en dosis hasta de 60mg diarios (17).

Las precauciones que deben tomarse con el uso tópico del pindolol, son los ya enunciados anteriormente, más aparte tener en cuenta que la inhibición del estímulo simpático a causa del bloqueo beta lleva consigo los peligros potenciales de la depresión del miocardio e interfiere con los mecanismos vasoreguladores y metabólicos., sin embargo en el caso del pindolol, esto puede ser mitigado gracias a la actividad simpaticomimética intrínseca observada así como la ausencia de un efecto inotrópico negativo (18, 19..). En resumen podemos decir que el timolol y el pindolol son bloqueadores beta de potencia similar con diferen-

tes estructuras químicas. Ninguna de las drogas es cardioselectiva. El pindolol posee una actividad simpaticomimética intrínseca mientras que el timolol no. SE reporta que el timolol carece de actividad anestésica local y que el pindolol posee una muy - discreta actividad anestésica corneal débil, sin embargo ninguna de las dos drogas ha producido insensibilidad corneal. Las vidas medias en el plasma son similares para ambas drogas. El pindolol es menos liposoluble que el timolol, pudiendo experimentar una mayor dificultad para penetrar en cornea. Después de la instilación de 1.13mg de pindolol conjuntivamente, se encontró una cte. en plasma de 1.68 nanogramos/ml. Debido a su actividad simpaticomimética intrínseca, el pindolol tenga una propensión menor a causar bradicardias que el timolol. Debido a su conocida actividad para disminuir la PIO en el hombre, el pindolol es considerado como un medicamento viable para controlar el glaucoma.

Tabla 1: Propiedades de algunos betabloqueadores que reducen presión intraocular:

	AIENOLOL	PINDOLOL	TIMOLOL	PROPANOLOL
Potencia relativa como betabloq. (propranolol=1)	1.0	20.0	8.0-10.0	1.0
Actividad simpati <u>comimética</u> intrín <u>seca</u>	-	+	-	-
Actividad estabi <u>lizadora</u> de membrana	-	+	-	+
Selectividad	Beta-1	Beta-1-2	Beta-1-2	Beta-1-2

(de Drugs 17: 38-55 1979 pag 41)

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dadas las condiciones comerciales del timolol, único betabloqueador disponible en el mercado mexicano, el oftalmólogo se ve impedido en ocasiones de prescribirlo, ya que su alto costo hace para algunos pacientes imposible su uso. Por otra parte revisando los antecedentes farmacológicos del producto, sabemos que el pindolol es un betabloqueador no selectivo, y debido a su propiedad simpaticomimética intrínseca, los efectos colaterales a la concentración que se utiliza en su presentación tópica serán nulos.

IV.- HIPOTESIS.-

Dado que se ha demostrado que los betabloqueadores administrados localmente reducen la presión intraocular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, dado que el pindolol entra en este grupo de fármacos como medicamento efectivo para la reducción de la presión intraocular, en el presente trabajo se demostrará su efectividad, su rango de acción así como la ausencia de efectos colaterales indeseables en pacientes mexicanos comparándolo con el timolol y el atenolol.

V.- PROGRAMA DE TRABAJO.-

Se seleccionaron diez pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto del servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico "La Raza", así como de la consulta privada del Dr. Jorge Fromow García*, siguiendo el criterio de selección utilizado por los Dres. Zimmerman y Kaufman en sus investigaciones con timolol(15). Todos los pacientes fueron sometidos a una valoración médica general, incluyendo historia clínica, ECG, con el objeto de no incluir a pacientes con antecedentes de cardiopatías, asma bronquial etc. Se descartaron también a todos los pacientes que hubiesen sido tratados quirúrgicamente de operaciones filtrantes. Todos los pacientes seleccionados fueron tratados con la aplicación tópica de una gota en dosis única del medi-

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dadas las condiciones comerciales del timolol, único betabloqueador disponible en el mercado mexicano, el oftalmólogo se ve impedido en ocasiones de prescribirlo, ya que su alto costo hace para algunos pacientes imposible su uso. Por otra parte revisando los antecedentes farmacológicos del producto, sabemos que el pindolol es un betabloqueador no selectivo, y debido a su propiedad simpaticomimética intrínseca, los efectos colaterales a la concentración que se utiliza en su presentación tópica serán nulos.

