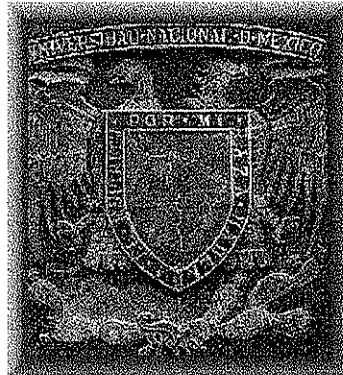


11234

62

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.
HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES

“ Efectos del timolol sobre el perfil de lípidos de pacientes con glaucoma ”

TESIS DE POSGRADO

Que para recibir el título de Cirujano – Oftalmólogo presenta:

Dr. Eduardo Martínez-Gama

Tutor de Tesis
Dr. Félix Gil-Carrasco
Jefe de Servicio de Glaucoma
Asociación Para Evitar la Ceguera en México, I.A.P.

Cotutora :
Dra. Rebecca Elizabeth Franco y Bourland SNI - II
Investigador Titular “ C ” Departamento de Bioquímica
Intituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

MÉXICO D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

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.

Handwritten signature



ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I. A. P.
HOSPITAL DR. LUIS GONZALEZ BULNES

JEFATURA DE ENSEÑANZA


DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

...ccion General de Bibliotecas de ...
...ar en formato electronico e impreso el ...
... de mi trabajo recepcional.

Dr. Eduardo Martinez Garcia
10/10/02
Handwritten signature

ÍNDICE

PARTE 1 MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción.....	4
1.2 Planteamiento del Problema.....	6
1.3 Justificación Clínica.....	6
1.4 Justificación Ética.....	7
1.5 Objetivos generales y particulares.....	7
1.6 Hipótesis.....	7

PARTE 2 METODOLOGÍA

2.1 Desarrollo técnico.....	9
2.2 Tipo de pacientes y tamaño de la muestra.....	10
2.3 Clasificación de las variables y análisis estadístico.....	11
2.4 Diseño del estudio y diagrama de flujo.....	12
2.5 Control de calidad en la medición de lípidos.....	13
2.6 Recursos para el protocolo.....	16

PARTE 3 RESULTADOS.....18

PARTE 4 ANÁLISIS

4.1 Discusión.....	31
4.2 Perspectivas a futuro.....	34
4.3 Conclusiones.....	34

PARTE 5 BIBLIOGRAFÍA.....36

PARTE 1
MARCO TEÓRICO

“ Efectos del timolol sobre el perfil de lípidos de pacientes con glaucoma ”

1.1 INTRODUCCIÓN

Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos oculares, maleato de timolol y carteolol (β -bloqueadores), son las drogas de más uso en el tratamiento de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y en aquellos pacientes con incremento en la presión intraocular por otras causas. Sin embargo, estos agentes tienen efectos extraoculares adversos incluyendo incremento en la resistencia de las vías aéreas del sistema respiratorio, disminución del pulso y un debilitamiento en la contractilidad del miocardio, aunados a un incremento en el riesgo cardiovascular. Los pacientes con glaucoma pueden ser sometidos a la terapia con β -bloqueadores durante varios años, exponiéndose en forma sistémica a los efectos adversos sobre el metabolismo de lípidos durante todo este tiempo.^{4,13}

Los β -bloqueadores disminuyen la presión intraocular a través de una disminución en la formación del humor acuoso. Su biodisponibilidad ocular depende tanto de la capacidad de la droga para penetrar a través de la cornea y la escleroconjuntiva, como de su eliminación del saco conjuntival, dada principalmente por absorción sistémica a nivel de la conjuntiva. Otra ruta que contribuye a la absorción sistémica de las drogas de uso ocular es a través de la mucosa nasal. En consecuencia, resulta que la absorción sistémica es mayor que la ocular¹³ pudiendo llegar a causar efectos similares a los que ocurren cuando esta droga se administra por vía oral.^{1,26}

Debido a que la administración oral de β -bloqueadores no selectivos y selectivos β_1 disminuye el nivel plasmático del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL), se podría incrementar el riesgo de infarto miocárdico en los sujetos que son sometidos a dicha terapia.^{12,24}

En la actualidad, el nivel de C-HDL ha mostrado tener una fuerte correlación inversa con la enfermedad arterial coronaria, tanto en sujetos de ambos sexos como en todos los grupos de edad examinados.^{6,9} Además ha mostrado ser la mejor variable aislada para predecir la incidencia de enfermedad arterial coronaria.^{5,16} Un índice que ha sido correlacionado positivamente con la ocurrencia de enfermedad arterial coronaria, es la relación entre nivel de colesterol total (CT) con el nivel de C-HDL, siendo los lípidos las mejores variables para predecir la incidencia del infarto miocárdico.^{10,11,22}

El mecanismo por el cual los β -bloqueadores afectan el metabolismo de las lipoproteínas aún no está claramente entendido.^{15,20} Se ha observado que estas drogas inhiben la acción de la lipasa de lipoproteínas (LP), una enzima que se encuentra en el endotelio de los capilares del tejido adiposo y del músculo esquelético, siendo la responsable del catabolismo de los quilomicrones (Q) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). También pueden inhibir la acción de la acil-transferasa de lecitín-colesterol (LCAT) cuya acción primordial es esterificar al colesterol previo a su incorporación al núcleo del HDL. Esta acción sobre LP y LCAT resulta en un incremento en los triglicéridos (TG) y una disminución en el nivel del C-HDL.^{14,19}

Varios trabajos han sido publicados que indican los efectos de los β -bloqueadores oculares sobre el nivel del C-HDL, en especial para el timolol, un β -bloqueador no selectivo. El primero de estos trabajos fue realizado por Coleman, et al., realizado en 28 sujetos normolipémicos, mostrando una disminución del 9% en el nivel del C-HDL después de 76 días de administración de maleato de timolol al 0.5%, una gota 2 veces al día en ambos ojos.^{3,7,8,23}

Un estudio similar publicado tres años después, mostró en 8 sujetos con glaucoma, una disminución del 11% en el nivel del C-HDL, encontrando que el índice aterogénico se incrementó de 2.72 a 3.38 ($p=0.012$).¹⁵ Por tanto es posible utilizar el índice aterogénico como medida de seguimiento y control en pacientes glaucomatosos con elevado riesgo cardiovascular, durante su tratamiento con éste β -bloqueador. De elevarse significativamente este índice, podría cambiarse el tratamiento a otro hipotensor.

En otro estudio que comparó los efectos del maleato de timolol al 0.5% con el carteolol al 1% en 58 voluntarios sanos, se encontró para el timolol una disminución del nivel del C-HDL del 8% y un incremento en la relación CT/C-HDL del 10%, mientras que para el carteolol los porcentajes fueron del 3.3% y 4% para estas dos variables, respectivamente.⁴

Un estudio hecho en pacientes con GPAA japoneses reportó cambios en estas dos variables, similares a los encontrados en los otros dos anteriormente citados. El nivel de C-HDL disminuyó significativamente en el grupo tratado con timolol pero no se observaron cambios en el grupo tratado con carteolol. La relación CT-C-HDL/C-HDL se incrementó en el grupo de tratamiento con timolol.²⁵

En contraste un estudio para probar el efecto del maleato de timolol al 0.5% ocular sobre los niveles sanguíneos de lípidos en 19 voluntarios sanos no detectó cambios estadísticamente significativos.²¹ Sin embargo el estudio tenía sólo 53% de poder estadístico para detectar cambios en los niveles del C-HDL de 0.14 mmol/l.²

El maleato de timolol ocular es un β -bloqueador no selectivo sin actividad simpaticomimética, siendo la droga más frecuentemente prescrita para disminuir la presión intraocular en el tratamiento de pacientes con GPAA.^{4,17} El timolol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca o asma, pudiendo además causar efectos a nivel de SNC y como hemos mencionado disminuye los niveles del C-HDL.¹⁷ Los cambios en los niveles de C-HDL y en la relación de CT/C-HDL pueden no tener un significado clínico para algunos pacientes, pero en otros pueden ser suficientes para constituir un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué tanto disminuyen los niveles de C-HDL en pacientes glaucomatosos bajo tratamiento con timolol y que tan significativo es el incremento en su riesgo cardiovascular? La respuesta de ésta pregunta resulta trascendente dada la alta incidencia de glaucoma en nuestro país, pero sobre todo se vuelve relevante en aquellos pacientes glaucomatosos que por se tienen un elevado riesgo cardiovascular incrementado a priori. Tal es el caso de pacientes con hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca, síndrome del seno enfermo, bloqueos aurículo ventriculares entre otras arritmias, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo, dislipidemias, obesidad, diabetes etc.. y que además padecen glaucoma crónico simple (GPAA) en forma concomitante.

