



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

**MEDICAMENTOS NO CONSIDERADOS EN EL PETITORIO  
NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES**

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS  
**Equipo de Uso Racional de Medicamentos**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD:**

Medicamento solicitado:	Betaxolol 0.25% mg susp -oft
Institución:	Instituto Regional de Oftalmología
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Hipertensión ocular
Alternativas del PNME:	No consigna
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME
Dosificación diaria:	1 gota cada 12 horas
Vía de administración	Tópica
Costo diario S/.	No consigna
Otros Datos de la solicitud:	

Medicamento	Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Betaxolol 0.25% mg susp-oft	Noviembre - Diciembre 2005	5	5	15
	Setiembre - Octubre 2005	5	5	12

Medicamento	Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Betaxolol 0.50% mg susp-oft	Noviembre - Diciembre 2005	5	5	5
	Setiembre - Octubre 2005	5	5	5



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

## INFORME TECNICO Nº 10 - 2007

Betaxolol 0.25% mg susp –oft  
Betaxolol 0.50% mg susp –oft

### II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME <sup>1</sup> :	Pilocarpina clorhidrato 2% sol. oft Timolol maleato 0.50% sol. oft _____
ATC/DCI <sup>2</sup> :	S01ED02
DDD <sup>2</sup> :	0.2 ml
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS <sup>3</sup> :	No figura
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Marzo 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Hipertensión ocular

### INTRODUCCION.

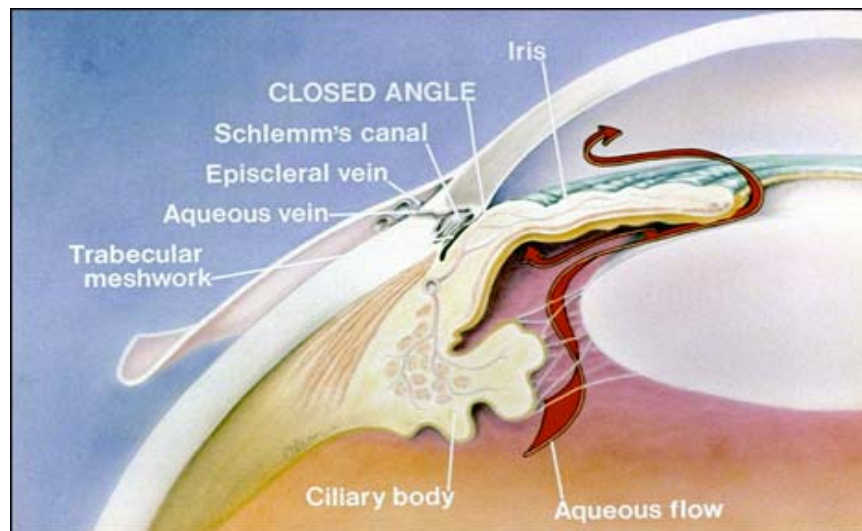
- El glaucoma comprende un complejo de entidades patológicas que tienen en común un aumento de la presión intraocular (PIO), capaz de producir degeneración de la papila óptica y defectos en el campo visual<sup>22</sup>. Es la segunda causa de ceguera y la causa más común de ceguera irreversible en el mundo<sup>23</sup>.
- Su incidencia es de 1,5 % en personas mayores de 40 años, más frecuente en la raza negra. Aparece de manera bilateral, y es probable que se determine por leyes genéticas controladas por herencia poligénica o multifactorial<sup>22</sup>.
- Normalmente, el cuerpo ciliar, secreta el humor acuoso que fluye desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior. Deja el ojo a través de la malla trabecular circulando por el canal de Schlemm hacia las venas episclerales<sup>23</sup>. La presión intraocular está determinada por el balance entre la producción del humor acuoso dentro del ojo y el drenaje fuera del ojo a través de la malla trabecular. Cada ojo normal produce aproximadamente 2 µl de humor acuoso. La presión intraocular normal es de 10-21 mm Hg, pero ésta puede caer



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

tanto como a 0 mm Hg y puede exceder los 70mm Hg en algunos glaucomas.