IV.- HIPOTESIS.-

Dado que se ha demostrado que los betabloqueadores administrados localmente reducen la presión intraocular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, dado que el pindolol entra en este grupo de fármacos como medicamento efectivo para la reducción de la presión intraocular, en el presente trabajo se demostrará su efectividad, su rango de acción así como la ausencia de efectos colaterales indeseables en pacientes mexicanos comparándolo con el timolol y el atenolol.

V.- PROGRAMA DE TRABAJO.-

Se seleccionaron diez pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto del servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico "La Raza", así como de la consulta privada del Dr. Jorge Fromow García*, siguiendo el criterio de selección utilizado por los Dres. Zimmerman y Kaufman en sus investigaciones con timolol(15). Todos los pacientes fueron sometidos a una valoración médica general, incluyendo historia clínica, ECG, con el objeto de no incluir a pacientes con antecedentes de cardiopatías, asma bronquial etc. Se descartaron también a todos los pacientes que hubiesen sido tratados quirúrgicamente de operaciones filtrantes. Todos los pacientes seleccionados fueron tratados con la aplicación tópica de una gota en dosis única del medi-

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dadas las condiciones comerciales del timolol, único betabloqueador disponible en el mercado mexicano, el oftalmólogo se ve impedido en ocasiones de prescribirlo, ya que su alto costo hace para algunos pacientes imposible su uso. Por otra parte revisando los antecedentes farmacológicos del producto, sabemos que el pindolol es un betabloqueador no selectivo, y debido a su propiedad simpaticomimética intrínseca, los efectos colaterales a la concentración que se utiliza en su presentación tópica serán nulos.

IV.- HIPOTESIS.-

Dado que se ha demostrado que los betabloqueadores administrados localmente reducen la presión intraocular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, dado que el pindolol entra en este grupo de fármacos como medicamento efectivo para la reducción de la presión intraocular, en el presente trabajo se demostrará su efectividad, su rango de acción así como la ausencia de efectos colaterales indeseables en pacientes mexicanos comparandolo con el timolol y el atenolol.

V.- PROGRAMA DE TRABAJO.-

Se seleccionaron diez pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto del servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico "La Raza", así como de la consulta privada del Dr. Jorge Fromow García*, siguiendo el criterio de selección utilizado por los Dres. Zimmerman y Kaufman en sus investigaciones con timolol(15). Todos los pacientes fueron sometidos a una valoración médica general, incluyendo historia clínica, ECG, con el objeto de no incluir a pacientes con antecedentes de cardiopatías, asma bronquial etc. Se descartaron también a todos los pacientes que hubiesen sido tratados quirúrgicamente de operaciones filtrantes. Todos los pacientes seleccionados fueron tratados con la aplicación tópica de una gota en dosis única del medi-

camento en cuestión (pindolol) en un ojo, dejando el otro ojo para valorar la respuesta al medicamento por absorción sistémica - repitiendo el procedimiento con cada concentración utilizada en este estudio. Esta etapa del trabajo se llevó a cabo en la unidad de consulta externa del Hospital General del Centro Médico - "La Raza". El tonómetro utilizado fué el aplanómetro de Goldman montado en una lámpara de hendidura Haag Streit 900 utilizando - las tiras de fluoresceína como pigmento. Se valoró la secreción de lágrima con la prueba de Schirmer diseñada por el autor en el año de 1903, y consiste en utilizar un papel filtro de Whatman del No. 41 de 30mm, doblando 5mm de uno de los extremos para insertarlo en el fondo de saco conjuntival del párpado inferior, en la unión del tercio medio con el tercio temporal por un tiempo de - 5 minutos midiendo en el papel filtro los milímetros que se encuentran mojados (lo normal es de 10 a 25mm) (20), no recomendándose el uso de anestésico tópico.

Los electrocardiogramas fueron tomados por el servicio de Cardiología del Hospital General del C.M. "La Raza" e interpretado por ellos.

Para el estudio se seleccionó y adecuó el siguiente calendario:

Día 0 : (sin tratamiento)

-8.00AM Historia clínica, Toma de I.A., Pulso, I.I.O. (tensión intraocular) prueba de Schirmer, envío a toma de ECG.

-10.0AM toma de I.O.I.

-12.0AM toma de I.I.O. I.A. y pulso.