1.3. JUSTIFICACIÓN CLÍNICA

En el tratamiento del glaucoma, el uso de β - bloqueadores para disminuir la presión intraocular es la terapia más ampliamente usada. Se sabe que el C-HDL es la mejor variable unidimensional que en forma aislada puede predecir la incidencia de enfermedad arterial coronaria así como el infarto agudo miocárdico y que su disminución se correlaciona positivamente con un aumento del riesgo cardiovascular. El establecimiento de una disminución clínicamente significativa de C-HDL en pacientes bajo tratamiento con timolol nos permitirá reconocer aquellos pacientes glaucomatosos que por su condición cardiovascular o pulmonar podrían estar en peligro de aumentar su morbilidad consecutiva al uso de este β -bloqueador. A dichos pacientes se les podrían ofrecer otros métodos para el tratamiento de su enfermedad glaucomatosa y evitarles así un incremento en el resgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular simultánea.

1.4. JUSTIFICACIÓN ÉTICA

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les explicará en forma clara, en que conciste el protocolo al cual se les está invitando a participar. Antes de ser incluidos en dicho proyecto de investigación clínica, los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión deberán firmar una carta de consentimiento informado. Recibirán en forma gratuita la medicación antiglaucomatosa (maleato de timolol al 0.5%) durante la duración del proyecto y podrán retirarse del estudio en el momento en que así lo deseen.

El presente protocolo ha sido aprobado por el comité de bioética de el APEC el cual es presidido por el Dr. Mario Salcedo Guerrero.

1.5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1.- Evaluar el comportamiento de los niveles de lípidos en pacientes mexicanos con GPAA sometidos a tratamiento con el β -bloqueador maleato de timolol al 0.5%.

OBJETIVOS PARTICULARES

1.- Determinar en forma fidedigna los niveles de lípidos sericos en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto de reciente diagnóstico bajo tratamiento con maleato de timolol al 0.5%.

2.- Establecer la relación existente entre uso de timolol y la presencia de riesgo cardiovascular aumentado.

3.- Realizar cuantificación sérica diferencial de triglicérido, C-HDL, C-VLDL, C-LDL y colesterol total.

4.- Establecer en forma indirecta (clínica) la absorción sistémica del maleato de timolol al 0.5%, basados en el análisis de presión arterial, frecuencia cardiaca y efectos colaterales. En el entendido de que el efecto farmacológico buscado es el disminuir la PIO.

1.6 HIPÓTESIS:

Pacientes mexicanos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular manejados con maleato de timolol tópico al 0.5%, sin oclusion lacrimonasal, c/12hrs por 12 semanas muestran un perfil de lípidos aterogénico.

PARTE 2
METODOLOGÍA

2.1 DESARROLLO TÉCNICO

El presente trabajo se llevó a cabo del 1o de mayo de 2000 al 30 de septiembre del 2001 en el hospital: " Dr Luis Sánchez Bulnes " de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México, I.A.P. y el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Se revisaron 1470 pacientes aproximadamente, en las clínicas 1 a 5 de consulta externa y en consulta de primera y segunda vez del servicio de glaucoma. 250 de éstos pacientes fueron revisados en campaña el Día Nacional del Glaucoma en el Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes en junio de 2000 y 2001.

Solamente cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión 19 pacientes los cuales iniciaron el estudio. Durante el seguimiento fueron eliminados 3 pacientes, uno por diabetes mellitus y dos por dislipidemia. 16 pacientes completaron cuatro semanas de tratamiento y 13 de ellos (100%) lograron completar el tratamiento hasta las doce semanas de seguimiento (un total de 84 días). De estos 16 pacientes , tres abandonaron el estudio después de la cuarta semana. Uno por voluntad propia, otro por sufrir broncoespasmo severo y bradicardia que ameritaron hospitalización en el hospital ABC (probablemente atribuible a una hipersensibilidad e hiperreacción bronquial al tratamiento con timolol tópico) y la última refiere haber sufrido un evento isquémico miocárdico (probablemente angor) y una arritmia cardíaca tampoco especificada.

El presente protocolo fue aprobado tanto por el comité de bioética del Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes como del INNSZ y los pacientes otorgaron su consentimiento en forma escrita tras haber sido ampliamente informados sobre las implicaciones de su participación en el este estudio.

Ninguno de los pacientes tuvo que ser eliminado del protocolo por falta de apego al tratamiento, el cual se aseguró mediante una hoja de trabajo para cada paciente. En dicha hoja se llevó el registro diario de de la aplicación tópica del medicamento.

A todos los pacientes se les proporcionó en forma gratuita cuatro frascos goteros de plástico con maleato de timolol al 0.5% (TIMOPTOL™, laboratorios MERCK) en presentación de 5 ml. Se les indicó claramente aplicarse una gota en cada ojo cada 12 hrs y anotar cualquier molestia que hubieran presentado, a lo largo del período de seguimiento.

Las mediciones se realizaron tanto en forma manual en el laboratorio de bioquímica del INNSZ con método manual, como con metodo automatizado, midiendo el C-HDL en forma directa (sin necesidad de realizar el paso de precipitación del método manual) en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez, aparato ***I-Lab 900***.

El patrocinio estuvo a cargo de los responsables del proyecto con el apoyo de las instituciones hospitalarias y no existieron intereses comerciales o económicos por parte de ningún laboratorio o casa farmacéutica.

2.2 TIPO DE PACIENTES Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes voluntarios del servicio de glaucoma de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México. Hospital Dr. Luis Sanchez Bulnes, IAP. (APEC) con diagnóstico reciente de glaucoma primario de ángulo abierto que hayan firmado un consentimiento con pleno conocimiento del protocolo de investigación del 1o de mayo de 2000 al 30 de septiembre del 2001 en México D.F. El tamaño de la muestra dependerá del número de pacientes que sean reunidos durante el periodo de captura (ver cronograma de actividades)

A.CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.- Edad (40-85 años).
- 2.- Ambos sexos.
- 3.- Diagnostico de GPAA o HTO.
- 4.- Sin historia de cirugía ocular.
- 5.- Evaluados para ser sometidos a terapia con β -bloqueador (maleato de timolol al 0.5% y pilocarpina adicional sólomente).
- 6.- Normolipémicos:
Linea base para excluir dislipidemias definidas como:
CT <6.2 mmol/L (239.94 mg/dl)
TG <1.68 mmol/L (150.00 mg/dl)
- 7.- Durante el tiempo de duración del estudio los pacientes no deberán cambiar su dieta usual, tiempo de ejercicio diario, hábito de fumar y el consumo de alcohol.
(No más de 10 copas por semana)

B.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Uso de cualquier medicamento conocido que altere los niveles de lípidos en plasma o suero durante el tiempo de duración del estudio, por lo menos 8 semanas antes de iniciarlo incluyendo:
 - Diuréticos.
 - Antihipertensivos.
 - Corticosteroides.
 - Bloqueadores de los canales de Ca^{2+} .
 - Agentes hipocolesterolémicos incluyendo atrapadores de acidos biliares.
 - Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
 - Acido nicotínico
 - β -bloqueadores.
- 2.- Bradycardia sinusal, bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado.
- 3.- Asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 4.- Reacción adversa previa a la terapia con β -bloqueadores.
- 5.- Historia de hiperlipidemias tipo I, III, IV, V u homocigotos para hipercolesterolemia familiar.

2.3 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO²⁷

Independiente o precedente .- El uso de timolol.

Dependiente o consecuente.- Cambios en los niveles de C-HDL.

No paramétricas o cualitativas

A. Nominales : Sexo, raza, nacionalidad(mexicanos), ojo(s) afectado(s), diagnóstico de glaucoma. Serán analizadas con el uso de ji cuadrada.