- El valor al cual el incremento de la presión intraocular causa daño al nervio óptico, depende de muchos factores, incluyendo la presión y si el daño glaucomatoso es temprano o avanzado. En general, presiones de 20-30 mm Hg causan daño luego de varios años, pero presiones de 40-50 mm Hg pueden causar pérdida visual rápida y también precipitar la oclusión retino vascular <sup>23</sup>. Si el aumento de la presión persiste durante un tiempo prolongado, puede llegar a ocasionar daños irreversibles en todas las estructuras oculares alterando el campo visual, incluso llegando a la ceguera.
- La detección de los pacientes glaucomatosos es, por tanto, un problema sanitario importante; pues existen personas con alto riesgo de padecer la enfermedad debido a que presentan cámaras anteriores estrechas, asintomáticas o con ángulos iridocorneales estrechos, fáciles de cerrar en cualquier situación y que están propensos a desencadenar hipertensiones oculares altas que den como consecuencia la atrofia del nervio óptico<sup>22</sup>.
- El propósito del tratamiento del glaucoma es reducir la presión intraocular. La evidencia de múltiples ensayos clínicos aleatorizados muestra que el reducir la presión intraocular es efectivo en la prevención de la progresión de la enfermedad



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

hipertensiva ocular, glaucoma primario de ángulo abierto y también en el llamado glaucoma a tensión normal<sup>24</sup>.

- El Glaucoma es una condición oftalmológica crónica que afecta aproximadamente a 15 millones de personas. Dentro de las terapias que están disponibles tenemos para el tratamiento médico a los beta bloqueadores ( $\beta$  bloqueadores), simpaticomiméticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y análogos de prostaglandinas<sup>6,24</sup>. Los  $\beta$  bloqueadores como timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol y metipranolol son los medicamentos tópicos más comúnmente prescritos<sup>24</sup>.
- Sin embargo, aún habiéndose resuelto el episodio agudo mediante el tratamiento médico-farmacológico, esta patología es siempre indicación de tratamiento quirúrgico posterior debido a que la repetición de los accesos agudos son muy frecuentes y el tratamiento médico es muy inseguro. El 25% de los pacientes sufren un ataque en el segundo ojo dentro de los seis meses que siguen al primero y el 50% padece un nuevo ataque dentro de los cuatro años siguientes<sup>8,19</sup>.

## FARMACOLOGIA

- Los  $\beta$  bloqueadores como timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol y metipranolol reducen la secreción del humor acuoso por el bloqueo de receptores beta del epitelio ciliar<sup>24</sup>.
- Los  $\beta$  bloqueadores bloquean adrenoreceptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Como existe una absorción sistémica significativa del medicamento aplicado localmente y como los receptores  $\beta_1$  están presentes en el corazón, pueden ocurrir bloqueo cardíaco y bradicardia o falla cardíaca<sup>34</sup>. Los receptores  $\beta_2$  están presentes en el tejido pulmonar por ende, el bloqueo de estos receptores, puede causar broncoespasmo y disnea. Se han encontrado receptores  $\beta_2$  en la vasculatura de la coroides y en arterias y venas retinales. El bloqueo de estas vesículas puede llevar a vasoconstricción y a la consecuente reducción de la circulación en los tejidos adyacentes<sup>34</sup>; si esto se prolonga, puede condicionar a daño tisular y pérdida de la función<sup>34</sup>.
- Betaxolol oftálmico es un agente bloqueador  $\beta_1$  adrenérgico que tiene un tiempo de vida media de 20 horas. El inicio de acción se da a los 30 minutos siguiendo a una dosis única, el tiempo transcurrido para el efecto máximo es de aproximadamente 2 horas luego de una dosis única y el tiempo de duración de su acción es de 12 horas<sup>4</sup>.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”*