-16.0PM toma de I.I.O.

-20.0PM toma de I.A. pulso y I.I.O.

Día 1 : (con tratamiento)

-8.00AM toma de I.A. pulso y I.I.O.

-8.00AM instilación de una gota de Pindolol al 0.25% en un ojo de dos pacientes.

-10.0AM Toma de I.A., pulso y I.I.O.

-12.0AM toma de I.I.O. y prueba de Schirmer

-16.0PM toma de I.I.O. pulso y I.A.

-20.0PM toma de I.I.O. cita al día siguiente a las 8.00AM.



Día 2 : (sin tratamiento)

-8.00AM toma de I.A., pulso y I.I.O.

Día 3 : (con tratamiento)

-8.00AM toma de I.A., pulso y I.I.O.

-8.00AM instilación de una gota de Pindolol al 0.5% en un ojo de ocho pacientes.

-10.00AM toma de I.A., pulso y I.I.O.

-12.00AM toma de I.I.O. y prueba de Schirmer

-16.00PM toma de I.A., pulso y I.I.O.

-20.00PM toma de I.I.O. ... cita a las 8.00AM del día siguiente.

Día 4 : (sin tratamiento)

-8.00AM toma de I.A. pulso y I.I.O.

Día 7 : (con tratamiento)

-8.00AM toma de I.A., pulso y I.I.O.

-8.00AM instilación de una gota de pindolol al 1.0% en un ojo de ocho pacientes.

-10.00AM toma de I.A. pulso y I.I.O.

-12.00AM toma de I.I.O. y prueba de Schirmer

-16.00PM toma de I.A., pulso y I.I.O.

-20.00PM toma de I.I.O.

Día 8 : (sin tratamiento)

-8.00AM toma de I.A., pulso y I.I.O.

Día 9 : (con tratamiento)

-8.00AM toma de I.A., pulso y I.I.O.

-8.00AM instilación de una gota de Pindolol 2.0% en un ojo de seis pacientes.

-10.00AM toma de I.A. Pulso y I.I.O.

-12.00AM toma de I.I.O. y prueba de Schirmer.

-16.00PM toma de I.A. pulso y I.I.O.

-20.00PM toma de I.I.O. ... cita a las 8.00AM del día siguiente.

Día 10 : (sin tratamiento)

-8.00AM toma de I.A., pulso y I.I.O.

Al término del estudio, se reinstaló el tratamiento médico anti-glaucomatoso que tenían antes del estudio, salvo los pacientes que tuvieron buena respuesta al betabloqueador, los cuales fueron seguidos por 4 meses más citandolos una vez por semana durante el primer mes y posteriormente cada 15 días hasta completar el tiempo señalado.

En cada visita durante las dos etapas del estudio se -interrogó a los pacientes sobre la presencia o no de sintomatología ocular, pasandoles posteriormente a un chequeo en la lámpara de hendidura en busca de signos inflamatorios, o de desepitelización corneal, checando la sensibilidad corneal antes de la instalación del medicamento en estudio.

Se recopilaron los datos obtenidos y se compararon con los resultados en estudios con Atenolol y timolol, para comparar los parámetros farmacológicos de estos tres betabloqueadores, en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto.

En una tercera etapa de este trabajo, se checaron diez pacientes en control con timolol, con Dx. de glaucoma primario de ángulo abierto de la consulta externa de nuestro hospital, para verificar los estudios de Zimmerman y Kaufman al respecto.

VI.- RESULTADOS :

Haciendo el análisis de los datos obtenidos, pudimos llegar a las siguientes conclusiones:

- a) En cuanto a los parámetros generales de presión arterial, pulso y la secreción de lágrima, no sufrieron alteraciones con la aplicación tópica de pindolol en todas sus concentraciones, tanto en dosis única como en el tratamiento diario tres veces al día.
- b) los pacientes no se quejaron de sintomatología dolorosa, ni de sensación de resequedad, habiendolo corroborado con la exploración en la lámpara de hendidura en búsqueda de signos de inflamación, lesiones corneales o afecciones en la sensibilidad corneal.
- c) el electrocardiograma no sufrió ningún cambio después de la aplicación tópica del medicamento, aún cuatro meses después de su uso en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.

