

11234

43

FACULTAD DE MEDICINA
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO
HOSPITAL "LUIS SÁNCHEZ BULNES"

ESTUDIO DE CAMBIOS DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN (ABAK) EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA.

DRA. IRENE CONZALEZ O'HONICH

TESIS DE ESPECIALIDAD *Oftalmología*



2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

TITULO	1 PG
INDICE	2
LISTA DE ABREVIACIONES Y DEFINICIÓN DE TERMINO	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO DEL ESTUDIO	5
METODOLOGÍA	5
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	6
TRATAMIENTO	6
INVESTIGACIÓN DEL ESTUDIO	10
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO	12
EVALUACIÓN DE LA TOLERANCIA	13
TERMINACIÓN PREMATURA Y FIN DEL TRATAMIENTO	13
CALENDARIO	13
DECLARACIÓN DE EVENTOS INDESEABLES	14
CAPTURA DE DATOS	15
RESULTADOS	15
CONCLUSIONES	16
METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	17
NOTA DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES	18
FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO	20
ANEXOS	21
BIBLIOGRAFÍA	36

LISTA DE ABREVIACIONES Y DEFINICION DE LOS TERMINOS

TRL- Tiempo de ruptura de la película lagrimal
CE- Comité de Ética
EVA- Escala visual analógica
GPAA- Glaucoma primario de ángulo abierto
ITT- Intención de tratamiento
PIO- Presión intraocular

VERIFICADO POR

DRA IRENE GONZALEZ OLHOVICH
RESIDENTE APEC

DR. RAMON NARANJO TACKMAN
JEFATURA DEL SERVICIO CORNEA
APEC

DR, FELIX GIL CARRASCO
JEFATURA DEL SERVICIO GLAUCOMA
APEC

DR. PABLO GOLDSCHMID

INTRODUCCION

La hipertoniya ocular es el principal factor de riesgo (6) de GPAA. Los colirios de Betabloqueadores, especialmente el TIMOL, han revolucionado los tratamientos antiglaucomatosos por su acci3n hipotensora ocular (10), resultando ser el tratamiento adecuado para la HTO (11). La mayoria de los colirios betabloqueadores, tienen como conservador el cloruro de Benzaconio. Varios trabajos in vitro han demostrado que ese amonio cuaternario es responsable de citotoxicidad en los tejidos corneales y conjuntivales (7,9,12,13,18,19,27), de desestabilizaci3n de la peli3cula lagrimal(9) y modificaci3n en la actividad celular de los fibroblastos subtenonianos (20).

Estos estudios precl3nicos han sido confirmados cl3nicamente

Schwad. (17) indico que el cloruro de Benzaconio es probablemente el causante del acortamiento de los fondos de saco conjuntivales despu3s de 3 a3os de tratamiento con antiglaucomatosos. M.D Sherwood, al observar biopsias conjuntivales tomados durante trabeculectomias en pacientes con largos tratamientos de antiglaucomatosos, encontrando fen3menos de inflamaci3n y de fibrosis (16). Probablemente debido al uso de conservadores y mediante una t3cnica no invasiva inmunohistol3gica de improntas conjuntivales, C. Baudouin encontr3 estigmas de inflamaci3n en los pacientes tratados con hipotensores oculares que contenian cloruro de Benzaconio (3).

Todas estas modificaciones conjuntivales y epiesclerales perjudiciales, son uno de los responsables en el aumento de la tasa de fracasos de las trabelectomias (14), agravando as3 el futuro visual de los pacientes.

En un estudio reciente, C. Baudouin, et al. (5), demostr3 los efectos histopatol3gicos de los antiglaucomatosos sobre la conjuntiva y el trab3culo de los pacientes tratados por 1 a3o, adem3s confirmaron el papel del cloruro de Benzaconio en las modificaciones inflamatorias de la superficie ocular y la disminuci3n de toxicidad del TIMOLOL sin conservadores, sobre un modelo experimental en el tratamiento terap3utico de ese tipo de patolog3a cr3nica. Los estudios cl3nicos realizados con unidosis (el colirio sin conservador) comercializados en Estados Unidos, han demostrado su eficacia y buena tolerancia (PDR PHTHALMOLOGY, 1994:300-303), pero el costo y la dificultad de acondicionamiento frena su uso (15).

El sistema ABAK, sistema que combina las ventajas de los recipientes multidosis y unidosis, es un frasco de tipo multidosis dotado de un dispositivo que permite proteger la soluci3n sin conservadores de cualquier contaminaci3n bacteriana.

La queratoconjuntivitis seca (QCS) se refiere al ojo seco provocando principalmente una deficiencia lagrimal acuosa. Las principales causas son las siguientes: la atrofia y la fibrosis del tejido lagrimal debidas a la infiltraci3n destructiva de c3lulas monoclonales. Puede aparecer como dos cuadros cl3nicos: (a) QCS pura en la que solo se afectan las gl3ndulas lagrimales; (b) S3ndrome de Sj3gren. Otras causas incluyen destrucci3n de tejido lagrimal, disfunci3n de las gl3ndulas de Meibomio, ausencia de la gl3ndula lagrimal por bloqueo de los conductos excretores o por lesiones neurol3gicas y por inflamaci3n. Los s3ntomas m3s frecuentes son: irritaci3n, sensaci3n de cuerpo extra3o, presencia de mucosidad filamentosas, sensaci3n de pesantez de los p3rpados. A la exploraci3n se observan anomal3as de la peli3cula lagrimal que es uno de los primeros signos que se presentan con aumento de fibrillas mucosas y sustancias de desecho. La mucina contaminada con l3pidos se acumula en la peli3cula lagrimal y tiende a moverse con cada parpadeo.

El menisco lagrimal es de peque3o tama3o y en casos graves ausente. En las anomal3as corneales se puede observar epitelopat3a puntiforme que afecta la porci3n inferior (16).

Diferentes colirios han sido desarrollados con este sistema, entre ellos TIMOLOL 0.25%, 0.50%

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo del presente estudio, es poner en evidencia la prolongación del tiempo de ruptura lagrimal como evidencia de disminución de los signos de inflamación conjuntival en pacientes tratados inicialmente con el colirio de Beta bloqueadores con conservador en monoterapia a la dosis mas fuerte por 6 meses y compararlos con el colirio no conservado (TIMABAK 0.5%), así como demostrar que el uso de TIMOLOL 0.5% en un frasco multidosis con conservado con una gota dos veces al día, después de 6 meses de tratamiento disminuye el TRL; Comparándolo con el TRL en los pacientes tratados con TIMABAK 0.5% con una gota dos veces por día.

La estabilidad de la película lagrimal así como la eficacia en el mantenimiento del equilibrio de la PIO también serán evaluadas.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio clínico de tipo prospectivo, comparativo, abierto, aleatorizado, en grupos paralelos.

Para ser incluidos en el estudio los pacientes deberán ser tratados con colirio Betabloqueador mas conservador por lo menos seis meses antes. Los tratamientos se administraran de manera aleatoria con el fin de obtener dos grupos lo más homogéneos posibles

PACIENTES

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomaron 18 ojos a los que se les dejó con tratamiento de maleato de Timolol al 0.5% con conservador, se les cambio tratamiento de Timolol 0.5% sin conservador a Timolol 0.5% con conservador a 24 ojos.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo del presente estudio, es poner en evidencia la prolongación del tiempo de ruptura lagrimal como evidencia de disminución de los signos de inflamación conjuntival en pacientes tratados inicialmente con el colirio de Beta bloqueadores con conservador en monoterapia a la dosis mas fuerte por 6 meses y compararlos con el colirio no conservado (TIMABAK 0.5%), así como demostrar que el uso de TIMOLOL 0.5% en un frasco multidosis con conservado con una gota dos veces al día, después de 6 meses de tratamiento disminuye el TRL; Comparándolo con el TRL en los pacientes tratados con TIMABAK 0.5% con una gota dos veces por día.

La estabilidad de la película lagrimal así como la eficacia en el mantenimiento del equilibrio de la PIO también serán evaluadas.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio clínico de tipo prospectivo, comparativo, abierto, aleatorizado, en grupos paralelos.

Para ser incluidos en el estudio los pacientes deberán ser tratados con colirio Betabloqueador mas conservador por lo menos seis meses antes. Los tratamientos se administraran de manera aleatoria con el fin de obtener dos grupos lo más homogéneos posibles

PACIENTES

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomaron 18 ojos a los que se les dejó con tratamiento de maleato de Timolol al 0.5% con conservador, se les cambio tratamiento de Timolol 0.5% sin conservador a Timolol 0.5% con conservador a 24 ojos.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años
 - Presentando GPAA: tratamiento con colirio Betabloqueador con Conservador por seis meses por lo menos
 - Controlado con (PIO < de 22mmHg) con colirio Betabloqueador con conservador, bajo monoterapia.
 - Presentando signos clínicos de ojo seco entre los cuales:
 - Datos de función de tipo: -Irritación
 - Prurito y/o sensación de cuerpo extraño.
 - Y/O hiperemia conjuntival (estadio <2)
 - Y/O queratitis Punteado superficial (estadio <2)
- La determinación de los estadios se hará: 0= ausente, 1= ligero (+), 2= moderado (++) , 3= severo (+++).
- Haber firmado formulario de consentimiento

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Pacientes que presenten enfermedades autoinmunes: Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjogren, Vasculitis.
- Presencia de déficit absoluto de campos visuales en los 10º centrales (en perimetría automatizada con fecha inferior de seis meses)
- Agudeza visual corregida mejor de lejos en un ojo <1/10.
- Glaucoma secundario (excepto por pseudoexfoliación y glaucoma pigmentario se pueden incluir).
- Glaucoma secundario a catarata
- Afaquia.
- Alergia ocular conocida
- Hipersensibilidad conocida al TIMOLOL o a los componentes del TIMABAK
- Existencia durante tres meses de antecedente de trauma, infección, inflamación.
- Ligados a los antecedentes y patologías asociados no oftalmológicas:
- Toda patología que contraindique el uso de TIMOLOL (ver anexos), especialmente: - Patología cardiovascular de tipo: Angor de Prinz-Metal , insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, bloqueo Mobitz II-III sin marcapaso, bradicardia (FC menor de 45-50Fc/min), enfermedad de Reynaud, enfermedad circulatoria periférica, hipertensión arterial.
- Ligados a patologías pulmonares de tipo Asma (actual o pasado):
 - Enfermedad obstructiva crónica
- Feocromocitoma tratado.
- Tratamientos oftalmológicos anteriores y/o asociados: -
- Cualquier otro tratamiento ocular tópico de largo plazo utilizado o de posible utilización durante el estudio (excepto lágrimas artificiales sin Conservador).
- Tratamiento ocular local de corto plazo durante el mes anterior a la inclusión.
- Tratamiento oftalmológico con Láser durante tres meses previos.
- Cirugía ocular de < seis meses (que no sea de glaucoma)
- Cirugía de glaucoma de < de un año.
- Lentes de contacto durante los tres meses antes de la inclusión.
- Inicio de nuevos tratamientos oculares previstos durante el periodo del estudio (excepto lagrimas artificiales sin conservador)

-Tratamientos contraindicados asociados al TIMOLOL. :

-Fluctafenina

-Sultropida

-Amiodarona

-Tratamientos antiinflamatorios:

-Sistémicos de largo plazo.

-AINES.

-Corticoesteroides

Si este tipo de tratamiento se suspende mas de un año antes de la fecha de inclusión, se puede incluir.

Criterios generales de no inclusión:

-Participación en otro estudio contemporáneo o cuya suspensión data de < tres meses.

-Adulto con tutoría.

-Pacientes embarazadas o lactando

-Pacientes en edad de procrear o sin método de anticoncepción.

-Cooperación aleatoria y/o no observación prevista durante la prueba.

-Visitas de control imposibles los días D84+/-7 y el D168+/-14.

TRATAMIENTO

UNIDADES TERAPEUTICAS

Composición

PRODUCTO DE PRUEBA: TIBAMAK 0.50%

FRASCO 5ML

COMPOSICIÓN CENTESIMAL

Principio activo

Timolol (DCI) maleato

Expresado en base

500mg

Excipientes

Hidrogenofosfato de sodio dodecahidratado

2850mg

Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado

610mg

Agua purificada

q s.p.100ml

-Tratamientos contraindicados asociados al TIMOLOL. :

-Fluctafenina

-Sultropida

-Amiodarona

-Tratamientos antiinflamatorios:

-Sistémicos de largo plazo.

-AINES.

-Corticoesteroides

Si este tipo de tratamiento se suspende mas de un año antes de la fecha de inclusión, se puede incluir.

Criterios generales de no inclusión:

-Participación en otro estudio contemporáneo o cuya suspensión data de < tres meses.

-Adulto con tutoría.

-Pacientes embarazadas o lactando

-Pacientes en edad de procrear o sin método de anticoncepción.

-Cooperación aleatoria y/o no observación prevista durante la prueba.

-Visitas de control imposibles los días D84+/-7 y el D168+/-14.

TRATAMIENTO

UNIDADES TERAPEUTICAS

Composición

PRODUCTO DE PRUEBA: TIBAMAK 0.50%

FRASCO 5ML

COMPOSICIÓN CENTESIMAL

Principio activo

Timolol (DCI) maleato

Expresado en base

500mg

Excipientes

Hidrogenofosfato de sodio dodecahidratado

2850mg

Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado

610mg

Agua purificada

q s.p.100ml

PRODUCTO DE REFERENCIA TIMOPTOL 0.50%

	FRASCO 3ML	COMPOSICION CENTESIMA
Principio activo		
TIMOLOL (DCI) maleato		
Expresado en base		500mg
Excipientes		
Fosfato monosodico		
Fosfato disódico anihidos		
Cloruro de Benzaconio		
Agua purificada		q s.p 100ml

Dosificación y modalidades de administración

1 gota dos veces por día por ojo patológico (dosificación habitualmente usada por los tratamientos con TIMOLOL).

Los pacientes son informados que deben en la medida de lo posible usar los productos con horario fijo.

Acondicionamiento

El producto de estudio como el producto de referencia salen de la fabricación de lotes comerciales. Únicamente el acondicionamiento primario y el modo de utilización serán conservados, los demás acondicionamientos se verán modificados por las necesidades del estudio.

PRODUCTO DE PRUEBA

Acondicionamiento Primario. Conservación después de la apertura

El TIMABAK 0.50% esta condicionado en un frasco multidosis de tipo ABAK FS 5ml. Este frasco constituye la unidad terapéutica. El rango de conservación después de la primera apertura es de cuatro semanas.

Acondicionamiento Secundario

Cada frasco esta protegido por un sobre embalaje de aluminio sellado.

Acondicionamiento Terciario

Esta constituido de un estuche de cartón.

PRODUCTO DE REFERENCIA

Acondicionamiento Primario Conservación después de apertura.

El TIMOPTOL 0.50% es constituido de un frasco de tipo multidosis
Este frasco contiene la unidad terapéutica y el plazo de conservación después de la primera apertura es de dos semanas

Acondicionamiento Secundario

Cada frasco es presentado dentro de un estuche de cartón

Sobredosis

En caso de sobre dosis el producto, el producto que se de en exceso deberá ser lavado.

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Tratamientos concomitantes enfocados a la oftalmología autorizada.

Únicamente las lágrimas artificiales sin conservadores están autorizadas durante el estudio Un plazo mínimo de 10min deberá ser respetado entre la administración y el colirio de Benzaconio

Tratamientos concomitantes no autorizados.