B. Ordinales : Severidad del glaucoma y repercusión en los campos visuales y agudeza visual. (La mayoría de los pacientes se encontrarán en etapas tempranas de la enfermedad puesto que se incluirán pacientes con diagnóstico reciente de glaucoma primario de ángulo abierto, que no hayan recibido previamente tratamiento médico. (ver criterios de inclusión y de exclusión) por tanto se espera que el grado de severidad sea incipientey leve.) Estas variables serán analizadas en base a correlación por orden de rangos de Spearman, sin embargo no estamos comparando la severidad del glaucoma como consecuencia del uso de timolol para hacer una asociación entre estas dos variables.

Paramétricas o cuantitativas.

A. Continuas (infinitas): Presión intra ocular, agudeza visual, presión arterial, frecuencia cardiaca, edad, peso, altura, tiempo de tratamiento (doce semanas), dosis de timolol, resultados de los exámenes de laboratorio así como niveles de colesterol-HDL. Estas variables serán analizadas en base a la prueba t de Student para la comparación de los niveles de lípidos ántes durante y después de transcurridas doce semanas de tratamiento con timolo al 0.5%. En caso de existir tres o más muestras deberemos utilizar ANOVA y prueba F.

B. Discontinuas (finitas o discretas) De existir y estar involucradas directamente con la hipótesis se analizan al igual que las demás variables paramétricas dependiendo del tipo de muestra. En este protocolo no hay variables discretas.²⁷

La presentación de la información se hará en gráficas y tablas, conteniendo las pertinentes medidas de resumen y también de dispersión. El análisis estadístico se hará como previamente se describió. En especial la asociación entre uso de timolol y disminución de C-HDL debe analizarse en base a la prueba t de Student.

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO Y DIAGRAMA DE FLUJO

Se trata de un ensayo clínico controlado. El estudio es cuasi-experimental, analítico (comparativo o etiológico), prospectivo (concurrente) y longitudinal (de seguimiento).²⁷

Pacientes con diagnóstico reciente de GPAA fueron sometidos 12 semanas al tratamiento con maleato de timolol 0.5% administrado por vía ocular, 1 gota dos veces al día sin oclusión nasolagrimal. Al inicio del estudio, antes de la aplicación del medicamento, fueron evaluados sus niveles de lípidos (línea base), luego a la sexta semana de iniciado el tratamiento y por último a la décimosegunda semana de uso de timolol.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO							
Toma de muestra (TM) Y línea basal (LB)	LB TM1	LB TM2		TM3	TM 4	TM5	
Semanas	-1	0	-	1*	4*	12*	
Número de visitas	1	2	3	4	5	6	
Evaluación Oftalmológica	x			x	x	X	
Evaluación Clínica			Inicio			X	
Signos Vitales		X	de la	x	x	X	
Química Sanguínea		X	terapia	x	x	X	
Pruebas hematológicas		X	con maleato	x	x	X	
Perfil de Lípidos		X	de Timolol	x	x	X	
EKG		X				X	
Monitoreo de la Medicación				x	x	X	
* Todas las mediciones serán hechas el último día de las semanas 1,4 y 12.							

Fue evaluado el estado general de salud de los pacientes para ser incorporados al estudio. Con este fin fueron sometidos a exámenes clínicos y físicos que incluyeron:

EXAMENES MEDICOS:

- A. Valoración física: * Edad, peso, altura e índice de masa corporal.
- B. Signos vitales: * Presión sanguínea, frecuencia cardíaca, pulso y frecuencia respiratoria.
- C. Valoración del estado general de salud: Enfermedades concurrentes.
- D. Valoración oftalmológica: Determinación de la presión intraocular (PIO), ** agudeza visual* y campos visuales**.

EXAMENES DE LABORATORIO:

A. Química sanguínea: * Glucosa, urea, creatinina y ácido úrico.

B. Pruebas hematológicas: * Hemoglobina, hematocrito, eritrocitos, leucocitos y cuenta diferencial y plaquetas.

C. Perfil de lípidos: * Colesterol total (CT). Colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL). Relación CT / C-HDL.

Las pruebas marcadas con asterísco (*) se repetirán en cada visita del paciente durante el curso del estudio. Las pruebas marcadas con doble asterísco (**) se harán al principio y al final del estudio.

2.5 CONTROL DE CALIDAD

Las determinaciones de los lípidos (CT, C-HDL y TG) se realizan bajo estricto control de calidad, que involucra la determinación de la varianza en condiciones óptimas (VCO) y en condiciones de rutina (VCR).

La varianza en condiciones óptimas se refiere al grado de variación de las mediciones hechas en las mejores condiciones posibles para el laboratorio. Se realiza en una misma corrida por el mejor operador del laboratorio empleando sueros control, estándar y reactivos de un nuevo lote, reconstituídos el mismo día de la prueba, así como equipo de pipeteo recién calibrado. Con los resultados obtenidos de las determinaciones, tanto para las absorbencias como para las concentraciones, se calculan la desviación estándar, la media y el coeficiente de variación (CV) para cada suero control. Estos datos son considerados "los valores estándar óptimos" para cada determinación y al que se debe aspirar en las condiciones de rutina. La VCO se realiza cada vez que el lote de reactivos cambie, o bien, cuando se detecten problemas.

Para cada lípido el número de pruebas a realizar para obtener los valores de la VCO se enlistan a continuación:

Colesterol Total (Método Enzimático CHOD-PAP)

- 2 blancos de reactivo con agua destilada
- 2 Suero multicalibrador C.F.A.S. 4.51 mmol/l.
- 2 Suero multicalibrador C.F.A.S. 2.255 mmol/l.

- 20 determinaciones de CT al suero control Precipath U No. 171760 (BM) indicando el número de lote
- 20 determinaciones de CT al suero control Precinorm L No. 781827 (BM) indicando el número de lote.

Colesterol HDL (Método por precipitación).

- 2 blancos de reactivo con agua destilada
- 2 Suero multicalibrador C.F.A.S. 1.127 mmol/l..
- 2 Suero multicalibrador C.F.A.S. 0.563 mmol/l..
- 10 determinaciones de CT al suero control Precinorm U No. 171735 (BM) diluido 1:2 indicando el número de lote.
- 10 determinaciones de CT al suero control Precinorm U No. 171735 (BM) diluido 1:3 indicando el número de lote.
- 10 determinaciones de CT al suero control Precipath U No. 171760 (BM) diluido 1:2 indicando el número de lote.
- 10 determinaciones de CT al suero control Precipath U No. 171760 (BM) diluido 1:3 indicando el número de lote
- 14 determinaciones C-HDL al suero control Precinorm L No. 781827 (BM) indicando el número de lote.

Triglicéridos (Método Enzimático GPO-PAP)

- 2 blancos de reactivo con sol. salina.
- 2 Suero multicalibrador C.F.A.S. 1.73 mmol/l..
- 2 Suero multicalibrador C.F.A.S. 0.865 mmol/l..
- 20 determinaciones de TG al suero control Precipath U No. 171760 (BM) indicando el número de lote.
- 20 determinaciones de TG al suero control Precinorm L No. 781827 (BM) indicando el número de lote.

La varianza en condiciones de rutina se refiere al grado de variación de las mediciones en las condiciones de trabajo diario para el laboratorio. Se obtiene determinando la concentración de cada lípido (CT, C-HDL y TG) a los sueros control al inicio y al final de cada corrida.

Los datos de concentración de los lípidos obtenidos para cada suero control, se grafican por separado en papel milimétrico, generándose cartas control de Levey-Jennings (ver apéndice #), el mismo día en que se realiza la corrida. La carta control deberá contener la fecha de realización y nombre de la medición, método, lote del suero control, lote de reactivo usado, aparato, longitud de onda, laboratorio y el nombre del analista.

Para cada lípido el número de pruebas a realizar en cada corrida se enlistan a continuación:

Colesterol Total (Método enzimático CHOD-PAP)

- 2 Precinorm U (BM).
- 2 Precipath U (BM).
- 2 Precinorm L (BM).

Colesterol HDL (Método por precipitación)

- 2 Precinorm U (BM) diluido 1:2 y 1:3 con solución salina
- 2 Precipath U (BM) diluido 1:2 y 1:3 con solución salina
- 2 Precinorm L (BM).

Triglicéridos (Método Enzimático GPO-PAP)

- 2 Precinorm U (BM).
- 2 Precipath U (BM).
- 2 Precinorm L (BM).