Se observó que al aumentar la dosis del fármaco, aumentó el efecto hipotensor en la siguiente medida:

DOSIS	I.I.O. EN MMHg.	I.I.O. EN %
0.25%	5.0mmHg	19%
0.50%	5.5mmHg	19.3%
1.0 %	7.9mmHg	26.6%
2.0 %	8.9mmHg	29.7%

LABLA #2.- Disminución de la I.I.O. a diferentes concentraciones de Pindolol.

- d) La duración del efecto hipotensor fué no mayor de 8 hs para todas las concentraciones.

e) en comparación con Timolol y Atenolol se encontró lo siguiente: El Pindolol es 16 veces menos potente que el Timolol y 4 veces más potente que el Atenolol en la terapia de pacientes con glaucoma - primario de ángulo abierto.

El tiempo de duración (acción terapéutica) del Pindolol fué no mayor a 8 hs.

El Atenolol demostró tener de 6 a 8 hs de acción terapéutica.

El Timolol tuvo de 12 a 24 hs de acción terapéutica en el tratamiento de este padecimiento.

f) La concentración y dosis que se encontraron más efectivas con Pindolol fueron al 1.0% con aplicación cada 8 hs ambos ojos.

En los cuadros y gráficas siguientes se muestran los detalles del estudio desglosados por concentración en cada paciente y su comparación con los otros dos betabloqueadores.



TABLE # 3

CURVA DIURNA DE PRESION INTRAOCULAR ANTES DEL TRATAMIENTO
EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO
DE ANGULO ABIERTO

PACIENTE No.	OJO	T.I.O. en mmHg					
		8AM	10AM	12PM	16PM	20PM	8AM
1	OD	28	27	25	27	29	26
	<u>OI</u>	26	25	24	26	27	25
2	OD	26	26	26	26	26	27
	<u>OI</u>	30	30	28	27	26	29
3	OD	26	27	27	27	28	27
	<u>OI</u>	25	25	26	26	27	26
4	OD	32	26	26	24	22	24
	<u>OI</u>	28	24	24	23	22	23
5	OD	-	-	-	-	-	-
	<u>OI</u>	28	33	30	26	24	30
6	OD	54	54	45	50	53	40
	<u>OI</u>	48	47	38	45	48	34
7	OD	24	24	25	25	25	26
	<u>OI</u>	25	26	26	25	27	27
8	OD	25	24	23	25	26	25
	<u>OI</u>	28	26	25	26	28	25
9	OD	32	32	34	34	33	38
	<u>OI</u>	36	35	33	35	34	40
10	OD	24	24	23	25	26	24
	<u>OI</u>	25	24	24	24	26	25

Los ojos señalados con línea abajo son los que fueron sometidos a tratamiento.

El OD del paciente #5 presentó una úlcera corneal.

TABLA # 4

CURVA DIURNA DE PRESION INIRAOCULAR POSI TRAIAMIEINIO CON PINDOLOL
AL 0.25% EN PACIENIES CON GLAUCOMA
PRIMARIO DE ANGULO ABIERIO

PACIENIE No.	OJO	I.I.O. en mmHg (% disminución de I.I.O.)*					
		8am	10am	12pm	4pm	8pm	8am
1	<u>OD</u>	27(+4)	23(12)	26(0)	26(0)	23(12)	28(+4)
(no tratado)	OI	29(3)	28(7)	28(0)	27(0)	27(+4)	27(7)
7	<u>OD</u>	27(+4)	20(26)	22(19)	24(11)	24(14)	27(0)
(no tratado)	OI	26(+4)	25(0)	24(8)	24(8)	23(15)	29+12)
% disminu- ción de OsDs		+4	19.0	9.5	5.5	13	+2.0
% disminu- ción OsIs (no tratados)		+ .5	3.5	4.0	4.0	5.5	+2.5

* cálculos basados en comparación a los valores diurnos de I.I.O. antes de tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA # 5

CURVA DIURNA DE PRESION INTRAOCULAR POST TRATAMIENTO CON PINDOLOL
al 0.5% EN PACIENTES CON GLAUCOMA
PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO

Paciente		t.i.o., mmHg (% disminución I.I.O.)					
No.	OJO	8am	10am	12pm	4pm	8pm	8am
2	<u>OD</u>	25(+4)	22(15)	23(12)	22(15)	24(8)	24(11)
	<u>OI</u>	25(17)	26(13)	27(4)	26(4)	25(4)	26(10)
3	<u>OD</u>	27(+4)	21(22)	22(19)	19(30)	19(32)	22(19)
	<u>OI</u>	26(+4)	25(0)	25(4)	26(0)	21(22)	-----
4	<u>OD</u>	24(25)	28(+8)	18(31)	17(29)	22(0)	24(0)
	<u>OI</u>	23(18)	27(11)	18(25)	18(22)	19(14)	25(8)
5	<u>OI</u>	30(+7)	28(15)	21(30)	20(30)	19(21)	26(13)
	<u>OD</u>	--	--	--	--	--	--
6	<u>OI</u>	34(29)	38(17)	32(16)	45(0)	40(17)	40(+18)
	<u>OD</u>	40(26)	45(17)	52(13)	56(11)	67(+26)	43(+8)
8	<u>OD</u>	25(0)	22(8)	24(+4)	21(16)	20(23)	23(8)
	<u>OI</u>	25(7)	23(12)	24(0)	20(23)	20(29)	24(4)
9	<u>OD</u>	38(+19)	26(19)	28(18)	28(18)	30(9)	28(26)
	<u>OI</u>	40(+11)	34(3)	36(+9)	32(9)	33(3)	29(28)
10	<u>OD</u>	24(0)	22(8)	23(0)	21(16)	22(15)	24(0)
	<u>OI</u>	24(0)	24(0)	22(8)	20(20)	23(8)	22(8)
% disminu- ción en <u>ojos</u> <u>tratados</u>		2.8	10.3	11.8	19.3	15.6	7.4
% no tratados		6.1	8.0	6.7	12.7	6.9	8.3

TABLE # 6

CURVA DIURNA DE PRESION INTRAOCULAR POSTI TRATAMIENTO CON PINDOLOL
AL 1.0% EN PACIENTES CON GLAUCOMA
PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO

Paciente No.	OJO	I.I.O. mmHg (% disminución I.I.O.)					
		8am	10am	12pm	4pm	8pm	8am
2	<u>OD</u>	27(+4)	14(46)	18(31)	15(42)	20(23)	21(22)
	<u>OI</u>	28(7)	22(27)	25(12)	20(26)	22(15)	25(14)
3	<u>OD</u>	25(4)	16(41)	16(41)	15(44)	16(43)	-----
	<u>OI</u>	26(4)	22(12)	20(23)	19(27)	18(33)	-----
4	<u>OD</u>	23(28)	19(26)	19(26)	19(21)	20(9)	19(21)
	<u>OI</u>	21(25)	20(17)	21(13)	20(13)	21(5)	21(9)
5	<u>OI</u>	19(32)	20(39)	20(33)	21(19)	17(29)	18(40)
	<u>OD</u>	----	----	----	----	----	----
6	<u>OI</u>	36(25)	37(20)	42(+11)	45(0)	46(4)	38(+12)
	<u>OD</u>	42(22)	52(4)	50(+11)	52(4)	59(+11)	38(5)
8	<u>OD</u>	23(8)	22(8)	19(17)	18(28)	19(26)	----
	<u>OI</u>	24(11)	22(15)	19(21)	19(27)	20(29)	----
9	<u>OD</u>	28(13)	27(16)	33(3)	36(+6)	35(+6)	----
	<u>OI</u>	37(+3)	30(14)	36(+9)	40(+14)	38(+12)	----
10	<u>OD</u>	21(13)	20(17)	19(17)	18(28)	19(23)	----
	<u>OI</u>	23(8)	21(13)	21(13)	23(8)	22(12)	----
% disminución en <u>ojos tratados</u>		14.9	26.6	18.1	16.5	14.6	17.8
% disminución en <u>ojos no tratados</u>		9.1	14.6	4.9	14.7	5.0	9.3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA # 7