*“Año del deber ciudadano”*

- Las presentaciones oftalmológicas de Betaxolol pueden ser específicamente útiles en el tratamiento del glaucoma en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva ya que son antagonistas adrenérgicos  $\beta_1$  selectivos. Aunque el betaxolol oftálmico puede tener efectos significativos en la función pulmonar de personas con enfermedad pulmonar, parece que esto ocurre menos frecuentemente que con los antagonistas beta adrenérgicos no selectivos.
- La presentación oftalmológica de los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos, puede ser absorbida en forma sistémica y ser capaz de reducir la función cardíaca, contractibilidad cardíaca y volumen cardíaco, resultando en bradicardia e hipotensión tanto en individuos sanos como en pacientes con enfermedad cardíaca<sup>4</sup>. Los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos no tienen actividad estabilizadora de membrana significativa (anestésica local), reducen la presión intraocular normal así como la elevada, esté o no ésta acompañada de glaucoma; además tienen un pequeño o nulo efecto en el tamaño de la pupila o en la acomodación comparada con la miosis producida por agentes colinérgicos.
- Betaxolol es un medicamento no considerado en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,<sup>3</sup> ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente<sup>1</sup>. En el Perú a Marzo del 2007, el principio activo Betaxolol se encuentra registrado en la forma farmacéutica de solución y suspensión oftálmica de 0.25% mg con 2 registros sanitarios vigentes y de solución oftálmica para betaxolol de 0.50% mg con un Registro Sanitario vigente<sup>5</sup>.

## EFICACIA

- Rikkert van der Valk y colaboradores, en su meta-análisis “Efectos en la disminución de la Presión Intraocular para todas las drogas usadas comúnmente en Glaucoma”, conformado por 27 artículos aleatorizados doble ciego publicados desde Diciembre del 2003, con 6953 participantes, confirmó que las 8 drogas evaluadas disminuían efectivamente la PIO en forma más efectiva que el placebo. La reducción más alta fue con bimatoprost (33%), seguida de latanoprost, travoprost, timolol, brimonidina, betaxolol, dorzolamida, brinzolamida (17%) en el orden respectivo y placebo (5%). Las diferencias entre análogos de prostaglandina prostamida y timolol fueron pequeñas<sup>32</sup>.
- En el estudio prospectivo comparativo de “7 años de manejo del glaucoma de ángulo abierto con 3 bloqueadores tópicos”, el análisis mostró que menos de la mitad de los ojos inicialmente tratados con  $\beta$  bloqueadores tópicos continúan con



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

este tratamiento luego de 5 años, debido a que requirieron o medicinas adicionales o una trabeculectomía<sup>34</sup>.

- Usado tópicamente en glaucoma e hipertensión ocular, betaxolol 0,5% produce una reducción de la presión intraocular entre el 13 y 30%, efecto comparable al timolol ocular<sup>27</sup>.
- En un estudio aleatorizado, doble ciego que comparó betaxolol vs timolol, la presión intraocular promedio fue mucho más baja en el grupo de timolol que en el de betaxolol (20.2 mmHg vs 22.5 mm Hg.  $P < 0.04$ ). Además 8 pacientes del grupo de betaxolol necesitaron terapia adicional comparado con 1 del grupo de timolol ( $p < 0.05$ ).<sup>28</sup>
- En un estudio aleatorizado, doble ciego que comparó eficacia y efectos adversos entre timolol y betaxolol, se encontró que ambas drogas eran comparables respecto a su eficacia para bajar la PIO así como en sus efectos adversos<sup>29</sup>.
- Feghali en su estudio doble ciego, aleatorizado en el que comparó betaxolol 0.5% vs timolol 0.5% durante 26 semanas, tampoco encontró diferencias entre ambos respecto a cambios en la PIO, sin embargo, la sensación de ardor posterior a la instilación fue mayor con betaxolol<sup>30</sup>.
- Steward en su estudio aleatorizado a doble ciego comparó betaxolol 0.5% vs timolol 0.5% durante 6 meses, encontrando que betaxolol efectuaba una reducción promedio de 7.6 mmHg (26%) de la PIO mientras que Timolol la reducía aproximadamente 8.4 mmHg (29%)<sup>31</sup>
- Araie, al evaluar pacientes japoneses con glaucoma de ángulo abierto, durante un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, durante 2 años, encontró que timolol reducía la PIO en forma más efectiva que betaxolol<sup>35</sup>.
- Sharma y colaboradores al comparar timolol con levobunolol y betaxolol concluye que tanto levobunolol y timolol producen una mayor reducción de la PIO que betaxolol ( $P < 0.001$ ). Asimismo, señalan que el uso de betaxolol podría ser preferido en pacientes con glaucoma que tengan asociado una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma bronquial<sup>36</sup>.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