2.6 RECURSOS NECESARIOS

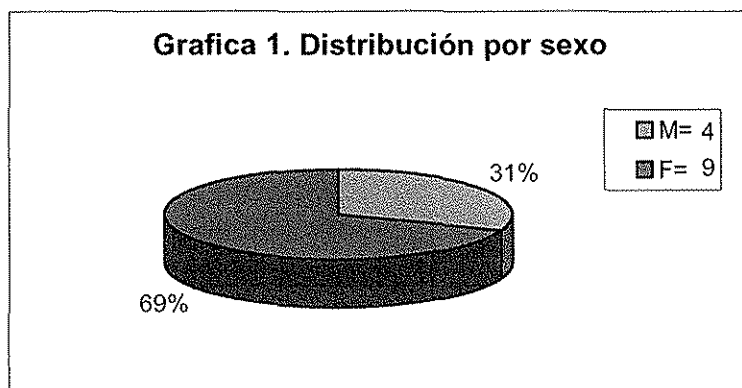
Para la realización de este protocolo fue necesaria la participación de un grupo médico que trabajó en conjunto. Los pacientes de este estudio fueron obtenidos del La Asociación Para Evitar la Ceguera Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes el cual cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para identificar y diagnosticar en forma precisa aquellos pacientes portadores de glaucoma. Todo ello bajo la supervisión del actual jefe del servicio de glaucoma el Dr. Félix Hill Carrasco. La obtención de muestras sanguíneas así como la medición diferencial de lípidos en sangre la llevó a cabo el Dr. Eduardo Martínez Gama en el laboratorio de bioquímica del INNSZ, bajo la supervisión de su co-tutora (Dra. Rebecca E. Franco y Bourland), el cual cuenta con el equipo necesario para llevar a cabo dichas mediciones. Las mediciones finales se realizaron en el Instituto Nacional de Cardiología.

PARTE 3
RESULTADOS

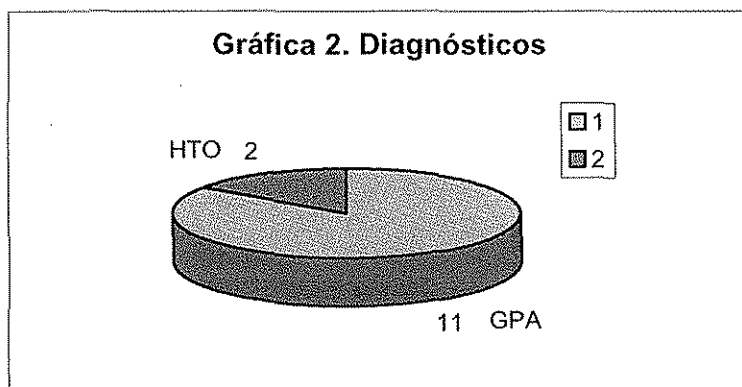
PACIENTES

A continuación se muestran las características de los pacientes de éste estudio

Logramos reunir un total de 13 pacientes. 9 mujeres (70%) y 4 hombres (30%)



El diagnóstico fue de Glaucoma primario de ángulo abierto en 11 casos (85%) y de Hipertensión ocular en 2 casos (15%)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las variables somatométricas así como la edad.

Tabla 1. Variables somatométricas y promedio de edad.

No de casos	13	(100%)
Edad	53.15 años	± 1DS (10.8)
Peso	67.78 Kg	± 1DS (9.29)
Talla	1.52 mts	± 1DS (0.04)
IMC	29.21 mts/talla ²	± 1DS (3.57)

Tabla 2. Resultados de la respuesta oftalmológica al tratamiento, exámenes de laboratorio, presiones arteriales y frecuencia cardíaca.

	Línea Basal	Semana 12 de tratamiento	Porcentaje de cambio	
Presión intraocular	22.2 mmHg	18.36 mmHg	-18.3 %	-4.07 mmHg p < 0.05%
Biometría Hemática	Normal	Normal		
Química Sanguínea	Normal	Normal		
Examen General de Orina	Normal	Normal		
Presión Arterial Sistólica	116 mmHg	109 mmHg	- 6 %	
Presión Arterial Diastólica	69 mmHg	66 mmHg	- 3 %	
Presión Arterial Media	86 mmHg	80 mmHg	- 6 %	
Frecuencia Cardíaca	70 mmHg	66 mmHg	- 5 %	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Table 1. Lipid profiles of patients with glaucoma treated with topical 0.5% timolol at baseline and weeks first, fourth and twelfth after treatment. Below results indicate : mean baselines and percentual differences between baseline and week 12 RLA: Recommended Level A

A: without coronary disease + 1 risk factor
 B: without coronary disease + 2 or more
 C: with coronary disease
 BL=Base line, S=Number of sample taken.
 wk=Number of week-treatment

N=19	Total cholesterol mg/dl					HDL - cholesterol mg / dl					Atherogenic Index TC / HDL ratio					Triglycerides mg / dl					LDL - cholesterol mg / dl				
	S1	S2	S3	S4	S5	S1	S2	S3	S4	S5	S1	S2	S3	S4	S5	S1	S2	S3	S4	S5	S1	S2	S3	S4	S5
1	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
2	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
3	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
4	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
5	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
6	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
7	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
8	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
9	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
10	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
11	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
12	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
13	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
14	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
15	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
16	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
17	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
18	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
19	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
20	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
21	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
22	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
23	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
24	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
25	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
26	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
27	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
X=	170.6	186.8	178.5	165.8	179.9	44.38	48.17	41.38	40.13	42.63	2.375	2.583	2.688	2.725	2.7	144.5	123.7	144.6	140.8	140.8	97.35	113.8	106.2	102.7	109.1
XBL=	173.7	178.7	173.7	173.7	173.7	46.27	46.27	46.27	46.27	46.27	2.479	2.479	2.479	2.479	2.479	134.1	134.1	134.1	134.1	134.1	105.6	105.6	105.6	105.6	105.6
XBL- w 12=	-1.15	mg/dl				3.646	mg/dl				-0.22	mg/dl				-6.67	mg/dl				-3.52	mg/dl			
delta	100.6	%				92.12	%				108.9	%				105	%				103.3	%			
%																									
delta	-0.64	%				7.879	%				-8.91	%				-4.97	%				-3.34	%			
XSD=	33.1					13.98					0.905					74.37					29.61				

figures of mean values during the course of trial
 If XBL is 100%
 percentual difference (100% - delta)
 mean standard deviation

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Table 2. **Chemical analysis of blood samples** of glaucoma patients treated with 0.5% topical timolol. Below: mean baseline results and percentual difference between baseline and week 12

	Glucose mg / dl					Urea mg / dl					Creatinine mg / dl					Uric acid mg / dl				
	2hr postprandial < 140					17-42					< 1.5					M:3.5 - 7.2 F:2.6 - 6				
	S1	S2	S3	S4	S5	S1	S2	S3	S4	S5	S1	S2	S3	S4	S5	S1	S2	S3	S4	S5
1	99		110	124	148	22		19	46	73	1.2		1.16	1.1	1.2	4.8		6.1	6	7.8
2	148		167	230	214	33		29	35	36	0.81		0.89	0.83	0.5	4.3		3.9	4.3	4.2
3	92		96	95	95	25		32	25	16	0.6		0.55	0.67	0.56	4.7		5.1	5.4	4.2
4	93		89	92	88	60		64	34	36	0.66		0.82	0.96	0.78	4.8		4.8	3.7	4.1
5	96		101	89	96	30		25	30	17	0.78		0.79	0.57	0.79	5.2		5.3	4.8	5.1
6	88		88	85	98	23		27	27	26	0.5		0.5	0.66	0.61	3.9		4.3	4.2	4.2
7	91		87	75	64	27		36	26	29	1.13		1.21	1.26	0.7	5.2		6	4.8	4.6
8	96		98	93	94	30		36	43	27	1.07		1.15	0.8	0.89	6.2		6	5.1	7
9	107		103	100		28		20	36		1.08		1.14	0.93		3.9		3.2	2.9	
10	89		92	105	92	28		21	21	21	0.9		0.85	0.75	0.72	3.3		3.4	3.6	3.3
12	64		74	87		36		39	34		0.71		0.75	1.06		4.2		4.1	5	
13	81		91	93	112	16		21	27	24	0.7		0.88	0.82	1	5		6.2	4.2	6.9
14	70		84	92	78	15		10	14	14	0.5		0.61	0.61	0.61	1.8		2.2	2.2	2.4
20	104		107	86	98	81		19	18	41	0.81		0.8	0.89	0.55	2.7		3.4	2.8	3.3
21	78		109	90	78	103		29	23	31	0.9		0.78	0.61	0.74	6.8		5.3	6.1	5.3
22	89		103	85	69	105		33	25	33	0.99		1.2	0.96	0.91	5		6.9	4.8	5.8
24	150		139	127	104	111		36	40	30	1.08		1.16	0.67	1.27	5.1		4.9	4.9	4.9
26	119		127	150	110	98		42	37	38	1.02		1.12	0.6	1.1	4.9		5	4.8	4.8
27	84		85	71	66	93		28	24	31	1.06		0.79	0.47	0.57	3.4		4.4	4.8	4.4
X=	96.74		111.7	99.42	99.21	104.1		28.95	24.5	30.21	29.89		30.76	0.868	0.815	0.886		0.806	0.806	0.818
XBL=	102.2 mg/dl							28.86 mg/dl						0.839 mg/dl		4.479 mg/dl				
XBL=	104.2 mg/dl							26.72 mg/dl						0.842 mg/dl		4.192 mg/dl				
XBL-																				
w 12=	0.084 mg/dl							-4.04 mg/dl						0.024 mg/dl		-0.65 mg/dl				
delta	99.92 %							115.1 %						97.14 %		115.5 %				
%																				
delta	-0.08 %							15.12 %						-2.86 %		15.48 %				
%																				
XSD=	26.73							8.748						0.186		1.129				