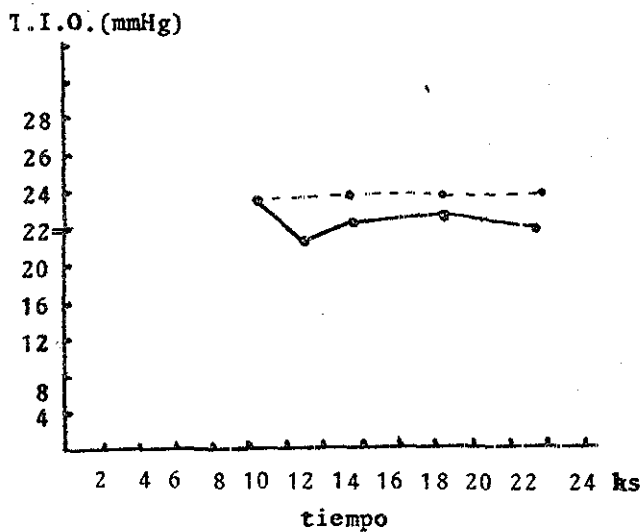
CURVA DIURNA DE PRESION INTRAOCULAR POST TRATAMIENTO CON PINDOLOL
 AL 2.0% EN PACIENTES CON GLAUCOMA
 PRIMARIO DE ANGIO ABIERO

Paciente No.	Ojo	I.I.O. EN MMHG (% disminución I.I.O.)					
		8am	10am	12am	4pm	8pm	8am
4	<u>OD</u>	28(13)	20.5(21)	18(31)	18(25)	18(18)	23(4)
	<u>OI</u>	19(32)	22(8)	22(8)	19(18)	19(14)	23(0)
5	<u>OI</u>	22(21)	21(36)	18(40)	15(42)	20(17)	24(20)
6	<u>OI</u>	34(29)	28(39)	26(43)	31(31)	38(21)	34(0)
	<u>OD</u>	46(15)	48(11)	45(0)	48(4)	58(+9)	43(+8)
8	<u>OD</u>	23(8)	21(13)	20(13)	15(40)	18(31)	23(0)
	<u>OI</u>	24(11)	22(15)	21(13)	18(31)	21(25)	24(4)
9	<u>OD</u>	31(3)	25(22)	31(9)	30(12)	30(9)	32(16)
	<u>OI</u>	38(+6)	28(20)	36(+9)	34(3)	36(+6)	38(5)
10	<u>OD</u>	24(0)	21(13)	20(13)	18(28)	19(27)	24(0)
	<u>OI</u>	26(+4)	26(+8)	22(8)	28(28)	18(28)	25(+4)
<u>% disminución en ojos tratados</u>		12.3	24.0	24.8	29.7	20.5	8.0
<u>% disminución en ojos no tratados</u>		9.6	9.2	4.0	16.8	10.4	0.6