- Todo tratamiento local ocular (excepción de las lagrimas artificiales sin conservadores) no podrán ser prescritos durante el estudio, solamente en extrema necesidad
- Uso de lentes de contacto

Tratamientos no autorizados sistémicos

- Floctafilina
- Sultopride.
- Amiodarona
- AINES a largo plazo
- Corticoides

INVESTIGACION DEL ESTUDIO

GENERALIDADES

Cuatro visitas serán programadas durante el estudio:

La primera visita D0

La segunda visita M2

La tercera visita M4

La cuarta visita M6

El investigador indicará al paciente que debe dosificar su tratamiento a horarios fijos dos veces por día a doce horas de intervalo. Los horarios serán escogidos en función de las necesidades del paciente y no dependerán de los horarios de medida de presión intraocular.

VISITA DE INCLUSION (D0).

Antes que se inicie el estudio, el investigador obtendrá el consentimiento firmado del paciente después de haberle dado todas las informaciones necesarias

El investigador realizará un cuestionario que permita obtener los datos siguientes:

Datos demográficos: -Nombre y apellido

-Fecha de nacimiento

-Sexo y edad

-Principales antecedentes médicos quirúrgicos patologías concomitantes

-Tratamiento en curso

-Historia oftalmológica del paciente con: - fecha de diagnóstico (GPAA)

Otros antecedentes y patologías asociadas.

Terapéutica ocular en curso

-Signos funcionales existentes: El investigador buscará en el momento de la administración del colirio, la existencia o no de: - Sensación de irritación, ardor, prurito

-Sensación de resequecedad o de cuerpo extraño

El investigador hará llenar al paciente:

-Una escala visual analógica (relativa a la molestia funcional durante la administración)

-La escala visual analógica (EVA), permite al paciente evaluar de forma global la intensidad de la molestia ocular resentida durante la administración del colirio. El paciente pondrá una raya vertical sobre una escala horizontal de diez centímetros no graduada, comportando a su extremidad izquierda la mención " Ninguna molestia durante la administración" y a su extremo derecho " molestia máxima durante su administración". Esta evaluación siempre, será efectuada al principio de las consultas para evitar que el paciente se deje influir por los resultados del examen.

-Las modalidades precisas de los resultados de la escala visual analógica en el anexo 17 2 "escala visual analógica" El valor atribuido será la medida (mm) de la distancia separando la extremidad izquierda de la raya puesta por el paciente.

-El investigador realizará después:

-La medida de la presión intraocular (tonometría de Goldmann).

-El examen con lámpara de hendidura completo: Durante este examen deberán ser registrados los signos físicos siguientes (así como su grado). :- blefaritis u otros padecimientos palpebrales ((0)= ausente, (1)=ligero, (2)= Moderado, (3)= severo)

- Hiperemia conjuntival (0)= ausente, (1)0 ligero es decir vasos conjuntivales ligeramente dilatados

(2)= moderado es decir vasos conjuntivales dilatados así como vasos episclerales (3)= severo es decir vasos conjuntivales y episclerales muy dilatados).

-Folículos – papilas conjuntivales: ((0)= ausentes, (1)= Ligeros, (2)=Moderados, (3)0 severos

-Queratitis punttata superficial- ((0)0 ausente, (1)= ligera, es decir que se tiñe con fluorescencia, (2)= moderada, es decir tinción difusa con la floescencia y ocupa menos de la mitad de la cornea, (3) severa, es decir que tiñe difusamente y ocupa mas de la mitad de la cornea).

-La existencia de efecto Tyndal en la cámara anterior ((0)= ausente, (1)= ligero(+), (2)= moderado(++), (3)= severo(+++).

-La existencia de otras anomalías oculares (si/no + identificación)

El tiempo de ruptura lagrimal (TRL)

Instalación de Fluoresceína en el fondo de saco

Se pide al paciente que parpadee varias veces y después deje de hacerlo

Se inspecciona la película lagrimal con un rayo amplio y un filtro azul cobalto. Tras un intervalo de tiempo, en la película aparecen manchas o líneas negras que indican la formación de áreas secas.

El tiempo de ruptura es el intervalo transcurrido entre el último parpadeo y la aparición de la primera mancha seca distribuida al azar. Un tiempo de ruptura menor a 10 segundos se considera anómalo.

En las siguientes tres visitas, se efectuara lo siguiente:

VISITAS SIGUIENTES

En las tres visitas, se efectuara las investigaciones siguientes

INVESTIGACION	VISITA DE INCLUSION	VISITA M2	VISITA M4	VISITA M6
Consentimiento firmado	X			
Demografía	X			
Antecedentes generales y oftalmológicos	X			
Historia GPAA	X			
Principales patologías asociadas	X	X	X	X
Tratamientos concomitantes	X	X	X	X
Sintomatología ocular (1)	X	X	X	X
EVA	X	X	X	X
Medición de PIO	X	X	X	X
Campos visuales (perimetría automatizada)*	X*	X*	X*	X*

Examen de párpados	X	X	X	X
Examen con lámpara de Hendidura	X	X	X	X
Prueba con fluoresceína	X	X	X	X
TRL	X	X	X	X
Chequeo de lista de inclusión / no inclusión	X			
Fijación de improntas conjuntivales	X	X	X	X
Persistencia eventos indeseables	X	X	X	X
Observación del tratamiento	X	X	X	X
Aceptabilidad de tratamiento	X	X	X	X

- Se realizarán campos visuales si la última fecha del estudio es de mas de 6 meses (1 o 2 campos visuales se realizarán en el estudio).

(1) El investigador anotará al M2, M4 y M6 todos los síntomas encontrados (sensación de irritación, quemazón, ardor y/o sensación de cuerpo extraño). A la instalación del colirio del modo siguiente (+ duración)

0= ausente

1= Presente, pero no importante

2= importante, pero no influye en la vida cotidiana

3= Teniendo consecuencias con la vida cotidiana.

Es obligatorio que los signos funcionales sean informados

EVALUACION DE LA EFICACIA TERAPEUTICA

Los criterios de evaluación serán los siguientes

- En M2, M4 y M6 medición de PIO
- M6 la impresión general del investigador y del paciente al final del estudio. La eficacia del tratamiento se medirá del modo siguiente muy satisfactorio, satisfactorio, poco satisfactorio, y no satisfactorio.

Examen de párpados	X	X	X	X
Examen con lámpara de Hendidura	X	X	X	X
Prueba con fluoresceína	X	X	X	X
TRL	X	X	X	X
Chequeo de lista de inclusión / no inclusión	X			
Fijación de improntas conjuntivales	X	X	X	X
Persistencia eventos indeseables	X	X	X	X
Observación del tratamiento	X	X	X	X
Aceptabilidad de tratamiento	X	X	X	X

- Se realizarán campos visuales si la última fecha del estudio es de mas de 6 meses (1 o 2 campos visuales se realizarán en el estudio).

(1) El investigador anotará al M2, M4 y M6 todos los síntomas encontrados (sensación de irritación, quemazón, ardor y/o sensación de cuerpo extraño). A la instalación del colirio del modo siguiente (+ duración)

0= ausente

1= Presente, pero no importante

2= importante, pero no influye en la vida cotidiana

3= Teniendo consecuencias con la vida cotidiana.

Es obligatorio que los signos funcionales sean informados

EVALUACION DE LA EFICACIA TERAPEUTICA

Los criterios de evaluación serán los siguientes

- En M2, M4 y M6 medición de PIO
- M6 la impresión general del investigador y del paciente al final del estudio. La eficacia del tratamiento se medirá del modo siguiente muy satisfactorio, satisfactorio, poco satisfactorio, y no satisfactorio.

ESTUDIOS DE TOLERANCIA

Evaluación de la tolerancia clínica.

Los criterios de evaluación serán los siguientes:

- Síntomas oculares existentes
- La molestia funcional en el momento de la instalación (por EVA, que se realizara en cada visita)
- Registrar los eventos indeseables, patologías y tratamientos concomitantes.
- Realización de exámenes siguientes:
 - Examinaron en la lámpara de hendidura
 - TRL

TERMINACION PREMATURA Y FIN DEL TRATAMIENTO.

Una terminación definitiva del tratamiento puede ser por los siguientes motivos:

- Causa no médica.
- Desviación mayor del protocolo (no respeto las condiciones fijadas).
- Curación remisión o mejoría notable
- Falta de eficacia
- Pérdida de visión (en este caso todo debe ser escrito para recabar la información del participante).
- Efectos indeseables.

Los motivos y el momento preciso del paro prematuro del tratamiento, en el cuaderno de anotaciones.

Si los motivos del paro del tratamiento, son múltiples el investigador debe de buscar la razón principal.

En caso de paro prematuro del tratamiento no importando la fecha y el motivo una última visita de control será programada lo más rápidamente posible y será considerada como una visita del fin del estudio.

Si el paciente se pierde o no desea ser controlado, será considerado como visita final del estudio.

El investigador debe llenar de manera arbitraria la ficha de consulta prevista será la visita programada más cercana así como la ficha del fin del estudio.

CALENDARIO PROVISIONAL

INICIO DEL ESTUDIO	FIN DEL PERIODO DE INCLUSION	FIN DEL ESTUDIO
12 DICIEMBRE 2001	11 ABRIL 2002	30 OCTUBRE 2002

ESTUDIOS DE TOLERANCIA

Evaluación de la tolerancia clínica.

Los criterios de evaluación serán los siguientes:

- Síntomas oculares existentes
- La molestia funcional en el momento de la instalación (por EVA, que se realizara en cada visita)
- Registrar los eventos indeseables, patologías y tratamientos concomitantes.
- Realización de exámenes siguientes:
 - Examinaron en la lámpara de hendidura
 - TRL

TERMINACION PREMATURA Y FIN DEL TRATAMIENTO.

Una terminación definitiva del tratamiento puede ser por los siguientes motivos:

- Causa no médica.
- Desviación mayor del protocolo (no respeto las condiciones fijadas).
- Curación remisión o mejoría notable
- Falta de eficacia
- Pérdida de visión (en este caso todo debe ser escrito para recabar la información del participante).
- Efectos indeseables.

Los motivos y el momento preciso del paro prematuro del tratamiento, en el cuaderno de anotaciones.

Si los motivos del paro del tratamiento, son múltiples el investigador debe de buscar la razón principal.

En caso de paro prematuro del tratamiento no importando la fecha y el motivo una última visita de control será programada lo más rápidamente posible y será considerada como una visita del fin del estudio.

Si el paciente se pierde o no desea ser controlado, será considerado como visita final del estudio.

El investigador debe llenar de manera arbitraria la ficha de consulta prevista será la visita programada más cercana así como la ficha del fin del estudio.

CALENDARIO PROVISIONAL

INICIO DEL ESTUDIO	FIN DEL PERIODO DE INCLUSION	FIN DEL ESTUDIO
12 DICIEMBRE 2001	11 ABRIL 2002	30 OCTUBRE 2002

DECLARACION DE EVENTOS INDESEABLES

DEFINICION

Eventos indeseables.

Será registrados toda manifestación indeseable observado durante el estudio clínico, con la relación al producto del estudio.

Si la información permite establecer una relación causal con el tratamiento estudiado, ese evento indeseable es considerado como un efecto indeseable.

Eventos indeseables graves

Se considera severa a todo evento indeseable letal o que ponga en riesgo la vida, invalide, incapacite o que provoque una hospitalización prolongada.

Los eventos que necesiten una terapéutica médica o cirugía par prevenir una incapacidad funcional o una invalidación permanente, son también considerados como eventos indeseables graves.

Además de las anomalías congénitas o la predisposición de cáncer son también considerados como eventos indeseables graves.

Se refiere a una reacción nociva y no esperada de un medicamento, que se produce por la dosificación indicada sobre los cuadernos del investigador que es normalmente utilizado por el hombre de la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o la modificación de una función psicológica. En el caso de ensayos clínicos, las consecuencias del uso excesivo, abuso o dependencia y las interacciones con otros medicamentos se considerarán como efectos indeseables.

EFFECTOS INDESEABLES

Durante cada visita deberán de ser anotados la existencia de sensaciones de irritación quemadura o de prurito, así como sensaciones de sequedad y cuerpo extraño durante la administración, informando la duración de los síntomas.

EVENTOS INDESEABLES.

Generalidades.

Todo evento indeseable relacionado al producto estudiado, debe ser objeto de una declaración sobre los formulario previsto para este efecto.

El formulario "eventos indeseables" será sistemáticamente llenado y en caso de eventos indeseables graves las informaciones recabadas en el formulario complementario de eventos indeseables graves, serán igualmente anexados .

Modo de declaración de eventos indeseables no graves

Durante cada visita de control, el investigador preguntará al paciente si ha notado algo inhabitual desde su última consulta.

Cada evento será reportado en el formulario "eventos indeseables".

Serán indicados también:

Cuanto tiempo después de la administración aparecieron los síntomas.

Descripción clínica

Severidad. (1= presente pero no molesta, 2=Molesta, pero no influye en la vida cotidiana, 3= Síntomas incompatibles con la vida cotidiana)

Evolución en particular en caso de readministración del tratamiento.

Existencia de una etiología que no sea de naturaleza médica

El grado de relación con el tratamiento estudiado

CAPTURA DE DATOS.

La captura de los cuadernos de observación se harán con la ayuda de un programa adaptado.

RESULTADOS

Se obtuvieron en total 59 ojos de los cuales se dividieron en dos grupos de forma aleatoria 18 ojos no se les cambió el tratamiento con Timolol 0.5% con conservador durante los seis meses del estudio, en este grupo de presentaron 8 ojos tuvieron terminación prematura del tratamiento, en los primeros meses.

En el segundo grupo a los pacientes que se les cambió el Timolol 0.5% con conservador a Timolol 0.5% sin conservador (TIMABAK), en este grupo fueron 23 ojos teniendo una terminación prematura del tratamiento en 6 ojos.

Las terminaciones prematuras del tratamiento se debieron a diferentes factores de los cuales la mayoría fue el no poder seguir con las citas programadas.

Se tuvo que excluir un ojo del grupo de Timabak por presentar PIO más elevadas de 22 mmhg, teniendo que aumentar un tratamiento adjunto.

En cuanto los resultados podemos observar que en la comparación de los dos medicamentos hay datos que nos interesan mucho, como se observa en el comportamiento de la PIO, donde el Timolol 0.5% con conservador presentó una estabilidad mayor en cuanto a la PIO, no observándose muchas variaciones, manteniéndose en rangos muy parecidos por los seis meses, en cambio con el Timolol 0.5% sin conservador presenta una mayor cantidad de variación, encontrándose un periodo de aumento de PIO y posteriormente niveles más bajos al término del estudio, haciendo notar que en ninguna ocasión se observaron datos de presiones fuera de rangos normales.

Al momento de comparar el TRL entre los dos medicamentos pudimos observar datos que podemos tomar como positivos ya que se encontró una mejoría importante en cuanto al TRL, así como los

Durante cada visita de control, el investigador preguntará al paciente si ha notado algo inhabitual desde su última consulta.

Cada evento será reportado en el formulario "eventos indeseables".

Serán indicados también:

Cuanto tiempo después de la administración aparecieron los síntomas.

Descripción clínica

Severidad. (1= presente pero no molesta, 2=Molesta, pero no influye en la vida cotidiana, 3= Síntomas incompatibles con la vida cotidiana)

Evolución en particular en caso de readministración del tratamiento.

Existencia de una etiología que no sea de naturaleza médica

El grado de relación con el tratamiento estudiado

CAPTURA DE DATOS.

La captura de los cuadernos de observación se harán con la ayuda de un programa adaptado.

RESULTADOS

Se obtuvieron en total 59 ojos de los cuales se dividieron en dos grupos de forma aleatoria 18 ojos no se les cambió el tratamiento con Timolol 0.5% con conservador durante los seis meses del estudio, en este grupo de presentaron 8 ojos tuvieron terminación prematura del tratamiento, en los primeros meses.