figures of mean values during the course of trial

Mean baselines

XBL- wk 12

IF XBL is 100% wk12 is delta

percentual difference (delta - 100)

mean standard deviation

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Table 4 Somatometric variables recorded during trial Normal BMI Male: 20 - 25 Female : 19 - 24 light overweight 25 - 27.9
 Glaucoma patients under treatment with 0.5% topical timolol moderate overweight 28 - 31.9
 Below : mean baseline results, standard deviation and percentual differences between baseline and week 12. severe overweight 32 - 41.9
 morbid obesity > 42

N=18

	Weight kilograms					Height meters					Body Mass Index (BMI) weight(kg)/height(mts) ²					Body Mass Index weight/height ²				
	S1 BL	S2 BL	S3 WK 1	S4 WK 4	S5 WK 12	S1 BL	S2 BL	S3 WK 1	S4 WK 4	S5 WK 12	S1 BL	S2 BL	S3 WK 1	S4 WK 4	S5 WK 12	S1 BL	S2 BL	S3 WK 1	S4 WK 4	S5 WK 12
1	52		51.5	52	51	1.48		1.48	1.48	1.48	23.74		23.74	23.74	23.28	23.74		23.74	23.28	23.28
2	63.5		63.5	64	63.5	1.52		1.52	1.52	1.52	27.48		27.7	27.48	27.48	27.7		27.7	27.48	27.48
3	66		66	66	68.5	1.55		1.55	1.51	1.5	27.47		28.95	28.95	30.44	27.47		28.95	30.44	30.44
4	61		50.5	61	63.5	1.48		1.48	1.48	1.48	27.85		27.85	27.85	27.85	27.85		27.85	28.99	28.99
5	62		60.7	61.5	63	1.52		1.52	1.52	1.5	26.84		26.62	26.62	28	26.84		26.62	28	28
6	64		64.5	64.5	62.4	1.49		1.49	1.49	1.49	28.83		29.05	29.05	28.11	28.83		29.05	28.11	28.11
7	65.5		64.2	64.5	63.3	1.66		1.66	1.66	1.66	23.77		23.41	23.41	22.97	23.77		23.41	22.97	22.97
8	79.5		80	80.5	80	1.59		1.59	1.59	1.59	31.45		31.84	31.84	31.64	31.45		31.84	31.64	31.64
9	49.5		49.3	49		1.43		1.43	1.43	1.43	24.21		23.96	23.96	24.21	23.96		23.96		23.96
10	80		79.7	78.5	79.7	1.55		1.55	1.55	1.55	33.3		32.67	33.17	33.3	32.67		32.67	33.17	33.17
12											#####		#####	#####	#####					
13	76.6		76.5	77.4	77.4	1.54		1.54	1.54	1.54	32.3		32.64	32.64	32.3	32.64		32.64	32.64	32.64
14	47.5		47.5	47.5	47	1.49		1.49	1.49	1.49	21.4		21.4	21.4	21.4	21.4		21.4	21.17	21.17
20	61.8		61.8	60.8	60.1	1.51		1.51	1.51	1.51	27.1		26.36	26.36	26.53	27.1		26.36	26.53	26.53
21	66		66	66	66	1.48		1.48	1.48	1.48	30.13		30.13	30.13	30.13	30.13		30.13	30.13	30.13
22	53.7		53.7	54	53.4	1.5		1.5	1.5	1.5	23.87		23.87	23.73	23.87	23.87		23.87	23.73	23.87
24	70.6		70.4	70.4	70.3	1.53		1.53	1.53	1.53	30.16		30.16	30.07	30.03	30.16		30.16	30.07	30.03
26	81.5		81.6	81.4	81.5	1.53		1.53	1.53	1.53	34.82		34.82	34.77	34.82	34.82		34.82	34.77	34.82
27	54.3		54.5	55	54.5	1.49		1.49	1.49	1.49	24.46		24.41	24.77	24.55	24.46		24.41	24.77	24.55
X=	64	64.63	63.91	63.9	63.86	1.509	1.507	1.509	1.509	1.509	28.03	28.42	27.98	27.98	27.97	28.03	28.42	27.96	27.97	27.97
1SD=	10.46	10.57	10.98	10.51	10.32	0.05	0.021	0.05	0.05	0.05	#####	4.132	#####	#####	#####	3.756	4.134	3.831	3.945	3.945

X= 64.06 kg
 XBL= 64.32 kg
 XBL- w 12= 0.454 kg
 delta 99.29 %
 % delta -0.71 %
 XSD= 10.57

X= 1.508 kg
 XBL= 1.508 kg
 XBL- w 12= -0 kg
 delta 100.1 %
 % delta 0.069 %
 XSD= 0.044

X= 28.07 kg
 XBL= 28.22 kg
 XBL- w 12= 0.255 kg
 delta 99.1 %
 % delta -0.9 %
 XSD= 3.922

Mean baselines

XBL- wk 12

If XBL is 100%
 wk12 is delta

percentual difference
 (delta-100)
 mean standard deviation

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Table 5. Ophthalmologic evaluation of glaucoma patients under treatment with 0.5% topical timolol
 NOTE: All patients had IV degree irido-corneal angles on gonioscopy (open angles)
 A: abnormal, N:normal, Y=yes, N=no
 OD: Oculux Dexter
 OS: Oculux Synester
 FG: finger counting at a distance in meters
 SC: With spectacles correction of refractive error
 NLP: No light perception
 VA: Visual acuity, I:Improvement, W:Worsening, U:Unchanged

DA: Disc asymmetry
 NR: Not recordable
 ONHC: Optic nerve head cupping
 N=19

Intraocular Pressure Right Eyes mmHg	Intraocular Pressure Left Eyes mmHg					Visual Field Status	ONHC		Visual acuity		DA	VA			
	S1 BL	S2 BL	S3 WK 1	S4 WK 4	S5 WK 12		S1 BL	S2 BL	S3 WK 1	S4 WK 4			S5 WK 12	OD BL	OS BL
1	22	17	18												
2	23	18	23	21	25	23	16	16							
3	24	16	16	21	26	25	20	24	22	A					
4	20	14	14	19	20	19	16	24	A						
5	24	18	18	21	27	20	14	16	17						
6	21	22	16	21	24	23	20	21	27	A					
7	22	16	21	16	18	24	19	23	23	low px reliability					
8	25	25	18	19	18	26	18	19	20	A					
9	24	26	24	25	25	28	18	19	25	not taken					
10	21	26	21	22	15	28	19	19	18	N					
12	24		18	18		22	18	18		A					
13	21	23	19	21	22	24	19	25	21	N					
14	21	26	21	20	24	20	21	18	23	A					
20	23	24	20	22	14	20	20	20	14	A					
21	18		17	16	14	14	17	15	14	A					
22	20	19	10	12	13	20	12	12	14	A					
24	23	21	14	11	16	20	10	10	14	A					
26	23	21	10	12	14	20	10	9	12	A					
27	12	19	9	11	12	16	10	10	14	A					
X=	21.63	22.33	16.89	17.79	18.25	22.11	22.73	16.89	17.56	18.47					
1SD=	2.929	3.257	4.054	4.315	4.539	6.214	2.573	3.394	5.067	4.704					