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA # 1

RESPUESTA DESPUES DE APLICACION UNICA DE PINDOLOL AL
0.25%

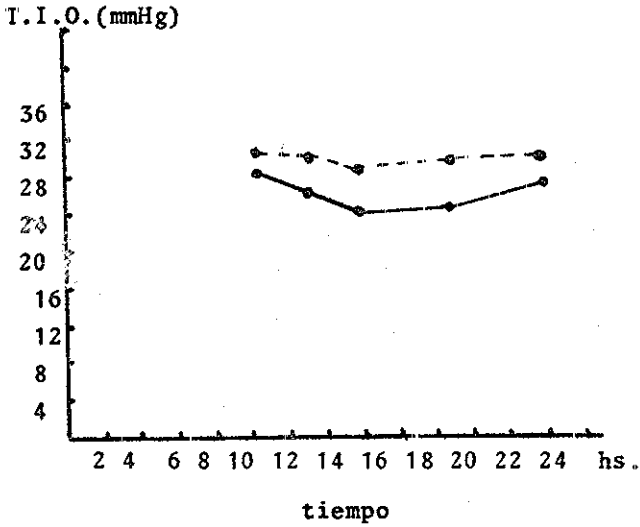


(PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

grafica # 2

RESPUESTA DESPUES DE APLICACION UNICA DE PINDOLOL AL
0.5%

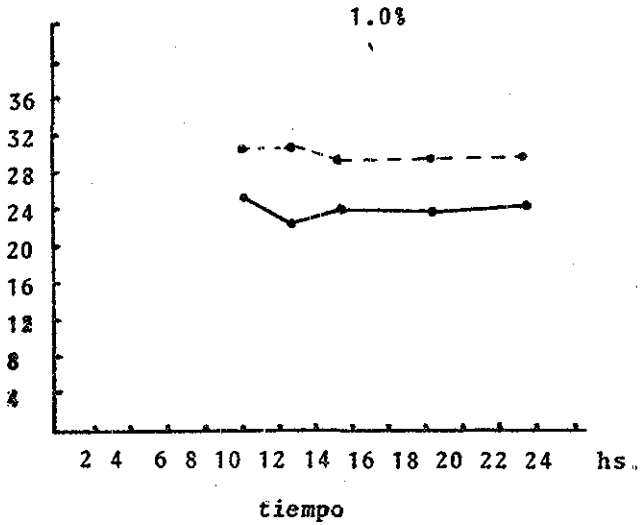


(EN PACIENIES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA # 3

RESPUESTA DESPUES DE APLICACION UNICA DE PINDOLOL AL



(EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO)

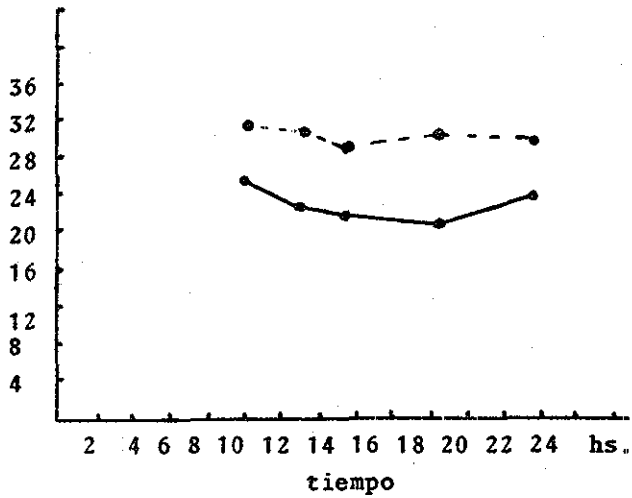
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA # 4

RESPUESTA DESPUES DE APLICACION UNICA DE PINDOLOL AL

I. I. O. (mmHg)

2.0%

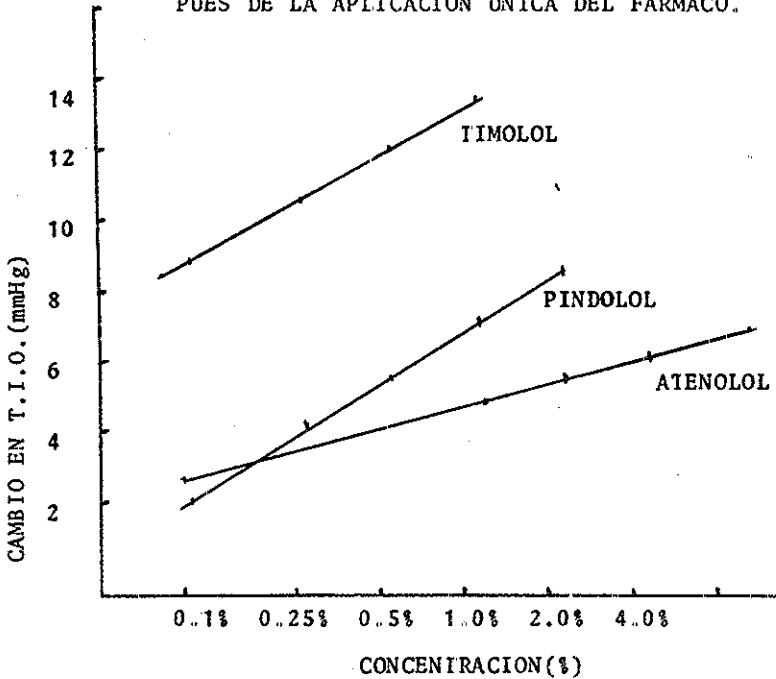


(EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA # 5

GRAFICA DE DOSIS RESPUESIA EN T.I.O. DEL TIMOLOL, PINDOLOL, y ATENOLOL BASADOS EN EL DESENDO MAXIMO DE LA I.I.O. EN 12hs DES PUES DE LA APLICACION UNICA DEL FARMACO.



(EN PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII.- CONCLUSIONES :

ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA ES EL INICIO DE UN ESTUDIO QUE ABARCARA UN UNIVERSO DE TRABAJO MAS AMPLIO, sin embargo muestra claramente el esfuerzo competitivo de la ciencia para llegar al descubrimiento de una droga capaz de controlar " ad integrum " el glaucoma, sin producir efectos indeseables.