En el segundo grupo a los pacientes que se les cambió el Timolol 0.5% con conservador a Timolol 0.5% sin conservador (TIMABAK), en este grupo fueron 23 ojos teniendo una terminación prematura del tratamiento en 6 ojos.

Las terminaciones prematuras del tratamiento se debieron a diferentes factores de los cuales la mayoría fue el no poder seguir con las citas programadas.

Se tuvo que excluir un ojo del grupo de Timabak por presentar PIO más elevadas de 22 mmhg, teniendo que aumentar un tratamiento adjunto.

En cuanto los resultados podemos observar que en la comparación de los dos medicamentos hay datos que nos interesan mucho, como se observa en el comportamiento de la PIO, donde el Timolol 0.5% con conservador presentó una estabilidad mayor en cuanto a la PIO, no observándose muchas variaciones, manteniéndose en rangos muy parecidos por los seis meses, en cambio con el Timolol 0.5% sin conservador presenta una mayor cantidad de variación, encontrándose un periodo de aumento de PIO y posteriormente niveles más bajos al término del estudio, haciendo notar que en ninguna ocasión se observaron datos de presiones fuera de rangos normales.

Al momento de comparar el TRL entre los dos medicamentos pudimos observar datos que podemos tomar como positivos ya que se encontró una mejoría importante en cuanto al TRL, así como los

Durante cada visita de control, el investigador preguntará al paciente si ha notado algo inhabitual desde su última consulta.

Cada evento será reportado en el formulario "eventos indeseables".

Serán indicados también:

Cuanto tiempo después de la administración aparecieron los síntomas.

Descripción clínica

Severidad. (1= presente pero no molesta, 2=Molesta, pero no influye en la vida cotidiana, 3= Síntomas incompatibles con la vida cotidiana)

Evolución en particular en caso de readministración del tratamiento.

Existencia de una etiología que no sea de naturaleza médica

El grado de relación con el tratamiento estudiado

CAPTURA DE DATOS.

La captura de los cuadernos de observación se harán con la ayuda de un programa adaptado.

RESULTADOS

Se obtuvieron en total 59 ojos de los cuales se dividieron en dos grupos de forma aleatoria 18 ojos no se les cambió el tratamiento con Timolol 0.5% con conservador durante los seis meses del estudio, en este grupo de presentaron 8 ojos tuvieron terminación prematura del tratamiento, en los primeros meses.

En el segundo grupo a los pacientes que se les cambió el Timolol 0.5% con conservador a Timolol 0.5% sin conservador (TIMABAK), en este grupo fueron 23 ojos teniendo una terminación prematura del tratamiento en 6 ojos.

Las terminaciones prematuras del tratamiento se debieron a diferentes factores de los cuales la mayoría fue el no poder seguir con las citas programadas.

Se tuvo que excluir un ojo del grupo de Timabak por presentar PIO más elevadas de 22 mmHg, teniendo que aumentar un tratamiento adjunto.

En cuanto los resultados podemos observar que en la comparación de los dos medicamentos hay datos que nos interesan mucho, como se observa en el comportamiento de la PIO, donde el Timolol 0.5% con conservador presentó una estabilidad mayor en cuanto a la PIO, no observándose muchas variaciones, manteniéndose en rangos muy parecidos por los seis meses, en cambio con el Timolol 0.5% sin conservador presenta una mayor cantidad de variación, encontrándose un periodo de aumento de PIO y posteriormente niveles más bajos al término del estudio, haciendo notar que en ninguna ocasión se observaron datos de presiones fuera de rangos normales.

Al momento de comparar el TRL entre los dos medicamentos pudimos observar datos que podemos tomar como positivos ya que se encontró una mejoría importante en cuanto al TRL, así como los

pacientes referían una mejor adaptación al medicamento que no presentaba conservador, en las gráficas se observa que el Timolol 0.5% con conservador presenta una TRL menor de 10 seg durante los 6 meses no teniendo datos de mejoría, en comparación con el Timolol 0.5% sin conservador en el que al principio del estudio presentaba un TRL menor de 10 seg y se observa una mejoría importantísima durante los seis meses presentando niveles muy altos mas de 13 seg al finalizar el estudio

En cuanto a la escala analógica que fue otro parámetro que se analizo para observar las molestias que presentaban las pacientes al momento de la instalación del fármaco, esto haciéndose en una línea en la que el extremo derecho representaba la mínima molestia y en el extremo izquierdo representaba la máxima molestia, en estos resultados podemos concluir que el Timolol 0.5% sin conservador presento menos molestias a la instalación, siento de una manera mas homogénea, los pacientes no presentaron molestias mayores, así como irritación, quemazón, u otras, en comparación con el Timolol 0.5% con conservador que al finalizar el estudio presento una aumento importante de molestias referidas por las pacientes al momento de la instalación del fármaco

CONCLUSIONES

Hay datos importantes como resultado en el estudio, encontrando el uso de conservador en las gotas que usan los pacientes por tiempo prolongado causa ciertas alteraciones clínicas, que se pueden medir en este caso con el TRL, encontrándose una mejoría de calidad de lagrimea en las pacientes que se les retiro el conservador, por consiguiente pensar que la disminución de las molestias al momento de la instalación del medicamento tiene relación con la calidad de la lagrimea y la mejoría de la superficie conjuntival. Estos datos son muy importantes ya que de cierta forma se puede concluir que hay datos de inflamación causada por los conservadores en este caso por el Benzalconio, Al momento de presentar una mejor calidad de lagrimea, nos indica que la posibilidad de se reduzca los síntomas de ojo seco, va a ser para mejoría de las pacientes, ya que las personas que presentan este tipo de padecimientos como GPAA generalmente son de edad avanzada por lo que pueden presentar una queratitis por falta de lubricación en las mucosas, aumentado que la administración de fármacos con conservador, disminuyen así la calidad de lagrimea y provocando mas problemas de ojo seco

En cuanto a la PIO, el principio activo del medicamento es el mismo, Maleato de Timolol 0.5% en las concentraciones iguales, al presentar una PIO más estable en los pacientes que se les dejo el mismo tratamiento en los pacientes a los que se les cambio al parecer presentaron algunos reajustes en los primeros meses después del cambio, llegando al final del estudio con PIO mas controladas que con el Timolol 0.5% con conservador, podríamos pensar que al momento de una nueva instalación de un fármaco se pueden presentar en los primeros meses un periodo de reajuste para posteriormente tener su niveles óptimos para su eficacia completa, teniendo en cuenta que no se observaron cambios importantes en los cuales se mantuvo un control de la PIO en rangos normales, presentando solo pequeñas variaciones, cabe mencionar que el principio activo de los dos fármacos es el mismo, y se podría pensar que el hecho de no presentar ningún tipo de conservador, puede influir en pequeñas cantidades para la buena impregnación del fármaco

Un dato importante que pudo observar es que se encontraron un mayor numero de Terminaciones prematuras de tratamiento en el grupo de Timolol 0.5% con conservador, esto pudiéndose atribuir que no presentaba ningún interés para las pacientes el seguir con un medicamento que no sentían

pacientes referían una mejor adaptación al medicamento que no presentaba conservador, en las gráficas se observa que el Timolol 0.5% con conservador presenta una TRL menor de 10 seg durante los 6 meses no teniendo datos de mejoría, en comparación con el Timolol 0.5% sin conservador en el que al principio del estudio presentaba un TRL menor de 10 seg y se observa una mejoría importantísima durante los seis meses presentando niveles muy altos mas de 13 seg al finalizar el estudio

En cuanto a la escala analógica que fue otro parámetro que se analizo para observar las molestias que presentaban las pacientes al momento de la instalación del fármaco, esto haciéndose en una línea en la que el extremo derecho representaba la mínima molestia y en el extremo izquierdo representaba la máxima molestia, en estos resultados podemos concluir que el Timolol 0.5% sin conservador presento menos molestias a la instalación, siento de una manera mas homogénea, los pacientes no presentaron molestias mayores, así como irritación, quemazón, u otras, en comparación con el Timolol 0.5% con conservador que al finalizar el estudio presento una aumento importante de molestias referidas por las pacientes al momento de la instalación del fármaco

CONCLUSIONES

Hay datos importantes como resultado en el estudio, encontrando el uso de conservador en las gotas que usan los pacientes por tiempo prolongado causa ciertas alteraciones clínicas, que se pueden medir en este caso con el TRL, encontrándose una mejoría de calidad de lagrime en las pacientes que se les retiro el conservador, por consiguiente pensar que la disminución de las molestias al momento de la instalación del medicamento tiene relación con la calidad de la lagrime y la mejoría de la superficie conjuntival. Estos datos son muy importantes ya que de cierta forma se puede concluir que hay datos de inflamación causada por los conservadores en este caso por el Benzalconio, Al momento de presentar una mejor calidad de lagrime, nos indica que la posibilidad de se reduzca los síntomas de ojo seco, va a ser para mejoría de las pacientes, ya que las personas que presentan este tipo de padecimientos como GPAA generalmente son de edad avanzada por lo que pueden presentar una queratitis por falta de lubricación en las mucosas, aumentado que la administración de fármacos con conservador, disminuyen así la calidad de lagrime y provocando mas problemas de ojo seco

En cuanto a la PIO, el principio activo del medicamento es el mismo, Maleato de Timolol 0.5% en las concentraciones iguales, al presentar una PIO más estable en los pacientes que se les dejo el mismo tratamiento en los pacientes a los que se les cambio al parecer presentaron algunos reajustes en los primeros meses después del cambio, llegando al final del estudio con PIO mas controladas que con el Timolol 0.5% con conservador, podríamos pensar que al momento de una nueva instalación de un fármaco se pueden presentar en los primeros meses un periodo de reajuste para posteriormente tener su niveles óptimos para su eficacia completa, teniendo en cuenta que no se observaron cambios importantes en los cuales se mantuvo un control de la PIO en rangos normales, presentando solo pequeñas variaciones, cabe mencionar que el principio activo de los dos fármacos es el mismo, y se podría pensar que el hecho de no presentar ningún tipo de conservador, puede influir en pequeñas cantidades para la buena impregnación del fármaco

Un dato importante que pudo observar es que se encontraron un mayor numero de Terminaciones prematuras de tratamiento en el grupo de Timolol 0.5% con conservador, esto pudiéndose atribuir que no presentaba ningún interés para las pacientes el seguir con un medicamento que no sentían

algun cambio positivo, al contrario de las pacientes que se les cambio el medicamento, presentaban mayor interés en el estudio, y siempre referían mejoría. La mayoría de nuestros pacientes fueron mujeres solo un hombre termino el estudio, con esto podemos concluir que en este tipo de patologías generalmente se presenta en mujeres en edades que van de la quinta y sexta década de la vida, por lo que para este tipo de pacientes es mejor no tener mas factores para que presenten mas molestias de tipo de ojo seco.

Como conclusión podemos decir que el uso de conservadores como el Benzaconio causa alteraciones en la superficie conjuntival, de manera inflamatoria, causando cambios importantes en la película lagrimal y reflejándose como alteraciones de ojo seco, esto nos puede hacer pensar que efectivamente como lo comentan los trabajos anteriores el uso de conservador podría ser el causal de muchas alteraciones y falla en los tratamientos quirúrgicos para tratarse tipo de patologías, ya que son pacientes que requieren tiempo prolongado de uso de gotas, no solo en el pensar en los síntomas de los pacientes, si no en su futuro visual.

**ASOCIACIÓN PAARA EVITAR LA CEGUERA
HOSPITAL “LUIS SÁNCHEZ BULNES”**

ESTUDIO DE CAMBIOS DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN (ABAK) EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA.

NOTA DE INFORMACION AL PACIENTE

Señora, Señorita, Señor.

Objetivo del estudio:

Usted actualmente es tratado por una presión ocular elevada, con un colirio beta bloqueador. Este tratamiento efectivo es usado a largo plazo y permite obtener una disminución notable de su presión ocular. Contiene en mínimas cantidades un conservador destinado a evitar la contaminación del frasco.

Este conservador puede ser más o menos bien tolerado y puede en ocasiones conllevar a alergias o irritaciones.

Su oftalmólogo le propone participar en el presente estudio clínico, con el objeto de demostrar que un colirio sin conservadores en uso a largo plazo tiene mejor tolerancia que un colirio con conservadores.

Si usted acepta participar a este estudio se le solicitará que se trate con TIMABAK 0.50% (TIMOLOL sin conservadores) o con TIMOPTOL 0-50% colirio. Los dos productos tienen una eficacia mente equivalente y se le tratará de manera aleatoria.

El estudio dura seis meses. Están previstas dos visitas de control dentro del cuadro del estudio: La primera tres meses después del principio del tratamiento la segunda seis meses después. Les pedimos respetar estrictamente las fechas fijadas.

Con el fin de verificar el estado de la superficie ocular, además de los exámenes habitualmente realizados en consulta de oftalmología, su médico realizara durante esas visitas improntas conjuntivales. Este examen no es doloroso.

Usted utilizara el colirio que él médico prescribe, dos ocasiones por día con doce horas de intervalo (una administración en la mañana y otra en la noche. Si usted recibe TIMABAK 0.50% colirio, constatará que el frasco es más voluminoso que los que reciben habitualmente. La manera de manipularlo será explicado en una nota de utilización que le será dada.

Durante todo el periodo del estudio deberá únicamente aplicarse las gotas prescritas, excepto necesidad y después de haber consultado al medico que lo sigue en el estudio.

Beneficios y riesgos

El uso de un colirio sin conservadores, que tiene las mismas virtudes terapéuticas que el medicamento que usted aplica habitualmente, deberá permitir mejorar la tolerancia del tratamiento, y es muy importante ya que el tratamiento debe de ser aplicado durante largos periodos.

TIMABAK también es un colirio Beta bloqueador y esta sometido a las mismas precauciones de empleo que su tratamiento habitual. Estas precauciones deben de ser conocidas por su medico y como todo tratamiento es imperativo respetarlo y seguir las recomendaciones dadas por su médico.

Aspecto legal

Este estudio conforme a la ley ha sido aprobado por el comité ética, del hospital. Usted tiene libertad de aceptar o de rechazar la participación en este estudio. En todo momento puede Usted retirarse de este ensayo clínico sin correr ningún prejuicio, sin tener que dar explicaciones o sin que esto comprometa de ninguna manera con su doctor.

Le pedimos simplemente que le avise lo más rápido posible si usted deja el estudio.

Toda la información proporcionada será tratada con el más estricto anonimato y confidencialidad. Los datos médicos que le conciernen, así como las relativas a sus costumbres de vida necesarias para el análisis de datos harán objeto de un tratamiento informático confidencial. Su médico queda a su disposición para contestar todas las preguntas sobre el estudio.

LES AGRADECEMOS SU PARTICIPACION

FIRMA: LEI LA NOTA DE INFORMACIÓN (PACIENTE)

19

**ASOCIACIÓN PAARA EVITAR LA CEGUERA
HOSPITAL "LUIS SÁNCHEZ BULNES"**

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

ESTUDIO DE CAMBIOS DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN (ABAK). EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA.

El que suscribe, acepta voluntariamente participar en el estudio realizado en APEC con un colirio que contiene TIMOLOL 0.50% sin conservador (TIMABAK 0.50%)

He sido plenamente informado por DR. de su naturaleza, de su objetivo y duración, así como de lo que es esperado de mí. El documento de información que ha sido proporcionado esta adjunto a este formulario.

Tuve la posibilidad de hacerle preguntas al DR. sobre todos los aspectos del estudio y he entendido las respuestas y la información que he recibido.