21.96 OD	18.25 OD
22.42 OS	18.47 OS
22.2 XIOP BL	18.36 XIOP WK12
22.2 - 18.36 =	3.84 mmHg

figures of mean values during the course of trial

X= 19.38
 XBL= 21.98

X= 19.55
 XBL= 22.42
 Mean baselines

VA Unchanged	12	63%
VA Improved	7	37%
Without DA		100%
With DA	7	39%
Without DA	11	61%
		100%

w/ 12- XBL= -3.73
 delta 83.02
 % delta -17.6 %

w/ 12- XBL= -3.95
 delta 82.37
 % delta -17.6 %

XSD= 3.819
 XSD= 4.39

wk 12-XBL
 If XBL is 100%
 percentual difference (delta-100%)
 mean standard deviation

XIOP	22.2	18.36	lowered 3.84mmHg (17.3%)
VFS	N=3	N=3	
	A=14	A=14	
	O=2	O=2	
ONHC	7/10	7/10	
XVA	7/10	8/10	
	20/30	20/25	

22.2 is 100%
 18.36 is ?
 ? = 82.7

Intraocular pressure lower 17.3% with topical timolol .5% during

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Table 6. Findings in ophthalmologic clinical history, slit lamp examination and main diagnosis. POAG: Primary Open Angle Glaucoma
 OHT: Ocular Hypertension
 PDS: Pigmentary dispersion syndrome
 JAOG: Juvenile onset open angle glaucoma
 AG: Absolute glaucoma

Below: Mean baseline results and percentual differences between baseline and week 12 for ophthalmologic clinical history

ID #	Sex	Age	Family			History			Main Diagnosis	Chief complain at first visit				
			DM	SH	Obes	Dislip	Onc	Blind			Glauc	Catar	RE	Strab
1	M	68	N	N	N	N	N	N	N	N	N	1	POAG	visual loss/photopsis
2	F	45	N	N	N	N	N	N	N	N	N	2	POAG	visual loss/ophthalmic pain
3	F	51	N	N	N	N	N	N	N	N	N	3	POAG	dischromatopsis/oph pain
4	F	55	N	N	N	N	N	N	N	N	N	4	POAG	eye itching/redness/pterygion
5	F	49	N	N	N	N	N	N	N	N	N	5	POAG	subconjunctival hemorrhage
6	F	63	N	N	N	N	N	N	N	N	N	6	POAG	foreign body sensation
7	M	54	N	N	N	N	N	N	N	N	N	7	POAG/AG	photophobialoph secretion
8	M	51	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	8	POAG	visual loss/blurring of vision
9	F	72	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	9	OHT	dry eye/eye burning
10	F	40	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	10	PDS	myodesopsia/blurring of vision
12	F	65	N	N	N	N	N	N	N	N	N	12	POAG	visual discomfort/new refraction
13	F	40	N	N	N	N	N	N	N	N	N	13	OHT	progressive visual loss
14	F	25	N	N	N	N	N	N	N	N	N	14	JOAG	visual discomfort/new refraction
20	F	44	N	N	N	N	N	N	N	N	N	20	POAG	visual discomfort/new refraction
21	F	42	N	N	N	N	N	N	N	N	N	21	POAG	visual discomfort/new refraction
22	M	62	N	N	N	N	N	N	N	N	N	22	POAG	visual discomfort/new refraction
24	M	76	N	N	N	N	N	N	N	N	N	24	POAG	visual discomfort/new refraction
26	F	64	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	26	POAG	visual discomfort/new refraction
27	F	60	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	27	POAG	visual discomfort/new refraction
X=			54											
1SD=			12.93			Family history of:								
M=			5 26.32 %			26 %								
F=			14 73.68 %			74 %								
			19 100%			100 %								

DM	5
Catar	5
RE	4
SH	3
Onc	2
Blind	2
Obes	1

- a) Inclusion criteria:
- b) Age = 20 - 85 years
- c) Male or female
- d) Any clinical form of glaucoma with a clear indication to be treated with ocular antihypertensives (specificly timolol)
- e) No personal history of intraocular surgery

Exclusion criteria:
 a) DM : 12 hr fasting glucose > 126 mg/dl
 b) Dislipidemia : TC > 240 mg/dl
 TG > 150 mg/dl
 c) SH : 140/90 mmHg
 Obesity : BMI > 28
 Or an overweight of more than 24% of the ideal body weight.
 Ideal body weight (height/2) - 20 males
 (height/2) - 25 females

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Table 7. Hemathologic Cytometry
 MCV: mean corpuscular volume, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration
 PMN: polymorphonuclear cells
 Below : Mean baseline results for hemathologic cytometry

	Erythrocytes		Hemoglobin		Hematocrit		MCV		MCHC		Platelets		Leucocytes		Linfocytes		Monocytes		Eosinophils		Basophils		Neutrophils		
	millions/mm ³	g / dl	ml / dl or %	f1	g / dl	thousand/mm ³	hundreds	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	Total	Early forms	%	Total	Early forms	%		
M : 5.4	M : 16	M : 47	M : 90	M and F : 34	290	7400	2500	300	200	40	4400														
F : 4.8	F : 14	F : 42	F : 90	(32 - 36)	(150 - 400)	(4.5-11)	(1.0 - 4.8)	(0.0 - 0.8)	(0 - 450)	(0 - 200)	(1.8 - 7.7)														
BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12	BL	WK 12
1	5	16	50.3	100	32	7.7	23	1	4	0	72														
2	4.6	4.7	15.1	99	32	4.7	42	9	2	0	47														
3	4.6	4.4	15.2	98	32	5.6	27	7	5	0	66														
4	4.4	4.8	15.1	101	34	5.6	25	6	3	0	66														
5	5.1	5.1	15	102	34	6.5	46	5	1	0	46														
6	4.8	5.1	15.8	89	33	6.1	27	1	3	4	69														
7	5.4	5.1	16.2	89	33	5.5	32	2	3	2	63														
8	5.7	5.2	17.1	89	34	6.2	39	2	3	1	57														
9	3.9	3.9	11.7	88	33	8.1	38	1	1	0	60														
10	4.8	4.5	14.2	87	34	6.1	38	2	8	0	60														
12	4.4	4.4	12.8	88	32	6	46	2	2	0	50														
13	4.7	4.5	14.2	91	32	5.6	45	5	0	0	50														
14	5	4.8	15.4	90	34	5.5	38	1	3	5	56														
20	4.4	4.6	14.8	96	34	8.3	20	9	1	0	70														
21	4.4	4.5	13.8	96	31	7.4	30	6	2	0.2	63														
22	4.5	4.7	15.5	103	33	8.8	31	6	5	1	62														
24	4.5	4.5	15.1	98	32	6.7	29	9	1	1	61														
26	4.6	4.7	14	90	33	6.6	33	7	4	1	59														
27	4.6	4.8	14.4	94	33	5.3	29	2	2	1	67														
X=	4.705	4.75	14.81	92.5	32.79	6.6	33.58	4.368	2.813	1.632	60.21														
1SD=	0.406	0.2556	1.228	5.941	0.855	1.132	7.883	2.985	2.167	1.422	7.671														
XBL +	4.728	14.79	44.72	93.57	32.89	6.518	33.57	3.59	1.597	0.032	61.2														
W12=																									
Erythrocytes	Hemoglobin	Hematocrit	MCV	MCHC	Platelets	Leucocytes	Linfocytes	Monocytes	Eosinophils	Basophils	Neutrophils		Neutrophils												
millions/mm ³	g / dl	ml / dl or %	f1	g / dl	thousand/mm ³	hundreds	%	%	%	%	Total	Early forms	Total	Early forms											