## SEGURIDAD

- Las gotas oculares con acción beta bloqueadora pueden tener un fuerte y prolongado efecto sistémico, especialmente en la edad avanzada. Los  $\beta$  bloqueadores en gotas oculares deben ser prescritos con precaución en ancianos y en pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente. Si estos pacientes, presentan síncope, una reacción sistémica adversa a la droga debería ser considerada<sup>26</sup>.
- Las contraindicaciones para su uso incluyen una historia de enfermedad pulmonar o cardíaca debido a que las gotas pueden causar un bloqueo beta sistémico. Los  $\beta$  bloqueadores pueden desenmascarar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica latente y no diagnosticada previamente en ancianos<sup>4</sup>.
- Los efectos sistémicos de las gotas oculares pueden reducirse con la oclusión del punctum (dedo presionando la carúncula, lo que se siente como un terrón a nivel del canto interno del ojo) o cerrando los ojos por varios minutos luego de aplicar las gotas. Esto reduce el mecanismo de drenaje lacrimal y detiene el descenso de las lágrimas evitando su absorción sistémica a través de la mucosa nasal o por inhalación directa a los pulmones. También puede realzar la absorción ocular de las gotas. Las gotas se aplican siempre dos veces al día, pero formas de acción larga pueden aplicarse una vez al día, solas o en combinación con otras gotas<sup>24</sup>. El retiro gradual de la terapia con agentes  $\beta$  bloqueadores es recomendable antes de la anestesia general debido a la supresión del bloqueo  $\beta$  adrenérgico inducido de la respuesta cardiaca al estímulo reflejo  $\beta$  adrenérgico mediado por el simpático<sup>4</sup>.
- La FDA lo considera como categoría C para el embarazo. Es desconocido si el betaxolol oftálmico se distribuye a la leche materna, hasta la fecha no se han documentado problemas humanos<sup>4</sup>.
- El uso de antagonistas del receptor  $\beta$  adrenérgico por corto tiempo se ha asociado con varios efectos oculares: quemazón ocular, escozor, visión borrosa, dolor, enrojecimiento, fotofobia, sensación de cuerpo extraño y ojos secos. El uso a largo plazo de estos agentes (>1 año) ha producido efectos adversos en la conjuntiva, daño a la capa mucosa de la película lacrimal, anestesia corneal, keratitis punctata superficial asociada con anestesia corneal, reducción en el recuento de células endoteliales y queratopatía dendrítica<sup>33</sup>.
- Incluso en pacientes sin historia de falla cardíaca, la depresión continua del miocardio con  $\beta$  bloqueadores, incluyendo agentes bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos,



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

durante un tiempo determinado, puede llevar a falla cardíaca, si ocurre una significativa absorción sistémica. Sin embargo, betaxolol, levobetaxolol, y metipranolol causan menos depresión miocárdica. Al primer signo o síntoma de falla cardíaca, se debe descontinuar el agente bloqueador  $\beta$  adrenérgico.

- Debido a la selectividad relativa de betaxolol para la inhibición del receptor  $\beta_1$  adrenérgico, esta droga tiene menos potencial de efectos adversos sistémicos que otros agentes bloqueadores beta adrenérgicos oftalmológicos, que no son inhibidores selectivos de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Esto es importante para pacientes en los cuales el bloqueo  $\beta_2$  adrenérgico puede ser dañino<sup>4</sup>. La forma de suspensión oftálmica de betaxolol es menos irritante al ojo que la de solución oftálmica, aunque la irritación ocular es el efecto adverso más común en ambas presentaciones. Una reducción leve del ritmo cardíaco en reposo, ha sido observada en pacientes que han recibido maleato de timolol. Asimismo, pacientes que recibieron esta solución oftálmica, presentaron una reducción promedio de 2.9 latidos por minuto con una desviación estandar de 10.2.<sup>4</sup>

Betaxolol no deberá administrarse a pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula de este producto. La suspensión oftálmica de betaxolol al 0.25% está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular mayor al de primer grado, shock cardiogénico o pacientes con insuficiencia cardíaca manifiesta<sup>4</sup>.