Acepto que el DR. utilice la información de mi historia clínica y mis tratamientos dentro del más estricto secreto médico y de anonimato. Los datos que me conciernen serán estrictamente confidenciales.

Acepto seguir todas las instrucciones que me serán dadas durante el estudio y Acepto cooperar con el DR. e informarlo de inmediato de cualquier alteración de mi salud.

Acepto de no buscar a restringir el uso de los resultado del estudio y acepto un particular que esos resultados pueden ser divulgados a las autoridades administrativas de la salud en el mundo entero.

Acepto que los datos registrados a la ocasión de este estudio puedan ser objeto de un tratamiento informatizado.

Entiendo que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento sin necesidad de justificar mi decisión.

NOMBRE Y APELLIDO DEL PACIENTE

FIRMA

FECHA

Confirmando haber explicado al paciente arriba mencionado la naturaleza, la meta y los riesgos potenciales del estudio.

NOMBRE DEL DOCTOR (FIRMA)

ANEXOS

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LACEGUERA EN MÉXICO
HOSPITAL "LIUS SÁNCHEZ BULNES"

CUADERNO DE EVALUACION

**ESTUDIO DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN
CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN
(ABAK). EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE
ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO
BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA**

PACIENTE NUMERO : _____

"

APELLIDO: _____

NOMBRE: _____

FECHA DE INCLUSIÓN: _____
(D/M/A)

SEGUIDO POR EL DOCTOR: _____

ESTUDIO DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN (ABAK). EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA

INVESTIGACION	VISITA DE INCLUSION	VISITA M2	VISITA M4	VISITA M6
Consentimiento firmado	X			
Demografía	X			
Antecedentes generales y oftalmológicos	X			
Historia GPAA	X			
Principales patologías asociadas	X	X	X	X
Tratamientos concomitantes	X	X	X	X
Sintomatología ocular (1)	X	X	X	X
EVA	X	X	X	X
Medición de PIO	X	X	X	X
Campos visuales (perimetría automatizada)*	X*	X*	X*	X*
Examen de párpados	X	X	X	X
Examen con lámpara de Hendidura	X	X	X	X
Prueba con fluoresceína	X	X	X	X
TRL	X	X	X	X
Chequeo de lista de inclusión/no inclusión	X			
Fijación de improntas conjuntivales	X	X	X	X
Persistencia eventos indeseables	X	X	X	X
Observación del tratamiento	X	X	X	X
Aceptabilidad de tratamiento	X	X	X	X

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- EDAD MAYOR DE 18 AÑOS
- GLAUCOMA PRIMARIO ANGULO ABIERTO
- TRATAMIENTO CON COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR POR MAS DE SEIS MESES
- PIO MENOR DE 22mmHg CON COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA CON DOSIS MAS FUERTE OR MAS DE TRES MESES

ESTUDIO DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN (ABAK). EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA
D0-M2-M4-M6

Llenarse por el paciente en cada visita

HOSPITAL APEC

NUMERO DE PACIENTE: _____

NOMBRE: _____

APELLIDO: _____

VISITA DE INCLUSIÓN D0

DEMOGRAFÍA

HISTORIA OFTALMOLÓGICA

HISTORIA FARMACOLÓGICA OFTALMICA

**HISTORIA DE TRATAMIENTOS OFTALMOLÓGICOS
(CIRUGÍAS, LASER, OTROS)**

OTROS ANTECEDENTES MEDICOS Y CIRUGÍAS NOTABLES

EVENTO(S) CLINICO(S) CONCOMITANTES(S)

SINTOMATOLOGÍA OCULAR

RESULTADO OFTALMOLÓGICO

**EXAMEN DE LAMPARA DE HENDIDURA/TIEMPO DE RUPTURA
LAGRIMAL**

VERIFICACIÓN DE CRITERIOS DE INCLUSIÓN

VERIFICACIÓN DE CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

ESTADO DEL PACIENTE A LA INCLUSIÓN

IMPRONTAS CONJUNTIVALES FIJADAS

**ENTREGA DE MEDICAMENTO: _____
(No DE FRASCOS)**

ESCALA ANALÓGICA DIA 0

FECHA: _____

La escala visual analógica de la molestia de la dosificación del tratamiento:

Evalué sus molestias a la instalación del colirio actual (colirio betabloqueador con conservador), colocando una línea vertical sobre la línea que se localiza en la parte inferior, el extremo de la izquierda representa “ la ausencia total de molestia ocular”, y en el otro extremo “la molestia ocular muy importante que usted puede sentir”

“ausencia total
de molestia _____
instalación”

“ molestia
máxima a la
instalación”

ESTUDIO DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN (ABAK). EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA
D0-M2-M4-M6

Llenarse por el paciente en cada visita

HOSPITAL APEC

NUMERO DE PACIENTE: _____

NOMBRE: _____

APELLIDO: _____

PRIMERA VISITA DE SEGUIMIENTO M2

SINTOMATOLOGÍA OCULAR

EVENTOS CLINICOS

TRATAMIENTOS MEDICOS CONCOMITANTES

BALANCE OFTALMOLÓGICO

**EXAMEN EN LA LAMPARA DE HENDIDURA/ TIEMPO DE
RUPTURA LAGRIMAL**

IMPRONTAS CONJUNTIVALES FIJADAS

CONTROL DE LA OBSERVACIÓN DEL FÁRMACO

**ENTREGA DE MEDICAMENTO: _____
(No DE FRASCOS)**

ESTADO DEL PACIENTE EN LA VISITA M2

ESCALA ANALÓGICA M2

FECHA: _____

La escala visual analógica de la molestia de la dosificación del tratamiento:

Evalué sus molestias a la instalación del colirio actual (colirio betabloqueador con conservador), colocando una línea vertical sobre la línea que se localiza en la parte inferior, el extremo de la izquierda representa “ la ausencia total de molestia ocular”, y en el otro extremo “la molestia ocular muy importante que usted puede sentir”.

“ausencia total
de molestia
instalación”

“ molestia
máxima a la
instalación”

ESTUDIO DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN (ABAK) EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO BETA BLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA
D0-M2-M4-M6

Llenarse por el paciente en cada visita

HOSPITAL APEC

NUMERO DE PACIENTE: _____

NOMBRE: _____

APELLIDO: _____

SEGUNDA VISITA DE SEGUIMIENTO M4

SINTOMATOLOGÍA OCULAR

EVENTOS CLINICOS

TRATAMIENTOS MEDICOS CONCOMITANTES

BILAN OFTALMOLÓGICO

**EXAMEN EN LA LAMPARA DE HENDIDURA/ TIEMPO DE
RUPTURA LAGRIMAL**

IMPRONTAS CONJUNTIVALES FIJADAS

CONTROL DE LA OBSERVACIÓN DEL FÁRMACO

ENTREGA DE MEDICAMENTO:_____

ESTADO DEL PACIENTE EN LA VISITA M4

ESCALA ANALÓGICA M4

FECHA: _____

La escala visual analógica de la molestia de la dosificación del tratamiento:

Evalué sus molestias a la instalación del colirio actual (colirio betabloqueador con conservador), colocando una línea vertical sobre la línea que se localiza en la parte inferior, el extremo de la izquierda representa “ la ausencia total de molestia ocular”, y en el otro extremo “la molestia ocular muy importante que usted puede sentir”

“ausencia total
de molestia
instalación”

“ molestia
máxima a la
instalación”

ESTUDIO DEL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL CON TIMOLOL SIN CONSERVADOR EN UN DISPOSITIVO QUE EVITE LA CONTAMINACIÓN (ABAK) EN PACIENTES QUE PRESENTAN GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO, INICIALMENTE TRATADOS POR COLIRIO BETABLOQUEADOR CON CONSERVADOR EN MONOTERAPIA.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA
D0-M2-M4-M6

Llenarse por el paciente en cada visita

HOSPITAL APEC

NUMERO DE PACIENTE: _____

NOMBRE: _____

APELLIDO: _____

TERCERA VISITA DE SEGUIMIENTO M6

SINTOMATOLOGÍA OCULAR

EVENTOS CLINICOS

TRATAMIENTOS MEDICOS CONCOMITANTES

BILAN OFTALMOLÓGICO

**EXAMEN EN LA LAMPARA DE HENDIDURA/ TIEMPO DE
RUPTURA LAGRIMAL**

IMPRONTAS CONJUNTIVALES FIJADAS

CONTROL DE LA OBSERVACIÓN DEL FÁRMACO

ENTREGA DE MEDICAMENTO: _____

ESTADO DEL PACIENTE EN LA VISITA M6

ESCALA ANALÓGICA M6

FECHA: _____

La escala visual analógica de la molestia de la dosificación del tratamiento:

Evalúe sus molestias a la instalación del colirio actual (colirio betabloqueador con conservador), colocando una línea vertical sobre la línea que se localiza en la parte inferior, el extremo de la izquierda representa “ la ausencia total de molestia ocular”, y en el otro extremo “la molestia ocular muy importante que usted puede sentir”

“ausencia total
de molestia
instalación”

“ molestia
máxima a la
instalación”

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES OFTALMOLÓGICOS

D0

M2

M4

M6

OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

DEFINICIONES

EVENTOS INDESEABLES

Toda manifestación indeseable sobre la persona, durante el estudio clínico, que se manifieste como consecuencia o no de los fármacos en estudio.

Si la información presentada tiene una relación causal con el tratamiento en estudio ese evento indeseable se considerara como un efecto indeseable.

EVENTO INDESEABLE GRAVE

Un evento indeseable letal o que peligr la vida o causa invalidez o incapacidad o que provoque una hospitalización prolongada.

Los eventos que necesite una terapéutica médica o quirúrgica para prevenir una incapacidad funcional o invalidez permanente son también considerados eventos indeseables graves.

EVENTOS INDESEABLES NO GRAVES

Un evento indeseable que no entre en la definición de “evento indeseable grave”.

EVENTO INDESEABLE NO ESPERADOS

Un evento indeseable no mencionado, de su tipo, su gravedad o su frecuencia, sobre trabajos de investigación en curso o sobre el resumen de las características del producto.

EFECTO INDESEABLE

Una reacción nociva y no deseada a un medicamento, producida después de una dosificación indicada por la investigación (o en el resumen de las características del producto), o normalmente utilizada por el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o la modificación de una función fisiológica.

En el caso de ensayo clínico, los resultados por sobredosis, abuso o dependencia y las interacciones con otros medicamentos deben considerarse efectos no deseados.

EFECTOS INDESEABLES ESPERADOS

En cada visita, será anotado la existencia de cesación de irritación, ardor o de prurito a la instalación y de sensación de cuerpo extraño, precisando la duración.

FICHA DE EVENTOS INDESEABLES

RECOPIACIÓN DE EVENTOS INDESEABLES

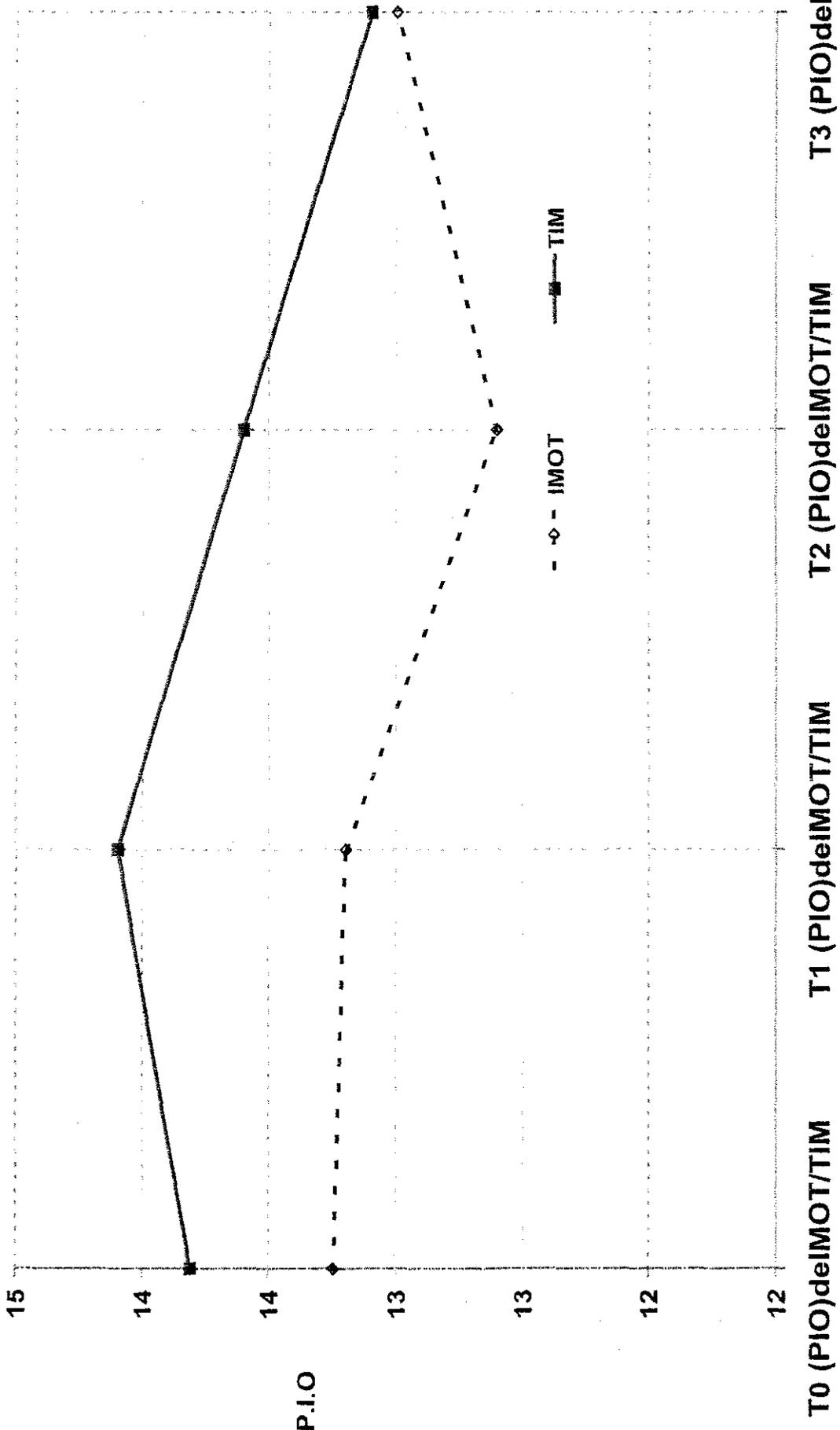
Pacientes	Sexo	Fecha De Nac.	T0	Tratamiento y T	P.O	R.T.U	Tratamiento Actual	Escala Analógica
10 F	Edad 64	11/01/38	T 0	Imot > 1año	Izquierdo	Derecho	Derecho	7
			T1 (M2)	Imabak	16	16	7	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	15	14	10	Imabak
			T3 (M6)	Imabak	13	14	12	Imabak
11 F	Edad 73	23/01/29	T 0	Imot > 2año	Izquierdo	Derecho	Derecho	11
			T1 (M2)	Imabak	16	16	9	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	12	11	12	Imabak
			T3 (M6)	Imabak	14	12	11	Imabak
1 F	Edad 73	03/08/29	T 0	Imot > 6meses	n	n	6	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	13	14	8	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	12	12	12	Imabak
			T3 (M6)	Imabak	14	14	15	Imabak
3 F	Edad 77	25/07/25	T 0	Imot > 6meses	n	n	7	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	14	13	7	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	12	12	11	Imabak
			T3 (M6)	Imabak	14	13	12	Imabak
4 F	Edad 69	07/05/33	T 0	Imot > 6meses	n	n	16	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	10	10	16	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	14	13	12	Imabak
			T3 (M6)	Imabak	16	16	14	Imabak
5 F	Edad 76	24/07/26	T 0	Imot > 6meses	n	n	14	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	16	14	7	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	20	20	10	Imabak
			T3 (M6)	Imabak	16	16	10	Imabak
6 F	Edad 59	21/05/43	T 0	Imot > 6meses	n	n	12	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	12	13	10	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	perdido	18	perdido	8
			T3 (M6)	Imabak	perdido	12	perdido	10
8 F	Edad 70	16/07/32	T 0	Imot > 6meses	n	n	14	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	13	14	6	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	16	16	9	Imabak
			T3 (M6)	Imabak	15	14	13	Imabak
9 MASC	Edad 42	20/03/60	T 0	Imot > 8meses	n	n	16	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	14	14	5	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	14	14	12	Imabak
			T3 (M6)	Imabak	16	16	11	Imabak
2 F	Edad 60	08/03/42	T 0	Imot > 6meses	n	n	12	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	n	n	5	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	n	n	n	No regreso
			T3 (M6)	Imabak	n	n	n	No regreso
7 F	Edad 69	04/06/33	T 0	Imot > 2años	n	n	14	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	n	n	n	No regreso
			T2 (M4)	Imabak	n	n	n	No regreso
			T3 (M6)	Imabak	n	n	n	No regreso
12 F	Edad 69	09/03/33	T 0	Imot > 6meses	n	n	12	Imabak
			T1 (M2)	Imabak	n	n	10	Imabak
			T2 (M4)	Imabak	n	n	n	No regreso
			T3 (M6)	Imabak	n	n	n	No regreso