Table 8. Urinary Analysis
 CL: clear
 T: turbid
 ST: slightly turbid

positive: +
 negative: -

Volume ml	Color		Aspect	Dens		ph		Alb		Hb		Gluc		Ketone		Bilirub		Nitra		Urobilin		Eryth		Leuc		Pro		Cells		Cylind		Crst		Others					
	BL	w12		BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12	BL	w12				
1	20	80	I	CL	1.025	1.03	5	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	2	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-				
2	20	80	I	CL	1.025	1.03	6	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	1	1	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-			
3	110	100	II	T	1.015	1.01	7	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	2	1	0	0	2	2	-	-	-	-	-	-			
4	100	40	II	ST	1.03	1.02	6.5	5	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2	2	2	3	0	4	5	-	-	-	-	-	-			
5	85	90	II	ST	1.03	1.03	5	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0	2	1	0	0	5	3	-	-	-	-	-	-			
6	110	40	II	ST	1.025	1.005	5	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0	4	1	0	0	1	0	5	3	-	-	-	-	-		
7	90	20	III	ST	1.03	1.02	5.5	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	-	-	-	-		
8	40	60	I	CL	1.02	1.02	5	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	100	200	III	ST	1.01	1.025	7.5	6	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	99	1	0	0	0	2	0	2	0	3	0	-	-	-	-	
10	100	200	III	ST	1.025	1.025	6.5	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	110	90	III	ST	1.02	1.02	5	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	0	1	1	0	0	1	0	5	2	-	-	-	-	-	-	
13	70	90	III	ST	1.03	1.02	5	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	0	1	1	0	0	0	0	5	2	-	-	-	-	-	-	
14	60	100	II	CL	1.02	1.02	6	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	0	1	1	0	0	0	2	1	-	-	-	-	-	-	-	
20	40	60	I	ST	1.015	1.02	6	5.5	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20	0	3	12	0	0	7	99	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	70	50	II	ST	1.03	1.02	5	5	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	0	1	2	0	0	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	
22	100	110	III	CL	1.025	1.025	5	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	75	100	I	ST	1.015	1.01	6	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	100	110	I	CL	1.01	1.01	6	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	100	110	II	ST	1.01	1.015	8.5	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27	0	3	2	0	0	0	0	1	7	-	-	-	-	-	-	-

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN
NO SESET

Table 9 Electrocardiographic analysis at baseline and at 12 weeks of treatment with topical 0.5% timolol
Below: Results of mean baseline values minus wk12 and standard deviation

Heart Rate 50-90b/min	P wave 0.1-1.3s	QRS 0.04-0.10s	T wave 1.0-4.0	Transition V3-V4	PR segment 0.12-0.20s	ST segment isoelectric	QT segment < 0.44s	AQRS (+30 - (+90)	Wave		Segment Abnormalities	Diagnosis	Comments
									WK12	BL			
65	0.11	0.12	0.08	0.16	0.16	4	0.16	0.18	N	N	Discrete QT shortening	CRBB + PRFLBB	No
64	0.1	0.1	0.08	0.16	0.16	1.5	2	0.14	0.14	N	Discrete QT shortening	N	No
50	0.08	0.1	0.08	0.2	0.2	3	2	0.16	0.18	N	Discrete QT shortening	N	Sinus Bradycardia
50	0.1	0.1	0.08	0.28	0.2	3.5	3.5	0.2	0.18	N	Discrete QT shortening	N	Sinus Bradycardia
80	0.1	0.08	0.08	0.16	0.16	4	4	0.12	N	N	Unilateral isolated ventricular Extrasystole	N	No
60	0.08	0.08	0.08	0.2	0.16	2.5	2	0.16	0.16	N	None	N	No
68	0.1	0.08	0.08	0.16	0.16	2.5	0.14	N	N	N	None	LBHB	No
85	0.08	0.08	0.08	0.14	0.16	2	2.5	0.18	0.16	N	None	N	Electrical deacceleration suggestive of RVH
64	0.08	0.08	0.08	0.16	0.22	2.5	3.5	0.16	0.18	N	None	N	Sinus Bradycardia
60	0.06	0.12	0.06	0.2	0.16	2	2	0.16	0.14	N	None	N	No
60	0.06	0.08	0.08	0.16	0.2	3.5	3.5	0.16	0.14	N	None	N	No
60	0.12	0.12	0.08	0.16	0.16	3.5	3.5	0.16	0.16	N	None	N	Sinus Bradycardia
60	0.08	0.1	0.1	0.2	0.18	5.5	5.5	0.14	0.18	N	None	REB + Right Ventricule Systolic Overload	Probably due to COPD
50	0.1	0.08	0.06	0.2	0.2	3	2.5	0.14	0.14	N	None	N	Sinus Bradycardia

Results of electrocardiographic analysis:
N: 13 68.42
A: 6 31.58
T: 19 100%

70% Normal
30% Abnormal
100%

RH: Right Ventricular Hypertrophy
LBHB: Left Branch Heint Blockade
CRBB: Complete Right Branch Blockade
RBB: Right Branch Incomplete Blockade
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
PRFLBB: Posterior Heint Fasciculus Left Branch Blockade
LBBL: Incomplete Left Branch Blockade

NENGINO DE VTTVA
 NOC SISEL

Table 10. Patients overview

ID #	Sex	Age	Name	File No.	Relevant Notes
1	M	68	José Llaguno Vázquez	612626-5	Followed trial until 5 th week. Suffered intense bronchospasm required teophiline 300mg Also had bradycardia
2	F	45	Ma. Luisa Trejo Tapia	608001-4	7 years being diabetic. At week 12 she changed timolol for trusopt
3	F	51	Alicia Hernandez Suárez	576637-0	Allergic to penicilline
4	F	55	Valeria Pérez Pérez	611392-3	
5	F	49	Juana Aguilar Romero	617662-3	
6	F	63	Elena Chavez Olmedo	620863-3	
7	M	54	Samuel Valencia Martínez	624236-3	One month prior to week 12, changed to partially liquid diet by order of his odontologist due to an oral condition
8	M	51	Humberto Pérez A	618449-3	Allergic to TMP/SMX
9	F	72	Ricarda Amador Enriquez	591939-8	Left trial around week 9 because of a probable angor episode and an unspecified cardiac arrhythmia
10	F	40	Martha Ortega Ortega	629689-0	Dx: Pigmentary Dispersion Syndrome
12	F	65	Pétra Vázquez Hernández	630908-9	Allergic to penicillin
13	F	40	Ma. Cristina Arévalo Cubias	615653-3	Suspended timolol the morning he had follow up visit, thus IOP values at wk 4 are partially unreliable
14	F	25	Eustolia Mauricio P	627125-1	Low values in chemical analysis of blood samples Dx: JOAG
20	F	44	Rosa Ma. Magos Guisland	669021-1	
21	F	42	Ma. Luisa Espindola E	541277-2	
22	M	62	Gustavo Martínez Salinas	677446-6	
24	M	76	Francisco García Serralde	675796-0	
26	F	64	Esther Vargas Vera	669647-3	
27	F	60	Oralia Ortiz Moreno	624775-1	TC:272 TG:141 LDL:193 C-HDL:50 AI: 3.9 Dislipidemic. Should be eliminated from the protocol

PARTE 4
ANÁLISIS

4.1 DISCUSIÓN

El promedio de presiones intraoculares disminuyó de 22.2 mmHg antes del tratamiento (promedio de las líneas basales) a 18.36 mmHg a la semana 12 de tratamiento (84 días). Esto representa una diferencia porcentual del 18.3%, que equivalen a una disminución de 4.07 mmHg en la presión intraocular.

Esta diferencia es clínicamente significativa, pero también es estadísticamente significativa $p < 0.05\%$ y es el resultado de la administración tópica del medicamento.

En 8 pacientes la agudeza visual permaneció sin cambios(60%) y en 5 (40%) mejoró. Esto debido a que a los pacientes se les realizó refracción y fueron corregidos con lentes aereos. El 20% de los pacientes mostraron asimetría papilar, lo cual es muy común en los pacientes con GPAA.

10 pacientes tuvieron campos visuales anormales, con daño campimétrico de tipo glaucomatoso y dos casos fueron normales. Los dos casos normales desde el punto de vista campimétrico, corresponden a los dos pacientes con hipertensión ocular. El campo visual de un paciente no fue confiable. La agudeza visual promedio mejoró de 7/10 a 8/10.

La excavación papilar en los pacientes fue en promedio de 7/10 . No existieron diferencias estadísticamente significativas con respecta a ninguna de las variables oftalmológicas medidas, con exepción de la presión intraocular.

Logramos reunir 19 pacientes pero solamente 13 cumplieron el seguimiento hasta la semana 12 de tratamiento con maleato de timolól tópico al 0.5% aplicado dos veces al día sin oclusión lacrimonasal.

Es en base a las mediciones hechas en estos 13 pacientes que se realizó el análisis estadístico de los resultados cualitativos y cuantitativos (como previamente se describio en el apartado 2.3).