Los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos poseen las siguientes interacciones<sup>4</sup>:  
(Las combinaciones conteniendo alguna de estas medicinas, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con este medicamento).

La información concerniente a interacciones entre agentes oftalmológicos  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos es aún limitada.

- Inmunoterapia alérgica o extractos alérgicos para pruebas cutáneas (si ocurre una absorción sistémica de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos, el uso concomitante de estos agentes, podría incrementar el potencial de reacciones sistémicas serias o anafilaxia).
- Amiodarona, si ocurre una absorción sistémica de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos, el uso concomitante de estos agentes, podría incrementar el potencial de bradicardia, arresto sinusal y bloqueo atrioventricular, especialmente en pacientes con falla de la función sinusal.
- Anestésicos, inhalación hidrocarbonada, como: cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano, metoxiflurano, Tricloroetileno (si ocurre una absorción sistémica de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos, el uso concomitante de estos agentes, podría incrementar el riesgo de depresión miocárdica e





MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

hipotensión debido a que el bloqueo  $\beta$  adrenérgico reduce la capacidad del corazón de responder al estímulo reflejo simpático mediado beta-adrenérgicamente. Si es necesario revertir los efectos de los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos durante la cirugía, agonistas como dobutamina, dopamina, isoproterenol o norepinefrina se pueden usar pero con cautela, especialmente en pacientes recibiendo halotano. Algunos médicos recomiendan el retiro gradual de los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos 48 horas antes de la cirugía electiva, sin embargo, esta recomendación es controversial.

- Agentes antidiabéticos orales o insulina, los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos pueden afectar la terapia de diabetes mellitus. Esto también puede ocurrir con los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos si ocurre una absorción sistémica. Los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos no selectivos, deterioran la glicogenólisis y la respuesta hiperglicémica a epinefrina endógena, llevando a la persistencia de la hipoglicemia. Además, los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos, especialmente los no selectivos, disminuyen la liberación de insulina en respuesta a la hiperglicemia. El ajuste de dosis de los agentes antidiabéticos puede ser requerido para evitar una reacción hipoglicémica severa. Asimismo, los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos, pueden complicar el monitoreo del paciente al enmascarar síntomas de hipoglicemia causados por epinefrina, como el incremento del volumen cardíaco, incremento de la presión arterial pero no vértigos y sudoración. Aunque, los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos selectivos o relativamente selectivos, siempre pueden causar menos problemas con los niveles de glucosa sanguínea, ellos también pueden enmascarar síntomas de hipoglicemia.
- Agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos sistémicos, si ocurre una absorción sistémica de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de estos agentes, podría resultar en un efecto aditivo en la presión intraocular o en efectos sistémicos aditivos del bloqueo  $\beta$  adrenérgico.
- Agentes bloqueadores de los canales de calcio bepridil, diltiazem, flunarizina, isradipina, nicardipina, nifedipino, nimodipino y verapamilo, puede resultar en disturbios en la conducción atrioventricular, falla ventricular izquierda e hipotensión; en algunos pacientes, si se necesita un calcio antagonista, sería preferible usar nicardipina o nifedipino ya que tienen menos efecto en el volumen cardíaco aunque también pueden causar mayor hipotensión, el uso concomitante de bloqueadores de los



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

canales de calcio y de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos deberá ser con cuidado en pacientes con falla cardíaca.

