

11234
ej 23



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Hospital General "Dr. Darío Fernández" I.S.S.S.T.E.

**EFFECTOS OCULARES DE LOS BETABLOQUEADORES
SISTEMICOS**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA
presenta

Dra. Carmen Beatriz Montaña Arámburo

Asesor. Dr. José Antonio Ponce Alonso



México, D.F.

**TESIS CON
FALLA EN ORIGEN**

1967



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 está 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

	Pag.
1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
3. Material y Métodos	7
4. Resultados	9
5. Discusión	14
6. Conclusiones	17
7. Bibliografía	18

1. INTRODUCCION

En el trabajo diario de nuestro hospital, no existe un control oftalmológico de los pacientes tratados con drogas betabloqueadoras. Esto puede no ser diferente a lo que sucede en otros lugares, dado que no suele considerarse que las manifestaciones oftalmológicas de estas drogas sean un problema significativo.

En la actualidad, un alto número de los pacientes cardiológicos están siendo tratados con drogas betabloqueadoras. Sin embargo, no se han tomado en cuenta hasta el momento los efectos indeseables que estas drogas pueden tener en el aparato de la visión, especialmente sobre la producción lagrimal y presión intraocular y, en consecuencia, sobre la integridad ocular.

Este estudio se diseñó con fundamento en la fisiología del sistema nervioso autónomo, que consta de una división simpática y una parasimpática. Existen tres tipos de receptores adrenérgicos: alfa (contracción de músculo liso), beta₁ (aceleración cardíaca y movilización de ácidos grasos) y beta₂ (relajación de músculo liso). Las sustancias que afectan la función del sistema simpático son los agonistas o estimuladores (los cuales imitan los efectos de la norepinefrina o epinefrina endógena), y los antagonistas o bloqueadores (que bloquean los receptores e impiden la estimulación por los agonistas) (9), que imitan los efectos de la acetilcolina.

El cuerpo ciliar es una estructura cuya principal fun -

ción es la producción de humor acuoso. Además de secretar ácido hialurónico del humor vítreo, influye en la acomodación y en el flujo de salida del humor acuoso por medio de su músculo liso. Es inervado por los nervios ciliares largos y cortos, que acompañan a las arterias del mismo nombre. En los procesos ciliares, las fibras nerviosas se encuentran rodeando los vasos. Muchas de éstas son adrenérgicas y posiblemente intervienen en la vasomoción. Los estudios anatómicos han demostrado que existen fibras colinérgicas a lo largo de las arterias ciliares y algunas en el estroma de los procesos, pero no ha podido demostrarse aún la importancia fisiológica de éstas.

El control nervioso de la secreción lagrimal deriva de tres fuentes: el nervio trigémino, el nervio facial y las fibras cervicales del nervio simpático, estas últimas se originan en el hipotálamo. Para explicar el control neurogénico de la secreción lagrimal se ha dividido en secreciones básicas y secreciones reflejas. Las básicas están dadas por las glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring, junto con las glándulas mucosas y sebáceas; estas estructuras elaboran las tres capas de la película lagrimal. La producción de la secreción básica está controlada por las fibras simpáticas. El papel que desempeñan las fibras simpáticas puede ser la regulación del flujo sanguíneo a través de la glándula influyendo indirectamente sobre la secreción básica.

La producción de la secreción lagrimal refleja es fun-

ción de la glándula lagrimal misma, y su estimulación puede ser de origen sensorial periférico a través de la estimulación del quinto par craneal (córnea, conjuntiva, piel, nariz), o de origen sensorial central. En este último caso, la estimulación puede ser retiniana, variando con la intensidad de la luz, o psicogénica. La producción de la secreción lagrimal refleja es controlada por las fibras parasimpáticas. Esta secreción puede ser inhibida por una anestesia superficial o por parálisis de la rama oftálmica del quinto par craneal. (3)

La estimulación autonómica en el ojo, media varios cambios, los cuales aparentemente afectan la tasa de formación de humor acuoso y producción de secreción lagrimal. La alteración de uno o ambos de estos factores, por agonistas o antagonistas, puede tener un efecto directo o indirecto en la presión intraocular y en la secreción lagrimal.