La muestra de pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión y exclusión y que terminaron hasta la semana 12 está compuesta por nueve mujeres 70% y cuatro hombres (30%). 11 casos (85%) con diagnóstico de Glaucoma primario de ángulo abierto y 2 con Hipertensión ocular (15%).

La edad promedio fue de 53.15 años, el peso promedio 67.78 Kg, talla de 1.52 e índice de masa corporal 29.21 mts/talla²

OTRAS VARIABLES

En relación a los estudios de laboratorio, todos los pacientes se encontraron sanos y no se encontraron diferencias a las 12 semanas de tratamiento tanto para la biometría hemática, como para el examen general de orina y la química sanguínea.

Del mismo modo las variables somatométricas permanecieron sin cambio.

Llama la atención que, si bien las diferencias observadas a las 12 semanas de tratamiento para la frecuencia cardíaca y presión arterial, no son estadísticamente significativas, sí muestran una tendencia a la baja. Esto es atribuible muy probablemente al efecto sistémicos del medicamento. La importancia clínica de estos hallazgos depende en gran medida del perfil fisiopatológico individual de cada paciente con glaucoma bajo tratamiento con beta-bloqueadores tópicos.

RESULTADO DEL PERFIL DE LÍPIDOS

Encontramos un aumento en el nivel de triglicéridos del 7.24 %, una disminución en el C-LDL del 5.53% y una disminución del colesterol total del 4.96%. Estos cambios no fueron estadísticamente significativos como para poder ser atribuibles al uso tópico del timolol.

Sin embargo la disminución del nivel sérico del C-HDL y el aumento del índice aterogénico, sí presentaron diferencias entre los promedios de cada tiempo de seguimiento al realizar el análisis de varianza de una sola vía para mediciones repetidas y comparación múltiple por el método de Dunnet, para aislar el grupo o grupos que diferían. Esto se observó desde la cuarta semana tanto para el C-HDL, como para el índice aterogénico con un valor de $p < 0.05\%$

C-HDL

En el presente estudio encontramos que el C-HDL disminuyó 6.5mg/dL a las 12 semanas de tratamiento, es decir, una diferencia porcentual del 11.55% con un valor de "p" estadísticamente significativa. Otros autores han encontrado diferencias similares a las nuestras en Estados Unidos y Japón. Sin embargo en México, este es el primer ensayo que aborda esta problemática.

La importancia clínica de estos hallazgos es difícil de establecer. Parece recomendable extrapolar los resultados e interpretarlos clínicamente, en base a estudios prospectivos de incidencia de enfermedad arterial coronaria en los que se hace un análisis de la morbi-mortalidad y se expresa en términos de riesgo porcentual.

4.2 PERSPECTIVAS A FUTURO

En este estudio evaluamos el perfil de lípidos de nuestros pacientes y observamos disminución en los niveles de C-HDL. Hay que recordar que existen subfracciones de esta lipoproteína como el C-HDL 2 y el C-HDL 3. Hasta la fecha no existen estudios que describan lo que sucede a este nivel con los beta bloqueadores tópicos para el manejo del glaucoma y la hipertensión ocular por lo *que sería importante conocer cuáles subfracciones se ven más afectadas en este grupo de pacientes.*

4.3. CONCLUSIONES

Pacientes mexicanos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular tratados con timolol tópico al 0.5% cada 12 horas sin oclusión lacrimonasal por un periodo de 84 días muestran disminución en los niveles de C-HDL y aumento del índice aterogénico en forma estadísticamente significativa.

Este incremento alcanza niveles del 24.05% en el riesgo de padecer un infarto agudo del miocardio.

Por lo anterior recomendamos que los pacientes con glaucoma que vayan a ser sometidos a tratamiento con maleato de timolol al 0.5% en forma crónica se les practique un perfil de lípidos de base, así como un electrocardiograma ya que en la práctica clínica diaria esto no se toma en cuenta y es de suma trascendencia.

Reconocemos que una medida útil y sencilla, pero que en la práctica pocas veces se lleva a cabo es la de enseñar a los pacientes a aplicarse el medicamento tópico oftálmico con oclusión lacrimonasal para disminuir la absorción sistémica de dichos medicamentos a través de la mucosa nasal y así disminuir la intensidad y frecuencia de efectos colaterales.

PARTE 5
BIBLIOGRAFÍA

1. Berlin I., Marcel P, Uzzan B, Millon D, LeHogan P and Puech AJ. A single dose of three different ophthalmic Beta-Blockers antagonizes the chronotropic effect of isoproterenol in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1991;41:658.
2. Coleman AL. How beta blockers affect blood lipids. Internet January 1995.
3. Coleman AL, Diehl DLC, Jampel HD, Bachorik PS, Quigley HA. Topical timolol decreases plasma high-density lipoprotein cholesterol level. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1260.
4. Freedman SF, Freedman NJ, Shields MB, Lobaugh B, Samsa PG, Keates EU and Ollie A. Effects of ocular carteolol and timolol on plasma high-density lipoprotein cholesterol level. *Am J Ophthalmol* 1993;116:600.
5. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB and Dawber TR. High-density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1977;62:707
6. Gordon DJ and Rifkind BM. High-density lipoproteins- the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321:1311.
7. Harvengt C, Heller FR, Martiat P, Van Nieuwenhuyze Y. Short term effects of beta blockers timolol, nadolol, pindolol and propranolol on lipoprotein metabolism in normolipemic subjects. *J Clin Pharmacology*.1987;27:475-480.
8. Jaillard J, Rouffy J, Sauvanet JP. Long term influence of betaxolol on plasma lipids and lipoproteins. In: Moreslli PL ed. *Proceedings of the International Symposium on Betaxolol*. Paris 1982, Laboratoires d'etudes de recherches synthelab. New York, NY Raven Press;1983:221-213.
9. Kennel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol lipoproteins and the risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74: 1 - 12.
- 10 . Kennel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
11. Kennel WB. and Wilson PW. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 1992;124:768.
12. Lardinois CK and Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988;148:1280.
13. Mittag TW. Adrenergic and dopaminergic drugs in glaucoma. In : Ritch R, Shields MB and Krupin T (eds.): *The Glaucomas* vol. 1 St. louis, CV. Mosby,1989, pp. 523.

14. Sacks RM, Dzau VJ, Adrenergic effects on plasma lipoprotein metabolism: speculation mechanism of action. *Am J Med* 1986;80(suppl 2A):71-81.
15. Safran AB, Simona F, Sansonetti A, Pometta D, James R. Topical timolol maleate might adversely affect serum lipoproteins. *International Ophthalmol* 1993;17:109.
16. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC and Hennekens CH. A prospective study of cholesterol apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:371.
17. Stewart WC. Magatrends in glaucoma meds Internet. May 1995
- 18 Urtti A. Delivery of antiglaucoma drugs: ocular vs. systemic absorption. *J Ocul Pharmacol* 1994;10(1):349
19. Weidmann P, Gerber A, Mordasini R. Effects of antihypertensive therapy on serum lipoproteins. *Hypertension* 1983;5(suppl3):120-131-
20. Weinberg MH. Antihypertensive therapy and lipids:evidence, mechanisms and implications. *Arch Intern Med* 1985;145:1102-1105.
21. West J and Longstaff S. Topical timolol and serum lipoproteins. *Br J Ophthalmol* 1990;74:663.
22. Wilson PWF, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59:91G-94G.
23. Wolinsky H. The effects of beta-adrenergic blocking agents on blood lipid levels. *Clin Cardiol* 1987;10:561-566.
24. Woodstock BG, Rietbrock N. Beta-blocker induced changes in the cholesterol: High Density lipoprotein cholesterol ratio and risk of coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1984;62:843-849.
25. Yamamoto T, Kitazawa Y, Noma A, Maed S, Kato A, Ando Y, Ido T, Inazumi K Hayakawa T, Goto Y, Mieko I. The effects of the B-adrenergic-blocking agents, timolol an carteolol, on plasma lipids and lipoproteins in japanese glaucoma patients. *J of Glaucoma*. 1996;5:252.
26. Zimmerman TJ, Karanjit SK, Kandarakis AS and Ziegler LP. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol* 1984;102:551
27. Moreno L, Cano F, García H. *Epidemiología Clínica Interamericana McGraw-Hill* 2a. edición 1994.