- Medicamentos depletors de catecolaminas, como rauwolfia, alcaloides, alseroxilon, deseripina, serpentina y reserpina (si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de medicamentos depletors de catecolaminas, puede resultar en un bloqueo aditivo y excesivo  $\beta$  adrenérgico, aunque este efecto es mayormente teórico, se recomienda la observación cercana ya que pueden ocurrir bradicardia e hipotensión marcada).
- Cimetidina, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de cimetidina, puede reducir el clearance de los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos, metabolizados hepáticamente, resultando en elevaciones de las concentraciones plasmáticas.
- Clonidina, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, durante el uso concomitante, la discontinuación de la terapia de clonidina puede incrementar el riesgo de la desaparición de crisis hipertensivas con clonidina; idealmente los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos deben ser discontinuados muchos días antes que se discontinúe la clonidina; la presión arterial puede alterarse cuando los dos están combinados.
- Cocaína, la cocaína puede inhibir los efectos de los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos sistémicos y también puede tener estos efectos en los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos. El uso concomitante de cocaína con agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos, puede incrementar el riesgo de hipertensión, bradicardia excesiva y posibilidad de bloqueo cardíaco, debido a que el bloqueo  $\beta$  adrenérgico puede dejar la actividad alfa adrenérgica de la cocaína sin oposición. Esto también puede ocurrir con agentes bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos, si ocurre una absorción sistémica de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos.
- Medios de contraste iónicos (si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de medios de contraste iónicos puede incrementar el riesgo de anafilaxia moderada o severa; estas reacciones pueden ser refractarias al tratamiento. No hubo un consenso entre los expertos de la USP respecto a si esta interacción era clínicamente significativa.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del deber ciudadano"*

- Fentanilo y derivados, el uso preoperatorio crónico de agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, (con la posible excepción de betaxolol) puede incrementar el riesgo de bradicardia inicial consecuente a dosis de inducción con fentanilo o alguno de sus derivados.
- Flecaínida, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de esta droga puede resultar en efectos cardíacos aditivos negativos, especialmente en pacientes con problemas cardíacos.
- Medicamentos hipotensores, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, (con la posible excepción de betaxolol y levobetaxolol) el uso concomitante de esta droga puede potenciar los efectos hipotensores de estos medicamentos.
- Metacolina, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el desafío de la inhalación de metacolina, no debe ser realizado, dado que la reacción a metacolina puede ser exagerada o prolongada y puede no responder tan rápido al tratamiento con los broncodilatadores.
- Nicotina (nicotina aumenta el metabolismo de los agentes bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos), si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, los pacientes que están dejando de fumar, pueden experimentar un aumento en los efectos adversos causados por el metabolismo de los agentes bloqueadores. No hubo un consenso entre los expertos de la USP respecto a si esta interacción era clínicamente significativa.
- Fenotiazinas, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante puede resultar en un aumento de la concentración plasmática de tanto la fenotiazina como del agente  $\beta$  bloqueador adrenérgico oftalmológico, debido a la inhibición del metabolismo. Esto puede resultar en efectos hipotensivos aditivos, retinopatía hipertensiva, arritmias cardíacas o diskinesia tardía. No hubo un consenso entre los expertos de la USP respecto a si esta interacción era clínicamente significativa.
- Fenitoína intravenosa, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante puede causar efectos depresores cardíacos aditivos. No hubo un consenso entre los expertos de la USP respecto a si esta interacción era clínicamente significativa.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

- Quinidina: los efectos  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos del timolol pueden ser potenciados porque la quinidina inhibe el citocromo P450 CYP2D6.
- Simpaticomiméticos sistémicos, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de esta droga puede resultar en la inhibición de los efectos beta-adrenérgicos de los simpaticomiméticos, dependiendo del tipo de simpaticomimético, esta inhibición ocurrirá con los efectos cardíacos  $\beta_1$  adrenérgicos y/o los efectos broncodilatadores  $\beta_2$  adrenérgicos; betaxolol y levobetaxolol bloquearán primeramente los efectos  $\beta_1$ . El uso concomitante de norepinefrina puede resultar en la inhibición mutua de los efectos terapéuticos.
- Xantinas como: aminofilina, cafeína, difilina, oxitriplina, teofilina, si ocurre una absorción sistémica significativa de  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, (con la posible excepción de betaxolol), el uso concomitante puede resultar en la inhibición de los efectos terapéuticos de las xantinas; además el uso concomitante de las xantinas [con la posible excepción de difilina], con los agentes  $\beta$  bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos [con la posible excepción de betaxolol] puede disminuir el clearance de teofilina inducido por el cigarro; el uso concomitante requiere monitoreo cuidadoso. El uso concomitante con cafeína puede resultar en la inhibición del efecto terapéutico de la cafeína.

## COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento/día en pacientes adultos se tiene que:

	<b>Betaxolol 0,25% mg</b>	<b>Betaxolol 0,50% mg</b>	<b>Timolol maleato 0.50%</b>	<b>Pilocarpina clorhidrato 2% sol 10cc</b>
<b>Dosis diaria</b>	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 8-12 horas
<b>Costo Unidad<sup>31</sup> s/.</b>	46.20	38.50	3.45	18.00
<b>Tiempo de Uso</b>	crónico	crónico	crónico	agudo



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

- El uso de betaxolol y timolol está indicado en glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Según el petitorio nacional se tiene 2 alternativas para el manejo de glaucoma, sin embargo, el uso de timolol es para el manejo de los casos crónicos mientras que la pilocarpina sólo se usa en casos agudos (emergencias).
- Podemos observar que existe una diferencia en costos entre el tratamiento diario de Betaxolol 0,25%mg y el tratamiento con Timolol 0,50%mg de S/. 42,75. La diferencia de costos entre el tratamiento diario de Betaxolol 0,50%mg y Timolol 0,50%mg es de S/. 35.05.

### III. CONCLUSIONES

1. Los  $\beta$  bloqueadores oftálmicos bloquean tanto adrenoreceptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Como existe una absorción sistémica significativa del medicamento aplicado localmente y como los receptores  $\beta_1$  están presentes en el corazón, pueden ocurrir bloqueo cardíaco, bradicardia o falla cardíaca<sup>34</sup>.
2. Las presentaciones oftalmológicas de Betaxolol pueden ser específicamente útiles en el tratamiento del glaucoma en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva ya que son antagonistas adrenérgicos  $\beta_1$  selectivos. Aunque el betaxolol oftálmico puede tener efectos significativos en la función pulmonar de personas con enfermedad pulmonar, parece que esto ocurre menos frecuentemente que con los antagonistas beta adrenérgicos no selectivos.
3. La evidencia hallada señala que timolol reduce la PIO en forma similar e incluso más efectiva que el betaxolol.
4. Existe una diferencia en costos por paciente de 11 veces más por tratamiento/día entre Betaxolol 0.50%mg y Timolol maleato 0.50% y de 13 veces más por tratamiento/ día entre Betaxolol 0.25%mg y Timolol maleato 0.50%mg.
5. Para el tratamiento del glaucoma, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivo que el principio activo Betaxolol.
6. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Betaxolol **no se encuentra justificada para el tratamiento del Glaucoma.**