Las sustancias betabloqueadoras adrenérgicas, se han usado para el tratamiento de diversas enfermedades. Algunos de los efectos de estas drogas son atribuibles a sus propiedades betabloqueadoras, tales como actividad intrínseca simpaticomimética. Los efectos colaterales de este tipo de drogas, requieren precaución en casos de falla cardíaca o en pacientes asmáticos.

Los agentes autonómicos usados en el tratamiento de hipertensión ocular y glaucoma, incluye pilocarpina (un agonista colinérgico), epinefrina y agonistas adrenérgicos, y va-

rios bloqueadores betaadrenérgicos (o antagonistas), incluyendo al propranolol atenolol y timolol. La reducción de la tasa de formación de humor acuoso parece ser su mecanismo de acción. (9)

Tomando en consideración lo anterior, y el hecho de que nuestros pacientes tratados con betabloqueadores sistémicos (propranolol), son numerosos, este trabajo tiene la finalidad de establecer si es conveniente una valoración ocular periódica, en los pacientes tratados con este medicamento, para su manejo oftalmológico y así evitar los probables efectos indeseables. Además, se pretende demostrar la utilidad o inutilidad del uso de betabloqueadores sistémicos para la disminución clínicamente significativa de la presión ocular.

2. ANTECEDENTES

A pesar de que no suele considerarse que las manifestaciones oftalmológicas de los pacientes tratados con drogas betabloqueadoras tengan un valor significativo, existen algunos reportes en la literatura médica (si bien éstos son escasos) de pacientes que han sufrido alteraciones oculares con su administración.

Shegg y Doll, han informado que ocurren alteraciones oftalmológicas en aproximadamente el 20% de los pacientes que son tratados con drogas betabloqueadoras sistémicas (7). Halloran encontró que algunos de los pacientes tratados con propranolol desarrollaron síntomas de sequedad ocular, queratoconjuntivitis sicca (punctata), ulceraciones e, incluso, perforaciones corneales (2). Además, estos signos y síntomas cedieron con la administración de lágrima artificial y supresión del medicamento. Aunque estos informes son aislados, no sorprenden los resultados si se conoce la fisiología ocular y los efectos de los betabloqueadores tópicos, ya que se ha demostrado que, cuando son administrados tanto en forma local como sistémica, estas drogas inducen una caída de la presión intraocular y de la producción lagrimal (3,8,10).

Por otro lado, es ya bien conocido que, en ausencia de otra patología, habrá de descartarse el uso de algunas drogas en presencia de ojo seco (1,5). Entre las drogas que se han mencionado se encuentran, principalmente, la atropina, los diuréticos, los anestésicos generales y los betabloquea-

dores.

Se ha observado además que los betabloqueadores orales (propranolol), tienen un efecto similar en la disminución de la producción del humor acuoso, comparado con el efecto del timolol tópico al 0.5%. Esta investigación indica que cuando se combina cualquiera de los dos betabloqueadores con pilocarpina al 2%, son igualmente eficaces (4). Esto es importante para nuestro estudio puesto que nuestra institución no cuenta, para uso rutinario, con betabloqueadores tópicos para el manejo de nuestros pacientes (Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud).

Así pues, este estudio se enfocará básicamente a los efectos oculares de este medicamento, síntomas y signos concomitantes y a las modificaciones que pudieran existir en la presión ocular.

3. MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 60 pacientes, de los cuales 30 fueron para el grupo control; estos últimos se tomaron de personas sanas que acudieron al servicio de Oftalmología para refracción; los 30 restantes fueron pacientes bajo tratamiento con propranolol enviados por el servicio de Cardiología. Habiéndoseles informado previamente el objetivo y procedimiento del estudio, se realizó un interrogatorio orientado a las drogas con que estaban siendo tratados y antecedentes patológicos, siendo excluidos de este estudio todo paciente con antecedentes de glaucoma, síndrome de Sjögren, enfermedades reumatológicas, manifestaciones de ojo seco antes del inicio del tratamiento con propranolol y negativa por parte del paciente para entrar en el estudio, así como pacientes que tuvieran menos de una semana en tratamiento con propranolol.