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

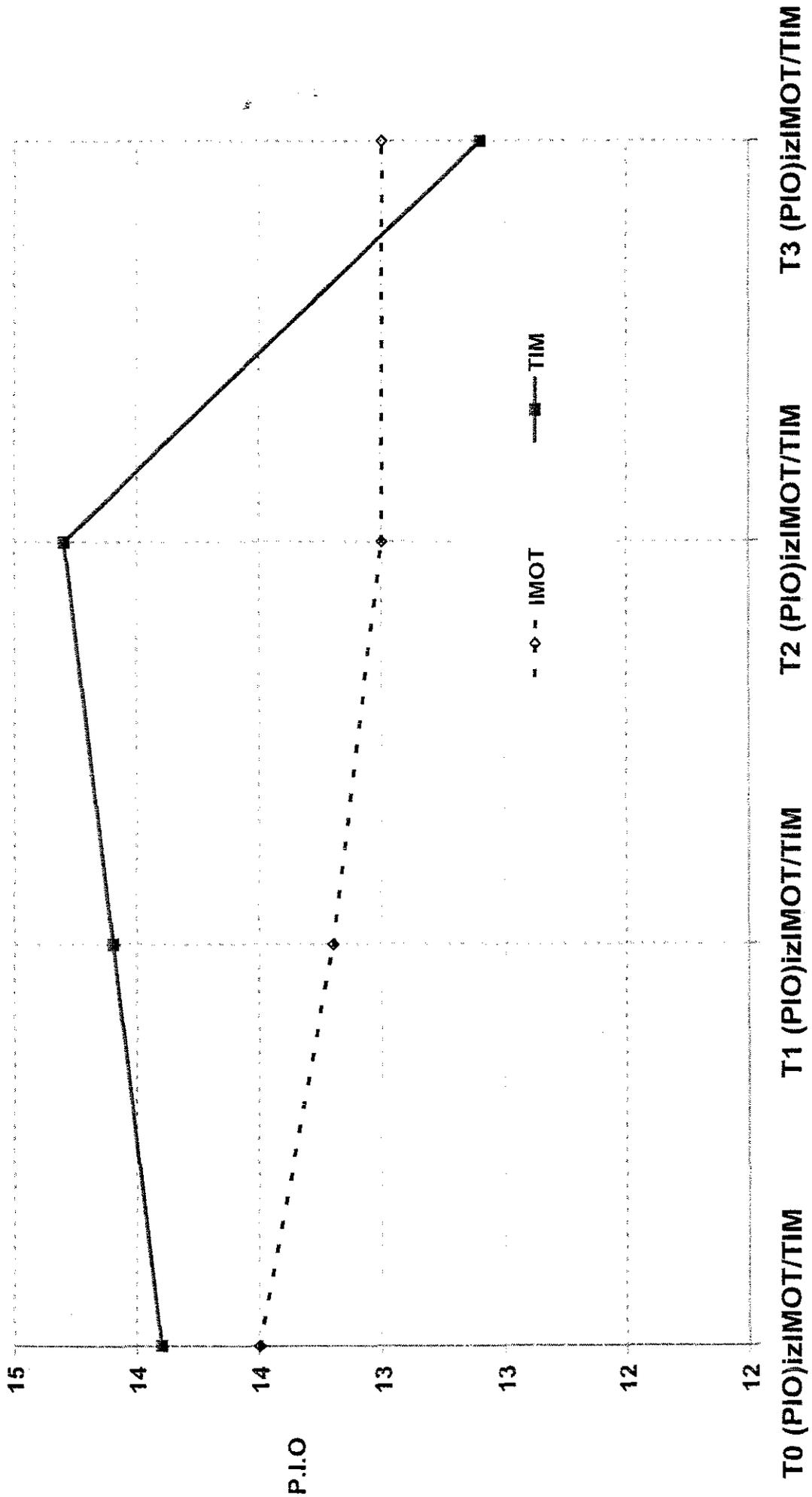
Pacientes	Sexo	Fecha De Nac.	T(I)	Tratamiento y T	P.I.O	R.T.U	Tratamiento Actual	Escala Analógica
VII	F	22/01/34	T 0		Izquierdo	Derecho		
	Edad 68		T1 (M2)	Imot >6meses	N/A	N/A	6	7 Imot
			T2 (M4)	Imot	14	14	5	7 Imot
			T3 (M6)	Imot	14	12	6	7 Imot
IX	F	14/12/31					7	6 Imot
	Edad 71		T 0	Imot >2año	10	10	10	10 Imot
			T1 (M2)	Imot	10	10	7	7 Imot
			T2 (M4)	Imot	14	14	5	5 Imot
I	F	24/02/38					7	7 Imot
	Edad 64		T 0	Imot >6meses	16	16	8	8 Imot
			T1 (M2)	Imot	12	12	10	10 Imot
			T2 (M4)	Imot	14	14	9	9 Imot
III	F	12/09/21					8	7 Imot
	Edad 81		T1 (M2)	Imot >1año	12	12	6	6 Imot
			T2 (M4)	Imot	14	14	4	4 Imot
			T3 (M6)	Imot	16	14	7	7 Imot
V	F	03/12/43					6	5 Imot
	Edad 59		T 0	Imot >1año	14	13	6	5 Imot
			T1 (M2)	Imot	16	16	9	9 Imot
			T2 (M4)	Imot	11	11	13	11 Imot
II	F	15/10/62					10	8 Imot
	Edad 40		T3 (M6)	Imot	12	13	10	8 Imot
			T 0	Imot >6meses	16	17	n	Imot
			T1 (M2)	Imot	n	n	n	No regreso
IV	F	06/04/35					n	No regreso
	Edad 67		T2 (M4)	Imot	n	n	n	No regreso
			T3 (M6)	Imot	n	n	n	No regreso
			T 0	Imot >6meses	14	12	5	5 Imot
VI	F	30/05/33					n	No regreso
	Edad 69		T1 (M2)	Imot	n	n	n	No regreso
			T2 (M4)	Imot	n	n	n	No regreso
			T3 (M6)	Imot	n	n	n	No regreso
X	F	15/03/29					8	8 Imot
	Edad 73		T 0	Imot >3años	10	10	8	8 Imot
			T1 (M2)	Imot	n	n	n	No regreso
			T2 (M4)	Imot	n	n	n	No regreso

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

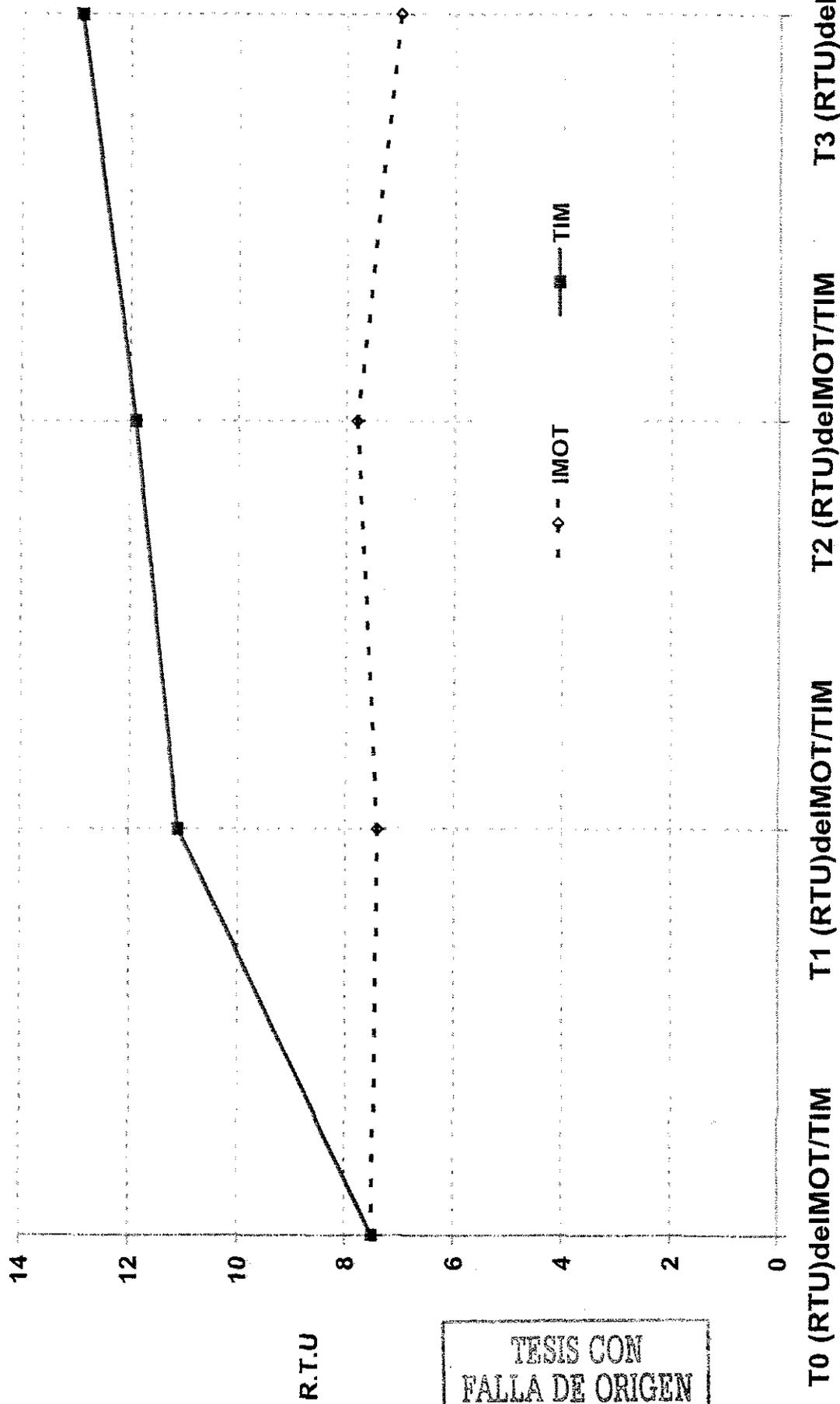
Comparacion de la evolucion de la PIO del ojo derecho IMOT/TIM