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

#### **IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
6. Marchetti A, Magar R, An P, Nichol M. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment. MedGenMed(electronic resource): Medscape general medicine. 2001 Jul. Vol 3 Issue 4 Pages 6.
7. Alezzandrini AA. Fundamentos de oftalmología 2ª edición –Buenos Aires: El ateneo, 1996: 163-180.
8. Kansky J. Oftalmología Clínica, segunda edición. Barcelona: Editorial Doyma, 1993: 154-164
9. Harrison TR. Principios de Medicina Interna 14ª edición: Madrid: McGraw Hill – Interamericana de España, S. A. U., 1998: volumen II: 189-190
10. Foster PJ, Devereux JG y col. Detection of gonioscopically occludable angles and primary angle closure glaucoma by estimation of limbal chamber depth in Asians Br J Ophthalmol 2000; 84: 186-192.
11. Rodríguez MM, Caba González MJ, Ortiz González E, Pérez Tamayo E. Actualidad en el tratamiento médico del glaucoma. Rev. Cubana de Oftalm. 2004;17(1).
12. Wilson RP. Elderly patients and Beta-bloquers, Ocular Surgery News. Glaucoma 1998;72-3.
13. Palmberg PA. Topical carbonic anhydrase inhibitor finally arrives. Arch Ophthalmol 1995;113:985-6.
14. William C, Stewart MD. Patient and Ophthalmologist Attitudes Concerning Compliance and Dosing in Glaucoma Treatment. J. of ocular pharm. Therap. December 2004, Vol. 20, No. 6, Pages 461-469.
15. Miller PE. The efficacy of topical prophylactic antiglaucoma therapy in primary closed angle glaucomain dogs: A multicenter clinical trial. J Am Anim Hosp Assoc 2000: 36:431.
16. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication: I. The conjunctival cell profile. Arch Ophthalmol 1994;112:1437-45
17. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol. 2004 Apr; 15(2):132-5.
18. Wishart PK. Does The pilocarpine phenylephrine provocative test help in the management of acute and subacute angle closure glaucoma. Br. J. Oph. 1991, vol 75, 284-287.
19. Rodríguez MM, Pérez Suárez RG, Aranguren LV, Río Torres M. Glaucoma agudo, presentación de un caso. Rev Cub de Oft. 1999; 12(2): 104-107.
20. Saunders DC. Acute closed-angle glaucoma Nd-YAG laser iridotomy. Manchester Royal Eye Hospital. BJO, 1990: vol 74, 523-525.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*

*"Año del deber ciudadano"*

21. Lavin MJ, Wormald RPL, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. Arch Ophthalmol 1990;108:1543-8.
22. Moreno Pérez Lourdes y Herrera Ramos Felipe. Rev Cubana Med Gen Integr v.16 n.3 Ciudad de La Habana mayo-jun. 2000  
Medicamentos contraindicados en el glaucoma.
23. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-1: Diagnosis. BMJ 2004;328; 97-99.
24. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-2: Treatment. BMJ 2004;328; 156-158.
25. Maier Philip C, Funk Jens, Schwarzer Guido, Antes Gerd, Falck-Ytter Yngve T. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005;331:134 (16 July), doi:10.1136/bmj.38506.594977.E0 (published 1 July 2005)
26. Müller Marije E; Van der Velde, Krulder Jaap W M, van der Cammen Tisha JM. Syncope and falls due to timolol drops. BMJ 2006; 332; 960-961
27. Buckley MM, Goa KL, Clissold SP. Ocular betaxolol. A review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in glaucoma and ocular hipertensión. Drugs. 1990 Jul; 40(1): 75-90.
28. Allen RC, Hertzmark E, Walter AM, Epstein DL. A double masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1986 May 15; 101(5):535-41.
29. Berry Dp Jr, Van Buskirk Em, Shields MB. Betaxolol and timolol. A comparison of efficacy and side effects.
30. Feghali JG, Kaufman PL, Radius RL, Mandell AI. A comparison of betaxolol and timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension. Acta Ophthalmol (Copenh). 1988 Apr; 66 (2): 180-6.
31. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de enero del 2007.
32. van der Valk Rikkert ,MSc, Webers Carroll A. B, MD, PhD, Schouten Jan S.A.G, MD, PhD, Zeegers Maurice P, MSc, PhD, et col. Intraocular Pressure- Lowering Effects of all commonly used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology 2005; 112:1177-1185.
33. Safety and Efficacy of Medications used to treat primary open angle glaucoma. World of Drug Information. Vol 11, Issue 2- June 2000
34. Watson PG, Barnett MF, Parker V, Haybittle. A 7 year prospective comparative study of three topical B Blockers in the management of primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2001; 85:962-968
35. Araie M, Azuma I, Kitazawa Y. Influence of topical betaxolol and timolol on visual field in Japanese open angle glaucoma patients. Japanese journal of ophthalmology 2003 Vol 47 Issue 2 Pages 199-207.
36. Sharma R, kohli K, Kapoor B, Mengi RK, Sadotra P, Verma U. Comparative effect of timolol,levobunolol and betaxolol on IOP in patients of chronic simple glaucoma. JK Science 2005 Vol 7, Issue 2 Pages 77-80 2005.

Lima, 30 de Marzo del 2007

SVL/GCC/gcc