Se recogieron 6 variables dependientes y 5 independientes, a saber:

a) Variables dependientes:

- 1) Manifestaciones de sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, ardor e hiperemia
- 2) mm de la prueba de Schirmer II OD:() OI:()
- 3) Presencia de queratitis sicca (punctata) OD:() OI:()
- 4) Presencia de ulceraciones corneales OD:() OI:()
- 5) Presencia de perforaciones corneales OD:() OI:()
- 6) Presión intraocular OD:() OI:()

b) Variables independientes:

- 1) Edad

- 2) Sexo
- 3) Diagnóstico
- 4) Dosis de propranolol y esquema de administración
- 5) Tiempo de administración

En una hoja especialmente diseñada para el efecto, se anotó: nombre, edad, sexo, diagnóstico, dosis de propranolol, esquema y tiempo de administración, y número de expediente.

Posteriormente, se revisaron con lámpara de hendidura en busca de patología ocular, aplicando fluoresceína diluida con solución fisiológica en saco conjuntival inferior, observando cuidadosamente para descubrir posibles lesiones corneales.

Después, se efectuó la prueba de Schirmer II según la técnica convencionalmente reconocida (3): previa aplicación de anestésico local (pantocaína), se colocó en el fondo de saco inferior de cada ojo una banda de papel filtro Whatman No.41 (proporcionado para este uso por los laboratorios Sophia), tomándose la lectura de ésta después de cinco minutos.

En seguida, se realizó la medición de la presión intraocular con tonómetro de aplanación, previa instilación de anestésico local y fluoresceína.

Todos los datos anteriores se consignaron en la hoja de recopilación de datos ya mencionada.

ESTA TESIS
 SALIR DE LA
 NO DEBE
 BIBLIOTECA

4. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 60 individuos. Treinta fueron pacientes tratados con propranolol y 30 individuos sanos asignados al grupo control. Se dividirá la exposición de los resultados en dos partes:

- I Exposición numérica de los resultados y promedios de cada variable estudiada; y
- II Análisis estadístico de los datos

I EXPOSICION NUMERICA DE LOS RESULTADOS Y PROMEDIOS DE CADA VARIABLE ESTUDIADA

a) EDAD

La edad promedio de los pacientes del grupo de estudio fue de 55.3 años. En el grupo control, la edad promedio fue de 45.8 años.

b) SEXO

En el grupo control, se estudiaron 14 hombres y 16 mujeres. En el grupo de estudio la relación fue similar.

c) ADMINISTRACION DE PROPRANOLOL

En el grupo de estudio, el propranolol estaba administrado a dosis entre 40 y 120 mg por día, con un promedio de 9.6 mg/día. El tiempo de administración fluctuó entre un mes y 9 años.

d) PRUEBA DE SCHIRMER (Figura 1)

Para el ojo derecho, los pacientes tratados con propranolol, el promedio de la prueba de Schirmer fue de 8.6 mm. Para el ojo izquierdo de este mismo grupo el promedio fue de 8.5 mm.

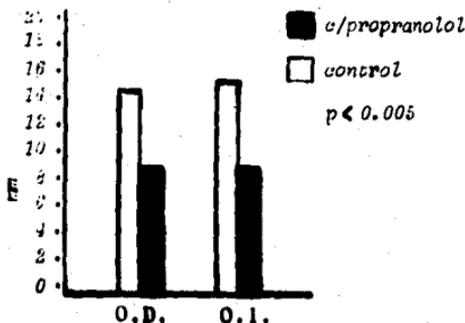


FIGURA 1. Se muestran los valores de la prueba de Schirmer promedio en los dos grupos, para ambos ojos.

Para el ojo derecho del grupo control el promedio de la prueba de Schirmer fue de 14.4 mm; y para el ojo izquierdo, de 15.2 mm.

e) PRESION OCULAR (Figura 2)

Para el ojo derecho, de los pacientes bajo tratamiento con propranolol, el promedio de la presión ocular fue de 12.9 mm Hg. Para el ojo izquierdo de este mismo grupo, el promedio fue de 13 mm Hg.

Para el ojo derecho del grupo control el promedio de la presión ocular fue de 14.9 mm Hg; y para el ojo izquierdo, de 15.4 mm Hg.

f) PRESENCIA DE QUERATITIS SICCA

Se encontraron datos de queratitis sicca en 16 de los pacientes bajo tratamiento con propranolol, siendo bilateral en 8 de ellos.

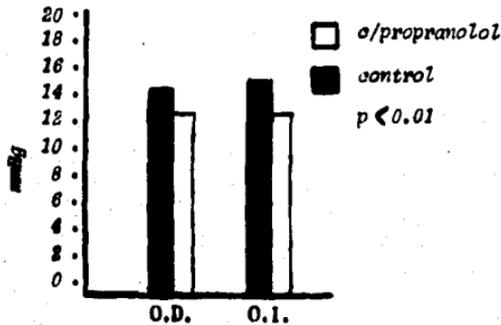


FIGURA 2. Se muestran los valores de la presión ocular promedio en los dos grupos, para ambos ojos.