Comparacion de la evolucion de la PIO del ojo izquierdo IMOT/TIM

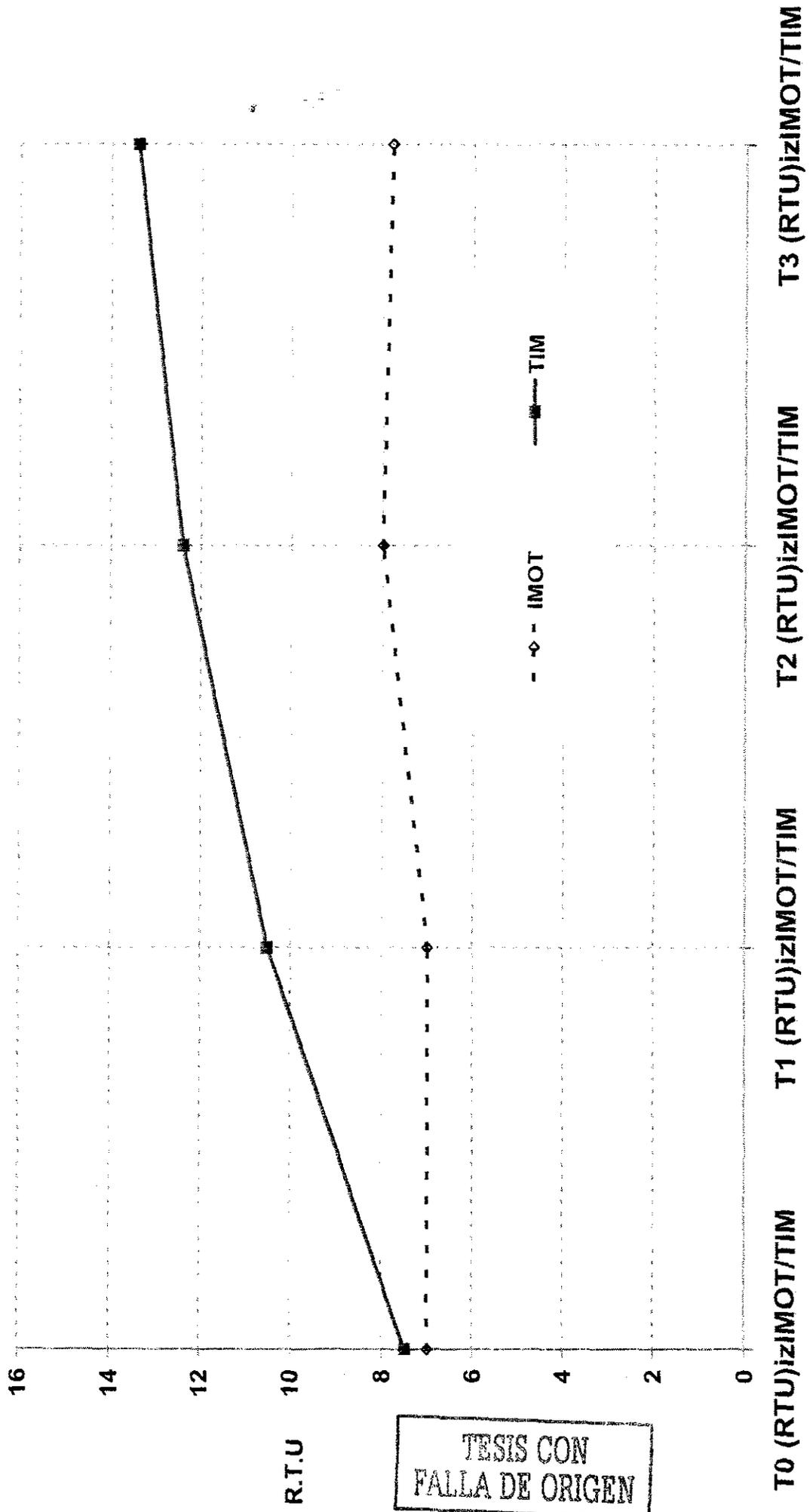


Comparacion de la evolucion del RTU del ojo derecho IMOT/TIM



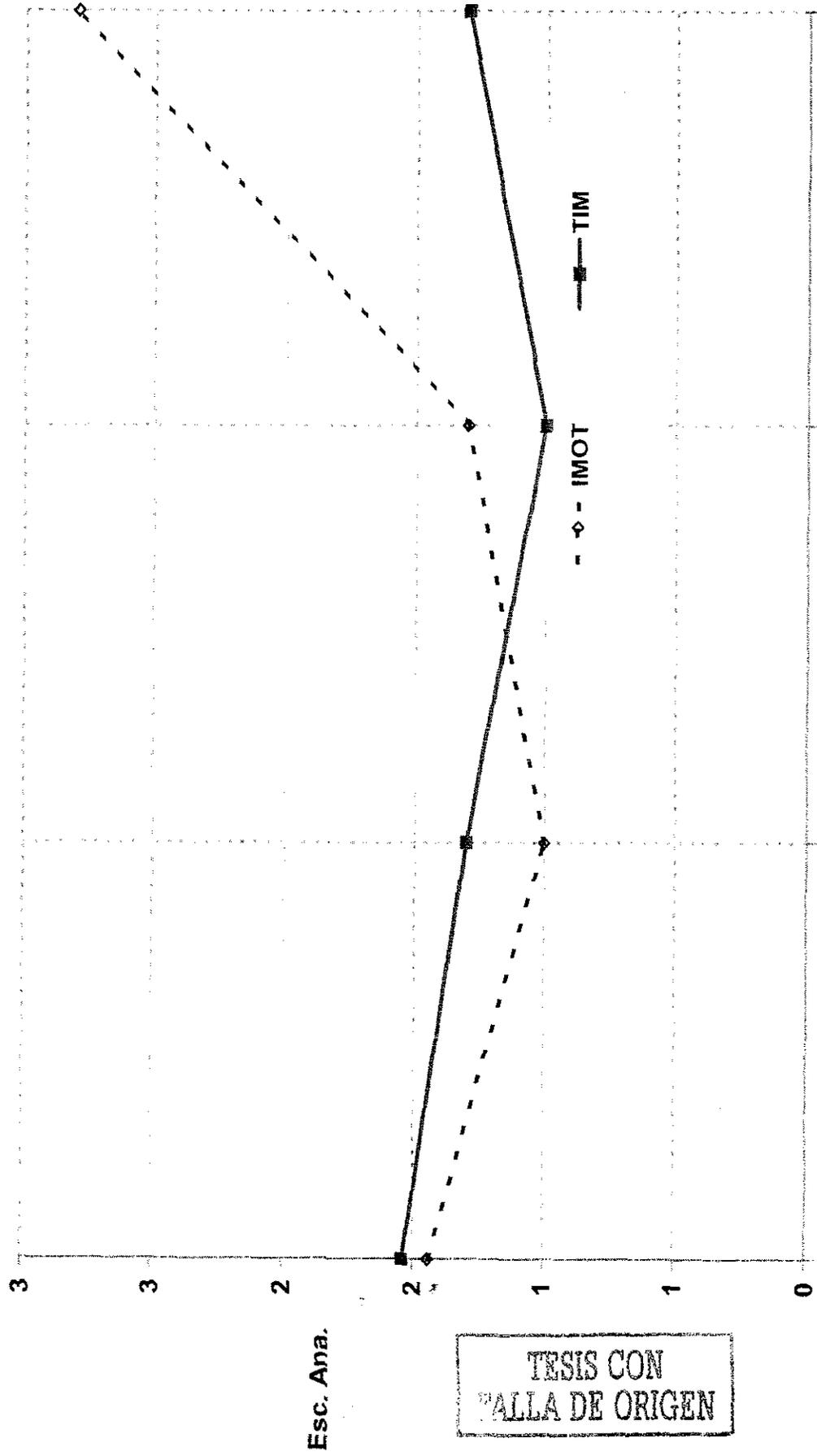
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Comparacion de la evolucion del RTU del ojo izquierdo IMOT/TIM



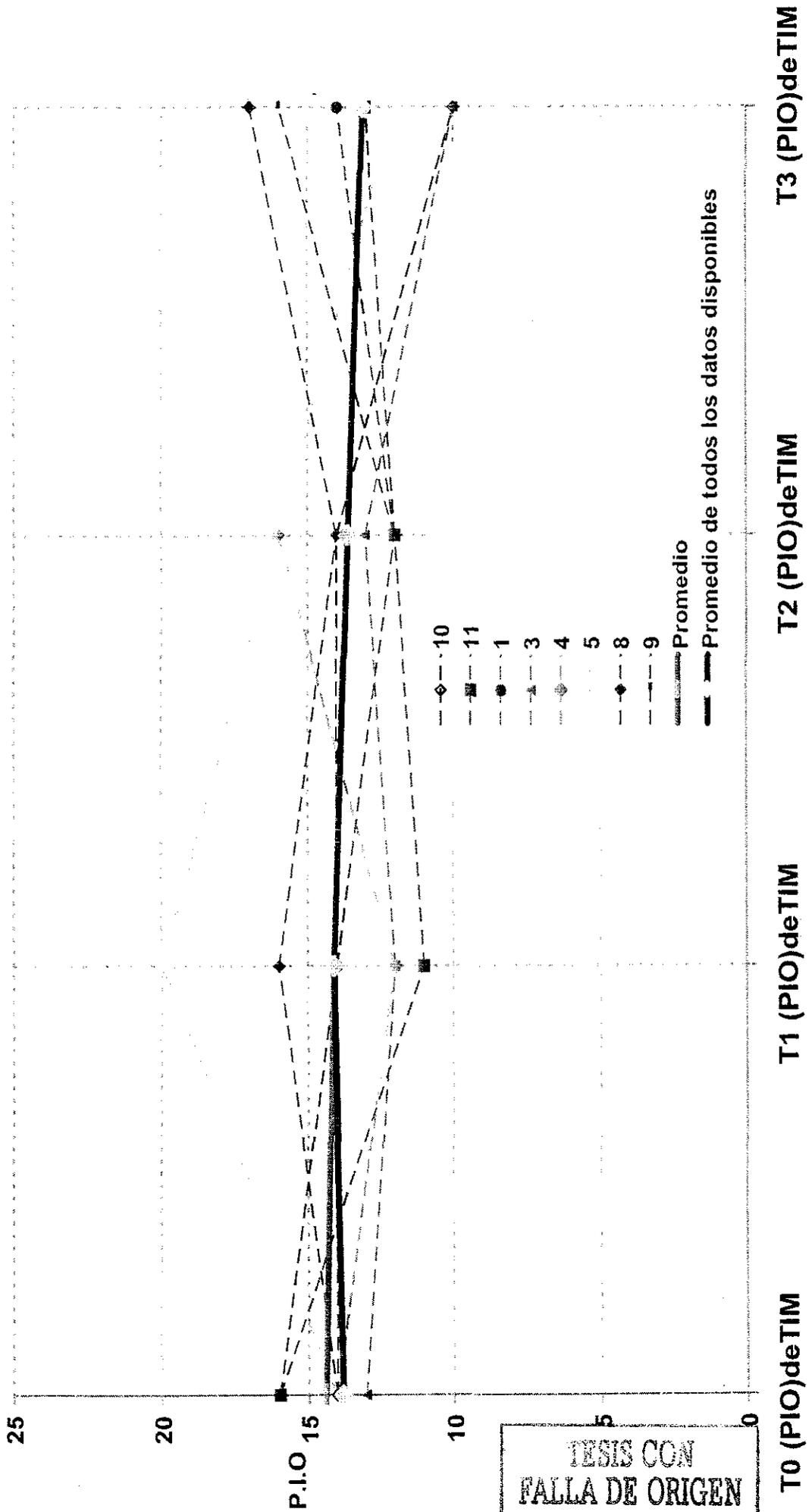
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Comparacion de la evolucion de la escala analogica IMOT/TIM