El Pindolol, droga que se utilizó en este trabajo, fué sin lugar a dudas un medicamento que no produjo dichos efectos indeseables, sin embargo, como ya se demostró, es de menor potencia terapéutica para disminuir la T. I. O. que el maleato de --TIMCLOL.

Todo esto nos da un panorama de el lugar en el que -- nos encontramos actualmente y de las armas con que contamos para controlar esta padecimiento de tanta trasendencia tanto para el paciente como para el oftalmólogo.

Como en todo, se debe dejar muy claro que " NO EXIS-- TEN ENFERMEDADES SINO ENFERMOS " por lo que a cada paciente, al individualizarle se seleccionará los medicamentos adecuados para el control de su afección, estando con esto seguros de que hemos hecho lo mejor (a nuestro alcance) para ayudarlo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Becker/Shaffer. 1975. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma edit. Toray, Barcelona. Pag. 2-5.
- 2.- José Ma. Simón. 1973. Glaucomas, Hipertensiones oculares. edit. Jims. Barcelona. Pag. 3-4.
- 3.- Katz, I.M., W.A. Hubbard, A.J. Getsonaad A.L. Gould. 1976. Intraocular pressure decrease in normal volunteers following Timolol ophthalmic solution. Invest. Ophthalmol. 15:439-495.
- 4.- J.D. Fitzgerald, 1976. Perspectives in adrenergic Beta receptors blockade. Clinical pharmacol. and therapeutics vol.10 #3 292-396.
- 5.- Alhquist R. 1948. A study of adrenotropic receptors. Amer. J. Ophthalmol. 153:586-600.
- 6.- Lands, A.M., A Arnold, J.P. Mac Auliff, F.P. Luduena and I.G. Brown. 1967. Differentiation of receptor system activates by sympaticomimetic amines. Nature 214:597-598.
- 7.- Powell, C.E. and I.H. Slater. 1957. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 122:480-488.
- 8.- Sears, M.L. and E.H. Barany. 1960. Outflow resistance and adrenergic mechanisms. Arch. Ophthalmol. 64:839-842.
- 9.- Philips, C.I., G. Howitt and D.J. Rowlands. 1967. Propranolol as ocular hypotensive agent. Brit J. Ophthalmol. 51:222-226.
- 10.- Vale, J.A.C.C. Gibbs and C.I. Philips. 1972. Topical Propranolol and ocular tension in the human. Brit. J. Ophthalmol. 56:770-775.
- 11.- Wettrell, K. 1977. Beta-adrenoreceptor antagonism and intraocular pressure: a clinical study on propranolol, practolol and atenolol. Acta Ophthalmol. Suppl. 134:1-54.
- 12.- Felix, R.H., F.A. Ive and M.G.C. Dahl. 1974. Cutaneous and ocular reactions of practolol. Brit. Med. J. 4:321-324.
- 13.- Sharaf, E.E.A. Haruon, Z. Ishaac. I.M. El-Shewy and A. Nassef. 1974. The effects of some beta-adrenergic blockers on human intraocular pressure. Exp. Eye Res. 19:223-227.
- 14.- Bonomi, L. P. Steindler. 1975. Effects of Pindolol on intraocular pressure. Brit J. Ophthalmol. 59:301-303.
- 15.- Zimmerman I.J., H.E. Kaufman. 1977. Dose Response and duration of action of Timolol. Arch. Ophthalmol. 95:605-607.

- 16.-R.C. HEEI, R.N. BROGDEN, I.M. Speight and G.S. Avery. 1979.
Timolol: A review of its therapeutic efficacy in the
Topical treatment of glaucoma. Drugs 17:38-55.
- 17.-Popov, n.g. Stefanov, G. Investigación clínica sobre el betablo-
queador LB-46. Acta Med. 50:49-55. 1972.
- 18.- Gibson, D.G. 1971. Pharmacodynamic properties of B adrenergic
receptors blocking drugs in Man. Drugs. 7:8-38.
- 19.-Bender, F. 1971. Medical treatment of cardiac arrhythmias.
Arch Pharmacolog. '269:272-282.
- 20.-Adler's. Physiology of the eye. Clinical application. 6a edic.
Edit. C.V. Mosby Comp. St. Louis. 1975. Pag 25.