En el grupo control se encontraron sólo dos pacientes con datos de queratitis sicca, ambos de presentación unilateral.

g) SINTOMAS

g.1) Sensación de cuerpo extraño:

En el grupo tratado con propranolol, 15 de los pacientes refirieron sensación de cuerpo extraño, mientras ninguno de los individuos del grupo control aquejó esta molestia.

g.2) Sequedad ocular:

Cuatro de los pacientes tratados con propranolol manifestaron sensación de sequedad ocular, y sólo uno de los miembros del grupo control refirió este síntoma.

g.3) Hiperemia:

Uno de los pacientes bajo tratamiento con propranolol refirió hiperemia. En el grupo control, ninguno la manifestó.

II ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Para fin de realizar este análisis se recurrió al coeficiente de correlación y a la prueba de "t" de Student.

a) *Prueba de Schirmer en relación con la dosis de propranolol:*

Se consideró la correlación entre la dosis administrada y los mm de la prueba de Schirmer. El coeficiente de correlación para el ojo derecho fue de -0.19. Para el ojo izquierdo el coeficiente de correlación fue de -0.18.

b) *Correlación entre las presiones oculares:*

Se utilizó la prueba de "t" de Student. Al analizar las presiones del ojo derecho de los pacientes del grupo control contra las presiones del ojo derecho del grupo tratado con propranolol; se obtuvo una $t = -2.88$, lo que implica $p < 0.01$.

Cuando se analizaron los datos del ojo izquierdo del grupo bajo tratamiento con propranolol contra las presiones del ojo izquierdo del grupo control, se obtuvo una $t = -2.95$, con una $p < 0.01$.

c) *Correlación entre las pruebas de Schirmer:*

Al correlacionar la prueba de Schirmer del ojo derecho

de los pacientes tratados con propranolol contra el mismo valor del grupo control se obtuvo una $t=-3.35$, con un valor de $p < 0.005$.

Cuando se analizó la prueba de Schirmer del ojo izquierdo de los pacientes tratados con propranolol contra el ojo izquierdo del grupo control, se obtuvo una $t=-3.48$, con un valor de $p < 0.005$.

d) Análisis de la presión por sexos:

Dentro del grupo tratado con propranolol, se analizó la presión ocular promedio en los hombres contra la de las mujeres. Se obtuvo una $t=0.83$, con $p > 0.4$. Al analizar estos mismos valores, pero en el grupo control, se encontró $t=1.27$, con $p > 0.2$.

e) Análisis de la presión por edad:

Se analizaron las presiones del grupo tratado con propranolol, contra la edad en años obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.01.

5. DISCUSION

Los betabloqueadores sistémicos tienen utilidad bien demostrada en varias situaciones. Sus efectos son múltiples puesto que el sistema adrenérgico es ubicuo en todo el organismo, por lo que es lógico pensar que pudieran afectar las funciones oculares mediadas por este sistema.

A pesar de lo enunciado, existen muy pocos estudios en que se evalúen las repercusiones oculares de los betabloqueadores sistémicos y sus potenciales usos en la terapéutica oftalmológica. Algunos autores refieren problemas de sequedad ocular, y cambios en la presión ocular y producción lagrimal (1,2,3,4,7,8).

Nuestros resultados reflejan repercusiones oculares significativas en los pacientes tratados con propranolol. Se eligió estudiar este betabloqueador pues es el que con mayor frecuencia se utiliza por su disponibilidad en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud y fácil manejo.

En lo referente a los resultados de la prueba de Schirmer, pudo observarse que disminuye francamente en el grupo tratado, cuando se le compara con el control.

El valor estadístico de dicha diferencia fue, para ambos ojos, altamente significativo ($p \leq 0.005$), eliminándose así la posibilidad de que el resultado pudiera darse al azar. Estos resultados de la prueba de Schirmer nos indican que debe buscarse intencionadamente problemas de sequedad ocular en los pacientes tratados con betabloqueadores.