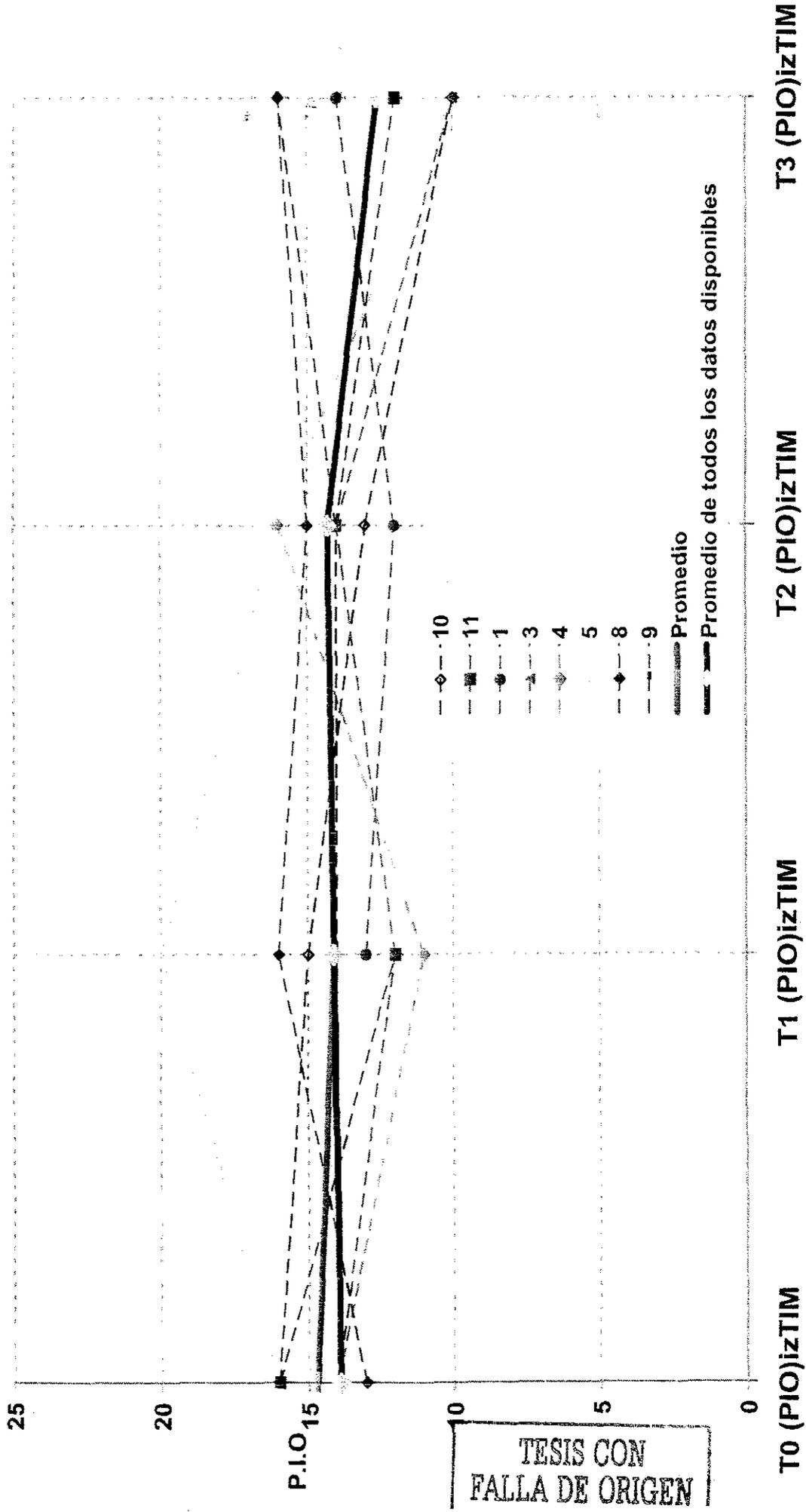


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

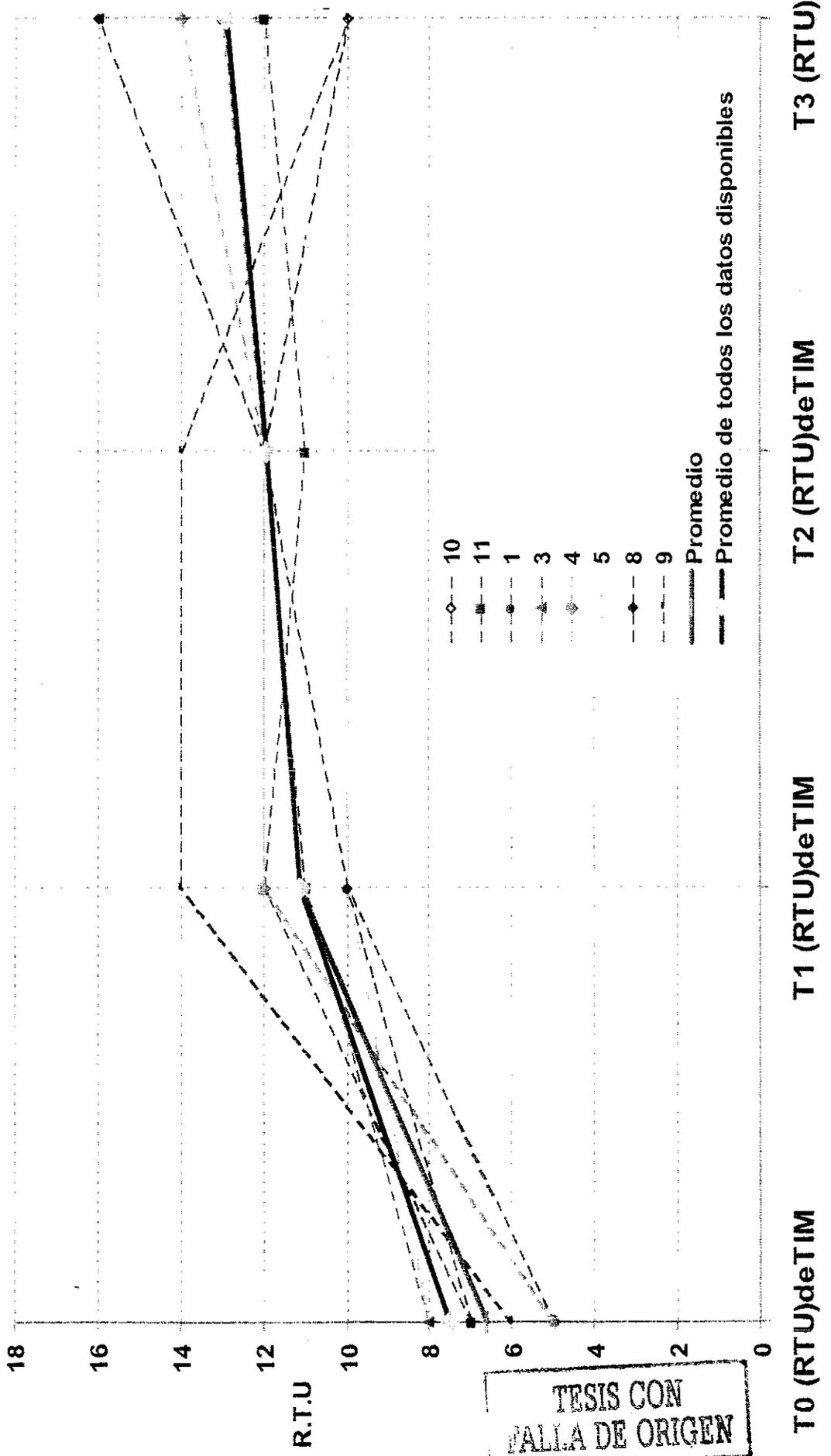
Evolucion del PIO del ojo derecho



Evolucion del PIO del ojo izquierdo

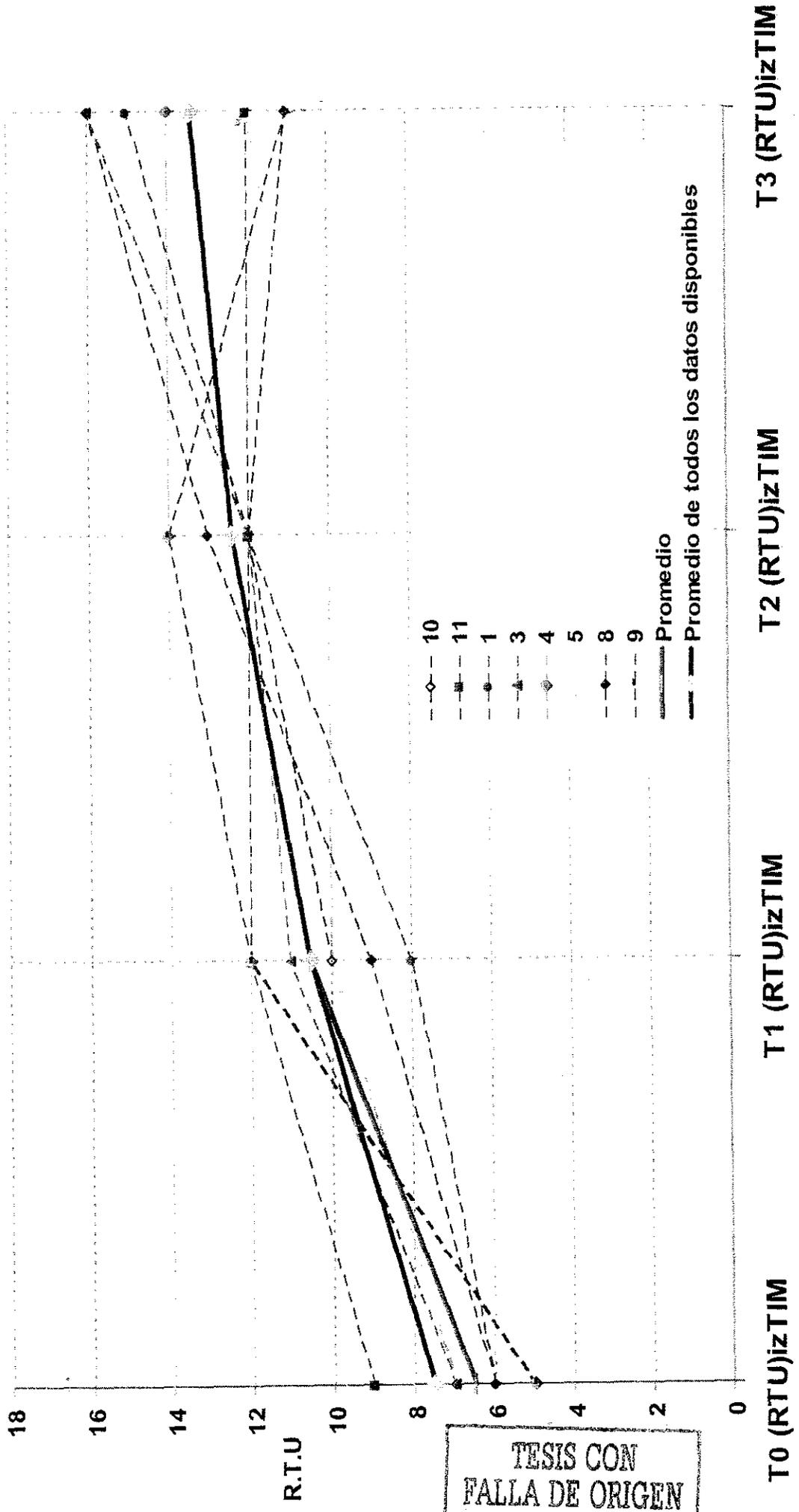


Evolucion del RTU del ojo derecho

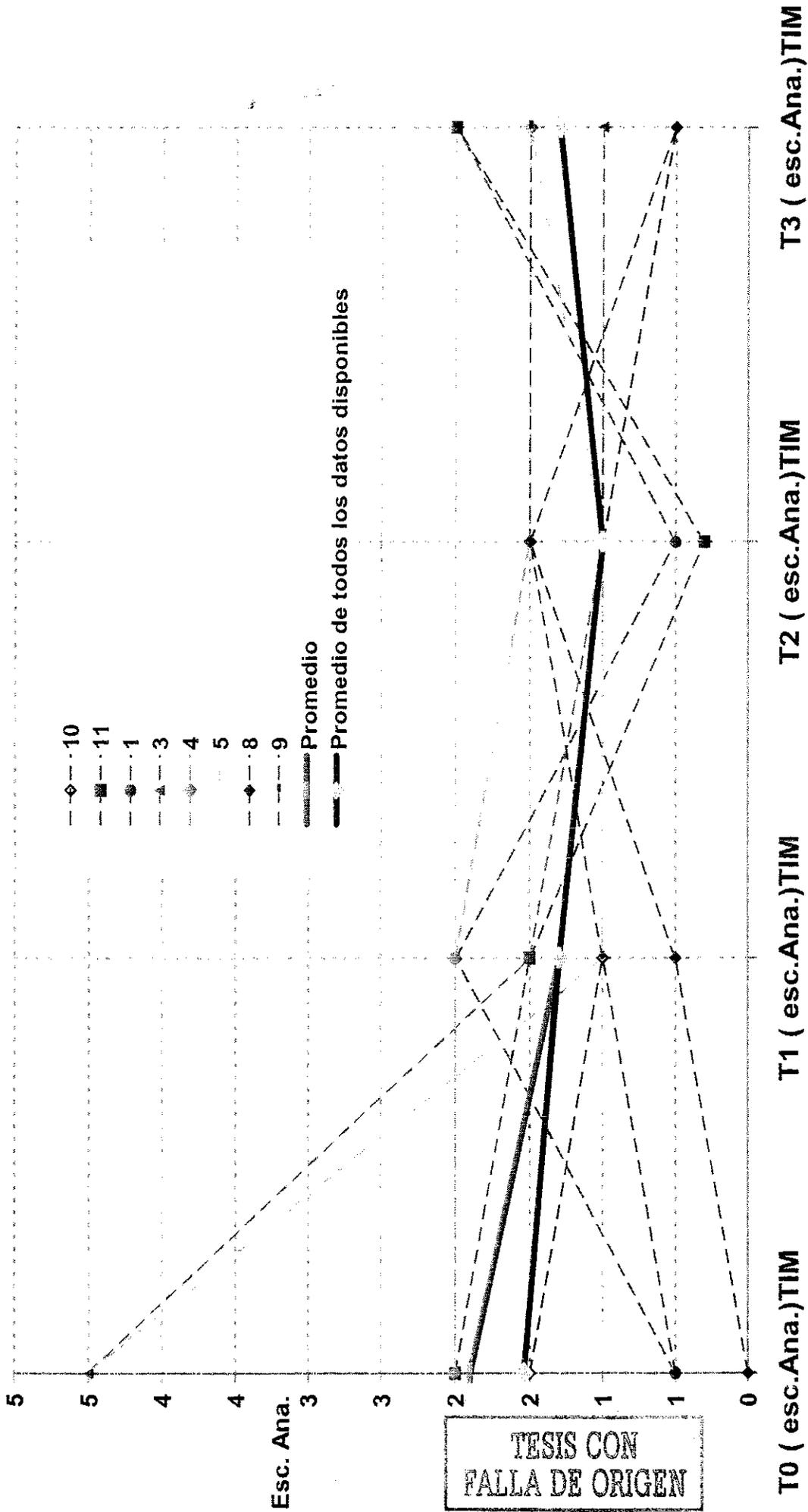


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

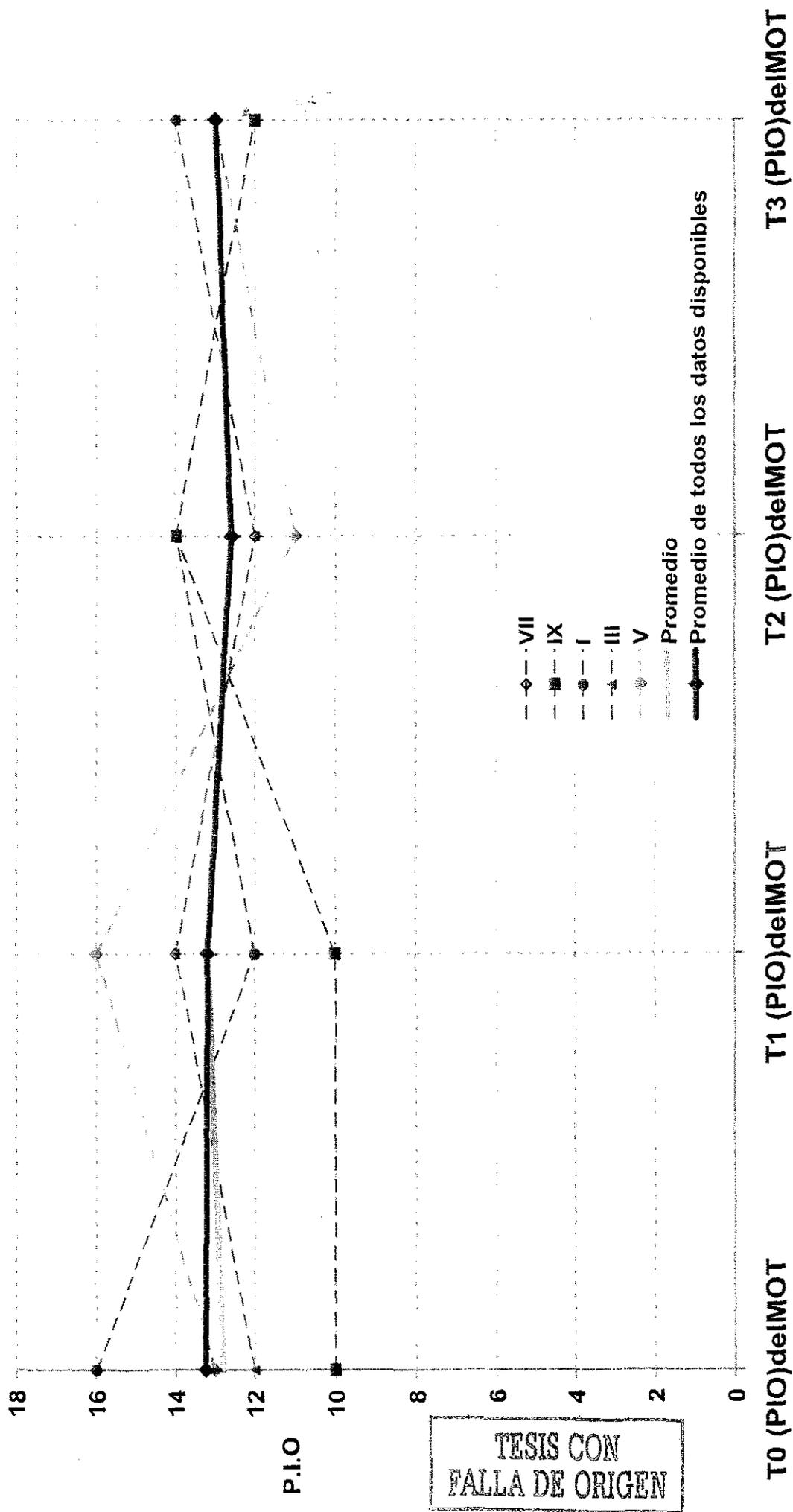
Evolucion del RTU del ojo izquierdo



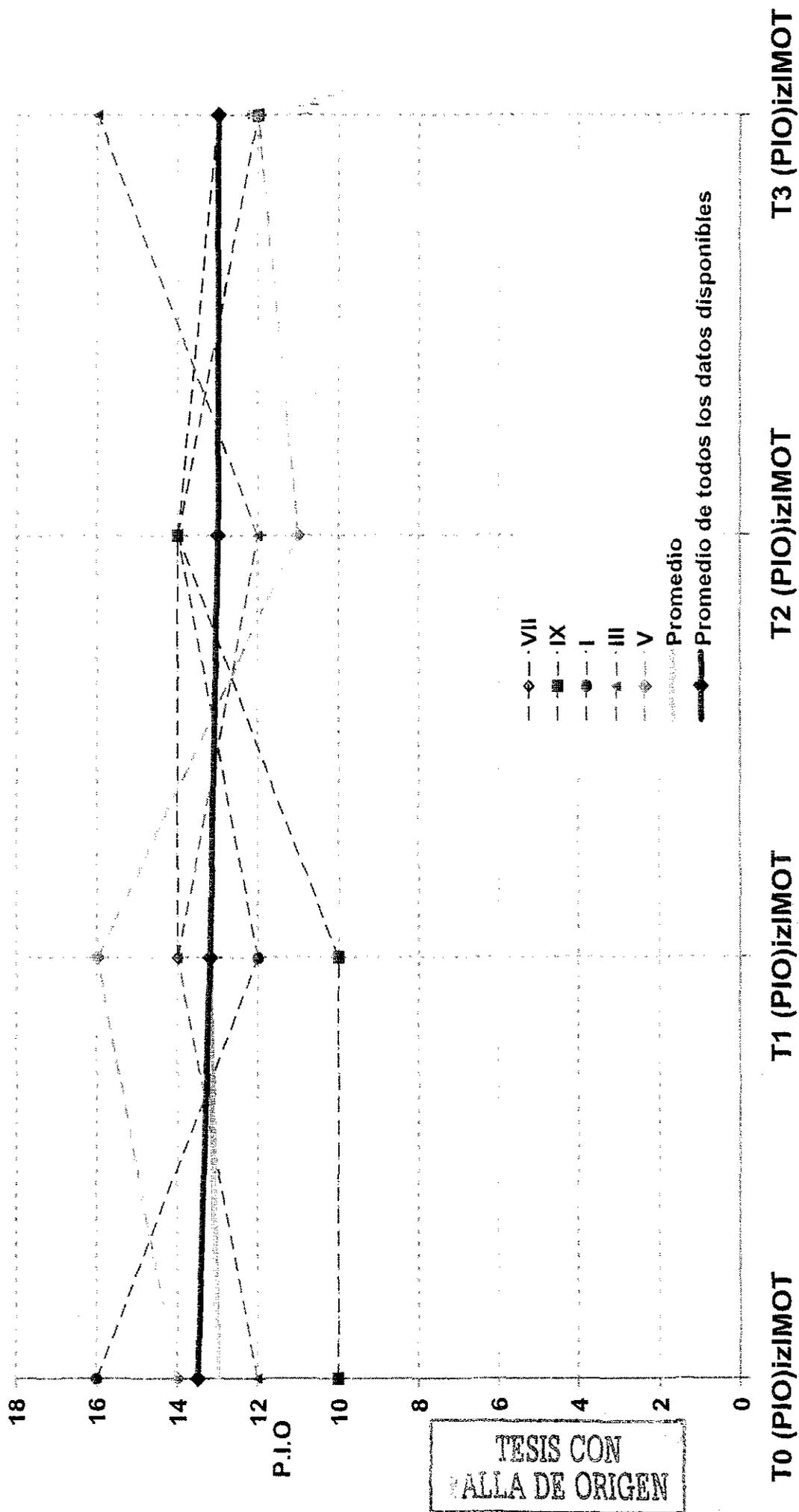
Evolucion de la Escala Analogica TIMABAK



Evolucion del PIO del ojo derecho

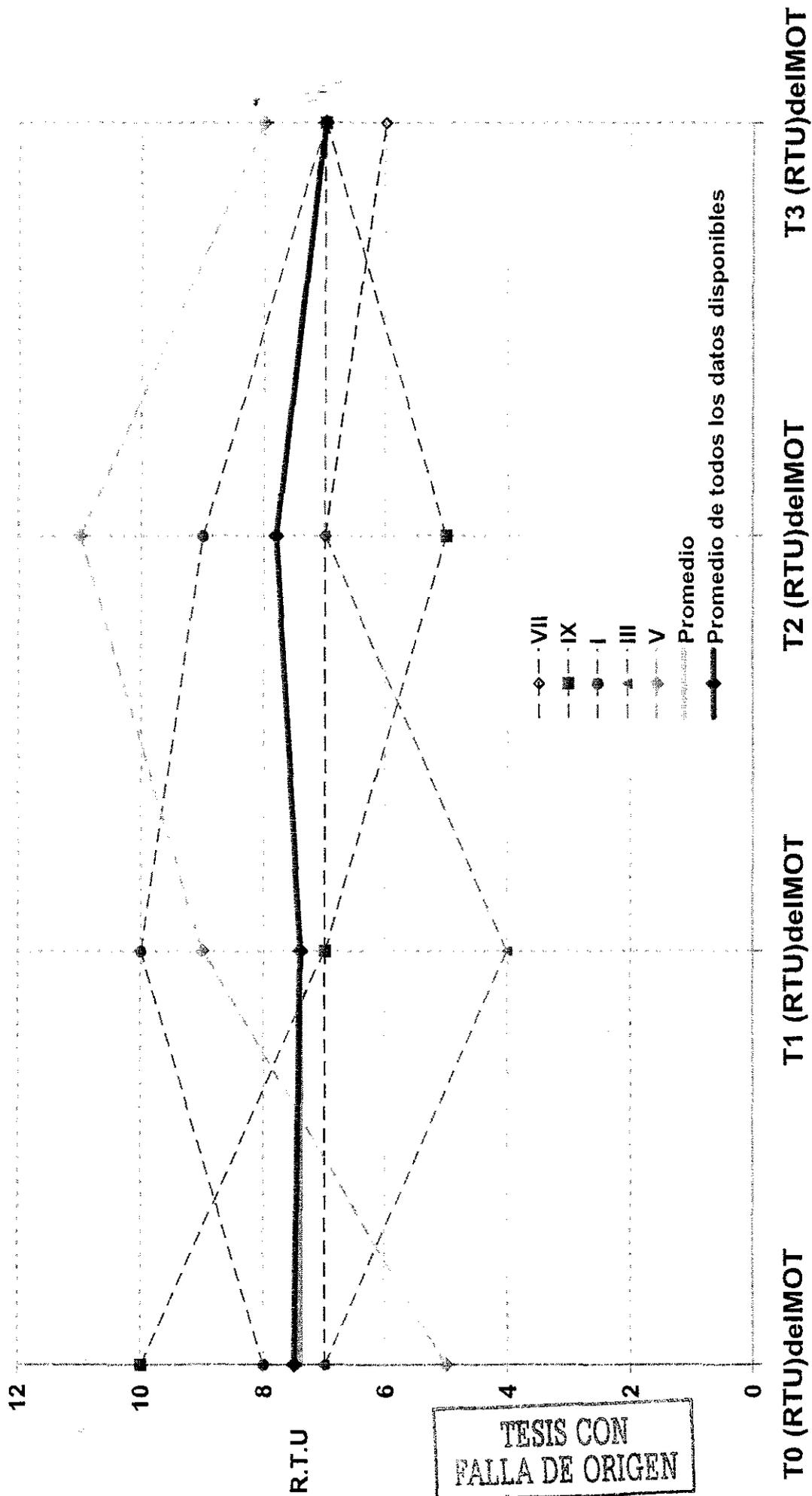


Evolucion del PIO del ojo izquierdo

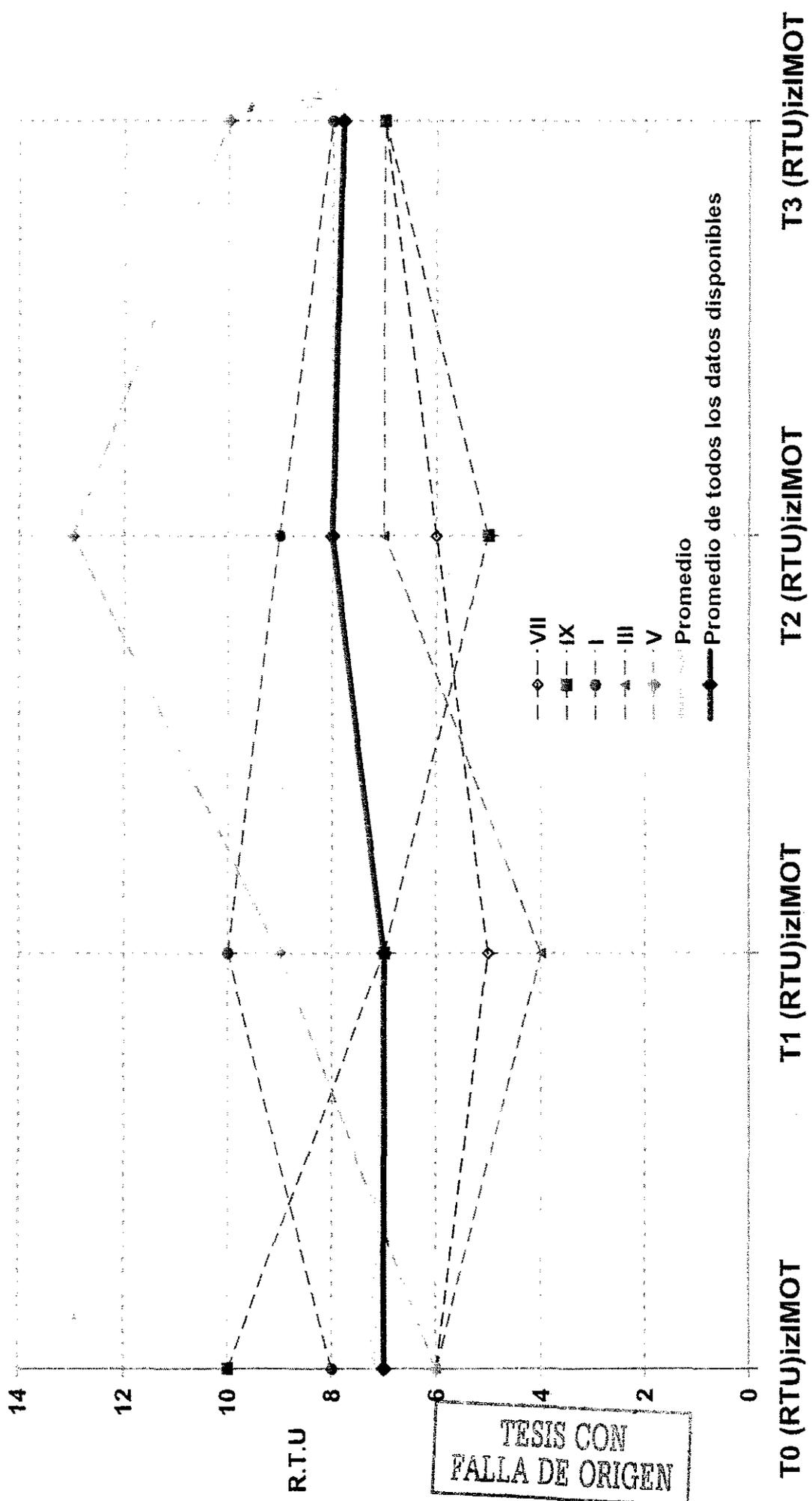


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Evolucion del RTU del ojo derecho

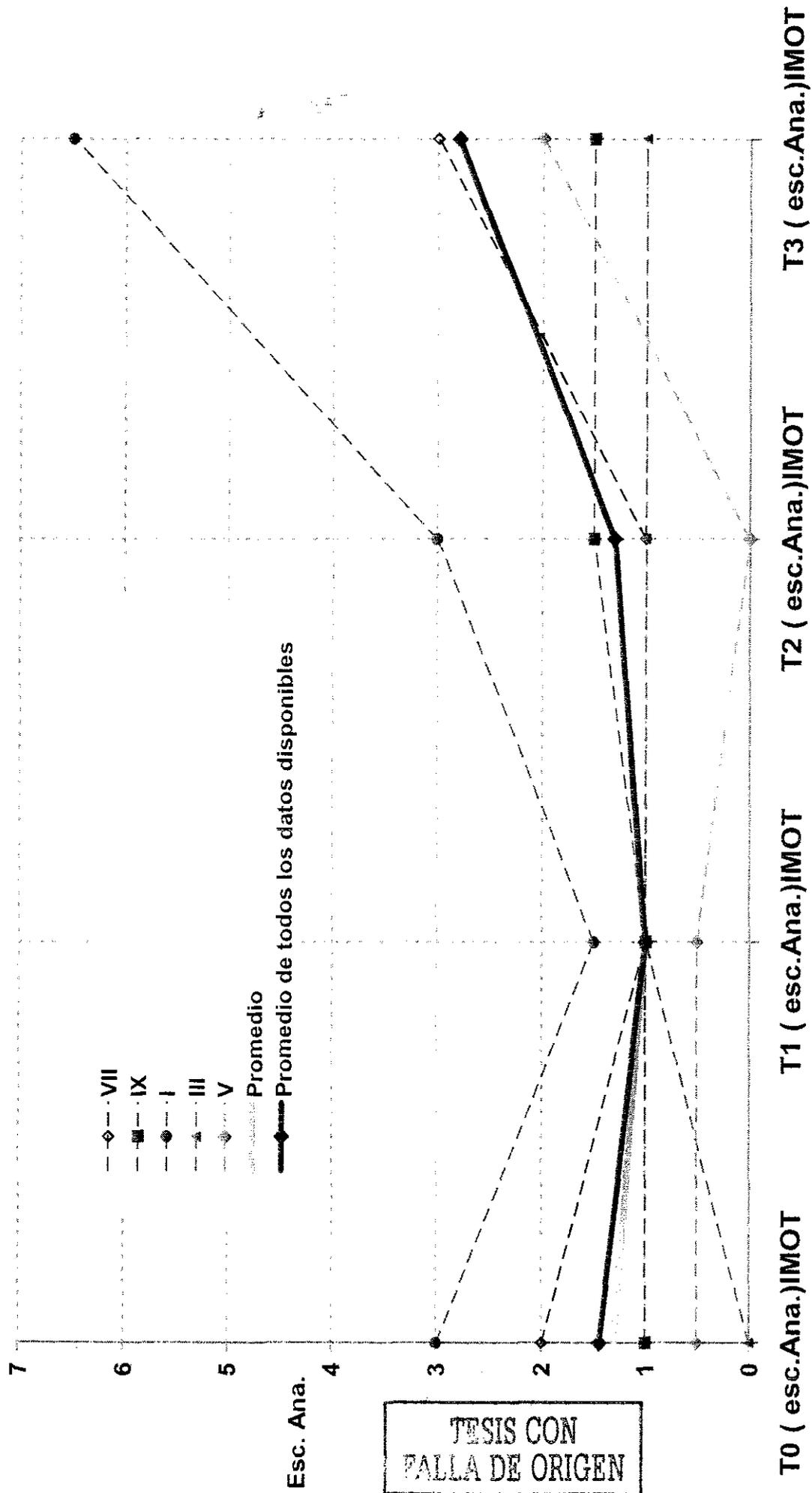


Evolucion del RTU del ojo izquierdo



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Evolucion de la Escala Analogica IMOT



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1 BAUDOUIN C, HAOUAT N, BRIGNOLE F, BAYLE J, GASTAUD P
Immunopathological findings in conjunctival cells using immunofluorescence staining of impression cytology specimens
Br J Ophthalmol 1992; 76: 545-549
- 2 BAUDOUIN C, GARCHER C, HAOUAT N, BRON A, GASTAUD P
Expression of inflammatory membrane markers by the conjunctival cells in chronically treated glaucoma patients
Ophthalmology 1994; 101: 454-460
- 3 BAUDOUIN C
Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface
Curr Opin in Ophthalmol 1996; 7: 80-86
- 4 BAUDOUIN C, BRIGNOLE F, BECQUET F, PISELLA PJ, GOGUEL A
Flow cytometry in impression cytology specimens: a new method for evaluation of conjunctival inflammation
Inv Ophthalmol Vis Sci 1997; 38: 1458-1464
- 5 BAUDOUIN C, PISELLA PJ, FILLACIER K, GOLDSCHILD M, DE SAINT JEAN M, BECQUET F, BECHETOILLE A
Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: Human and animal studies
Ophthalmology Sous presse
- 6 BECHETOILLE A
Glaucomes
Editions Japperenard, 1987, p 253
- 7 BECQUET F, GOLDSCHILD M, MOLDOVAN MS, ETTAICHE M, GASTAUD P, BAUDOUIN C
Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface
Curr Eye Res 1998; 17 (4): 419-425
- 8 BRIGNOLE F, BECQUET F, PISELLA PJ, GOGUEL A, BAUDOUIN C
Expression of Fas antigen (CD95) in the human conjunctival epithelium: Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory conditions
Exp Eye Res 1998; 67: 687-697
- 9 BURSTEIN N L, KLICE S D
Electrophysiologic and morphologic effects of ophthalmic preparations on rabbit corneal epithelium
Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16: 899-911

10. DEMAILLY P, LEHNER M & DUPERRÉ J
Un nouveau médicament dans le traitement du glaucome chronique le maléate de timolol
Bull Soc Ophthalmol Fr. 1976. 9-10. 801-802
11. DEMAILLY P
La conduite du traitement
In Demailly P. Traitement actuel du glaucome primitif à angle ouvert. Edition Masson. 1989. 375-414
12. IGARASHI H, KATSUTA Y, et al
The use of an opacitometer to compare the in vitro cornea opacifying effects of timolol with and without benzalkonium chloride
Altern Lab Anim. 1991. 19. 263-270.
13. IGARASHI H, KATSUTA Y, et al
The opacifying effects of carteolol HCL and benzalkonium chloride on porcine isolated corneas
Altern Lab Anim. 1991. 19. 344-351
14. MIGDAL C
Rational choice of therapy in established open angle glaucoma
Eye. 1992. 6. 346-347
15. PLAZONNET B
Aspects pharmaceutiques des médicaments antiglaucomateux
In Demailly P. Traitement actuel du glaucome primitif à angle ouvert. Edition Masson. 1989. 90-102
16. SHERWOOD M B, GRIERSON I, et al
Long term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and the Tenon's capsule in glaucomatous patients
Ophthalmology. 1989. 97. 327-335
17. SCHWAB I R, LINBERG J V, et al.
Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications
Ophthalmology. 1992. 99. 197-202
18. TAKAHASHI N.
A new method evaluating quantitative time-dependent cytotoxicity of ophthalmic solutions in cell culture. Beta-adrenergic blocking agents
Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol. 1983. 220. 264-267
19. TONIUM A M
Effects of benzalkonium chloride upon the corneal epithelium studied by scanning electron microscopy
Acta Ophthalmol (Kbh). 1975. 53. 358-366

- 20 WILLIAMS D E NGUYEN K D² et al
Effects of timolol, betaxolol, and levobunolol on human Tenon's fibroblasts in tissue culture
Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 2233-2241

- 21 WILSON F M
Adverse external ocular effects of topical ophthalmic therapy: an epidemiologic, laboratory and clinical study
Trans Am Ophthalmol Soc 1983; 81: 854-2241