La queratitis sicca, encontrada en 16 pacientes tratados con propranolol y en sólo 2 miembros del grupo control, puede ser consecuencia directa de la disminución de la producción lagrimal. Estamos así obligados a buscarla intencionadamente en pacientes tratados con propranolol y, por contraparte, los pacientes con queratitis sicca deben ser interrogados al respecto de su uso.

Los síntomas referidos por los pacientes (sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, hiperemia), muestran también una diferencia inequívoca en ambos grupos que, por su cuantía, pudiera compensar su falta de objetividad o el posible prejuicio del investigador al recabar la información.

En lo que se refiere a la presión ocular se encontró también una diferencia significativamente menor para los pacientes tratados con propranolol. Aunque esta diferencia no es tan significativa como la observada en la prueba de Schirmer, queda establecida también su importancia a un valor de $p < 0.01$, para ambos ojos. Estos resultados sugieren un posible beneficio terapéutico de los betabloqueadores sistémicos en los problemas de hipertensión ocular, como fue ya sugerido por Orstrom (4).

No obstante la reducción tan importante de la producción lagrimal en los pacientes tratados con propranolol, no pudo demostrarse un efecto relacionado con la dosis, dados los valores tan bajos de los coeficientes de correlación. Esto pudiera explicarse quizás porque no se consideró la dosificación en relación a kg de peso o a superficie corporal,

sino que se analizaron las dosis absolutas. Otra explicación probable es que las estructuras oculares responden a dosis muy bajas de betabloqueadores y que por encima de un cierto "umbral" el incremento de la dosis no tenga un efecto proporcional.

Nuestros resultados no denotan diferencias significativas en relación al sexo en la presión ocular.

En lo referente a la presión ocular con respecto a la edad, los resultados tampoco encontraron diferencia, dado el bajo coeficiente de correlación obtenido. Esto elimina la posibilidad de que la moderada diferencia en edades, entre el grupo control y el grupo en tratamiento, pudiera haber influido directamente en los resultados.

6. CONCLUSIONES

De los resultados de esta investigación, podemos concluir que:

1. Los pacientes bajo tratamiento con propranolol tienen una disminución franca de la prueba de Schirmer comparada con el grupo control.
2. El grupo bajo tratamiento presentó con mucha mayor frecuencia queratitis sicca, secundaria a la disminución de la producción lagrimal.
3. Todo paciente bajo tratamiento con propranolol, debe ser interrogado sobre síntomas como sequedad ocular, sensación de cuerpo extraño e hiperemia.
4. Todo paciente que sufra de queratitis sicca en ausencia de enfermedades de la colágena debe ser interrogado al respecto del uso de propranolol.
5. Todo paciente bajo tratamiento con propranolol y con sintomatología ocular ya mencionada, debe ser enviado a control oftalmológico periódico.
6. Debe considerarse al propranolol como una alternativa oral, en combinación con hipotensores tópicos, para disminución de la presión ocular.

BIBLIOGRAFIA

1. Duane Thomas D. Clinical Ophthalmology. Vol. 4 14:1-3. 1983.
2. Halloran LT Thomas. Propranolol and eye symptoms. Jama Vol. 241 26:2784-2785. 1979.
3. Moscs Robert A. Fisiología del ojo. Ed. Panamericana 2:26-43. 1980.
4. Orstrom, A., et al. Oral and topical adrenergic beta-receptor blockers in glaucoma treatment. Acta Ophthalmol 62:681. 1984.
5. Pavan-Langston. Manual of ocular diagnosis and therapy. 5:99. 1981.
6. Potter, D.E. and Rowland. Experimental eye research adrenergic drugs and intraocular pressure: Effects of selective B-adrenergic agonists. Exp. Eye Res. 27:615. 1978.
7. Skegg D.C.G. and Doll Richard. Frequency of eye complaints and rashes among patients receiving practolol an propranolol. The Lancet 3:475-478. 1977.
8. Stempel, I et al. The influence of topical beta-blockers on the breakup time. Ophthalmologica. 189:110. 1984.
9. Vaughan Daniel. Oftalmología general. Ed. El Manual Moderno, México 6:52-56. 1982.
10. Zavarise L. et al. Effects of timolol maleato on tear flow in human eyes. Ophthalmol. 213-19. 1980.
11. Zimmorman, T.J. and Boger. WP. The beta-adrenergic blocking agents and the treatment of glaucoma. Surv. Ophthalmol. 23:347. 1979.