

Uso de ibopamina como test

de provocación en el diagnóstico de glaucoma

Use of ibopamine as challenge test in the diagnosis of glaucoma

Dr. Michele C. Petitto C. MD¹, Dra. Julia De Gregorio Casale, MD, PhD²

¹Médico Oftalmólogo. Especialista en Glaucoma. Clínica de Ojos. Maracaibo. Estado Zulia.

²Médico Especialista de Diagnóstico por Imágenes. Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.
Uso de ibopamina como test de provocación en el diagnóstico de glaucoma

Resumen

Propósito: el propósito del presente estudio fue el describir la respuesta ante el uso de ibopamina como test de provocación en individuos sanos con antecedentes familiares de glaucoma crónico de ángulo abierto.

Materiales y métodos: se seleccionaron individuos sanos con antecedentes familiares de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) (Grupo I) e individuos sanos sin antecedentes familiares de GPAA (Grupo II). La prueba de ibopamina se realizó con la instilación de 2 gotas en cada ojo de cada individuo separadas por un lapso de 5 minutos. Se realizó medición de la presión intraocular (PIO) a los 45 minutos. Se consideró una respuesta positiva a la prueba si la PIO final era mayor o igual a 3 mmHg comparada con la PIO base.

Resultados: La PIO base en el grupo I fue de 14.4 ± 2.49 mmHg y en el grupo II de 15.22 ± 2.30 mmHg. La prueba resultó positiva en un 90% en el grupo I con un incremento promedio de la PIO de 6,86 mmHg, mientras que en el grupo II la prueba resultó negativa en la totalidad de los individuos incluidos.

Conclusiones: el uso de la ibopamina como fármaco estimulante de los receptores D1-dopaminérgicos y el consecuente incremento en la secreción del humor acuoso constituye una herramienta importante para la detección precoz de individuos asintomáticos con alteración potencial del sistema de drenaje ocular del humor acuoso.

Palabras claves: ibopamina, receptor D1-dopaminérgico, test de provocación.

Abstract

Purpose: the purpose of the study was to evaluate the effect of ibopamine (3,4 di-isobutyrylester of N-methyldopamine), on intraocular pressure (IOP) in healthy offspring of relatives with antecedent of primary open angle glaucoma.

Materials and Methods: healthy individuals with a family history of primary open angle glaucoma (POAG) and healthy individuals with no family history of chronic open angle glaucoma were selected. Ibopamine test was performed with the instillation of 2 drops per eye of each individual spaced at 5 minutes. Measurement of the intraocular pressure within 45 minutes was performed. A positive response to the test was considered if IOP was greater than or equal to 3 mmHg compared with the initial IOP.

Results: The mean initial IOP in group I was 14.4 ± 2.49 mmHg, in group II was 15.22 ± 2.30 mmHg. The test was positive in 90% in group I with an average increase of IOP of 6,86 mmHg while in group II, the test was negative in all individuals included.

Conclusion: the use of ibopamina as a drug to stimulate the D1 dopaminergic receptors and the consequent increase in the production of the aqueous humor is an important tool for early detection of asymptomatic individuals with potential alteration of the ocular drainage system.

Keywords: Ibopamine, D1-dopaminergic receptor, provocative test.

Introducción

La ibopamina (3,4 di-isobutyrrylester de N-methyldopamina) en concentración al 2%, al ser instilada en el saco conjuntival, estimula los receptores D¹-dopaminérgicos y los receptores α -adrenérgicos^{1,2}. La ibopamina es una prodroga de la epinine (N-methyldopamine) (Figura 1). Los efectos farmacológicos oculares de la ibopamina son:

- Incrementa la producción de humor acuoso por estimulación de los receptores D¹-dopaminérgicos.
- Puede ser utilizada en el tratamiento de la hipotensión ocular.
- Induce midriasis no ciclopléjica (acción α -adrenérgica).

Una vez aplicada en el saco conjuntival, la ibopamina sufre un proceso de hidrólisis rápida por las estereasas contenidas en el humor acuoso, convirtiéndose en epinine. Esta hidrólisis sugiere que el componente activo es la epinine. La vida media de la ibopamina en el humor acuoso (HA) es corta (2 minutos) y la formación de la epinine precede la midriasis^{3,4}. Se ha demostrado que luego de la instilación tópica ocular de la ibopamina, solamente la epinine puede ser encontrada en el humor acuoso³. Cuando se produce la hidrólisis a epinine ocurre la estimulación de los receptores α -adrenérgicos y D¹-dopaminérgicos. La midriasis producida por la ibopamina se debe a la estimulación de los receptores α -adrenérgicos de los músculos dilatadores pupilares. La ibopamina no ejerce ningún efecto en el músculo ciliar, por tanto la midriasis no se acompaña de cicloplejia. El efecto midriático puede ser antagonizado y revertido con la aplicación previa de agentes α -bloqueadores (thymoxamine y dapiprazole). Existen algunos trabajos de investigación en paciente con GPAA, que muestran un incremento de la producción del HA y de la PIO, después de estimular los receptores D¹⁵.

La ibopamina tiene muy baja toxicidad tanto local como sistémica y carece de reacción taquifiláctica. La evaluación electrofisiológica demostró que la ibopamina no es retino tóxica⁶.

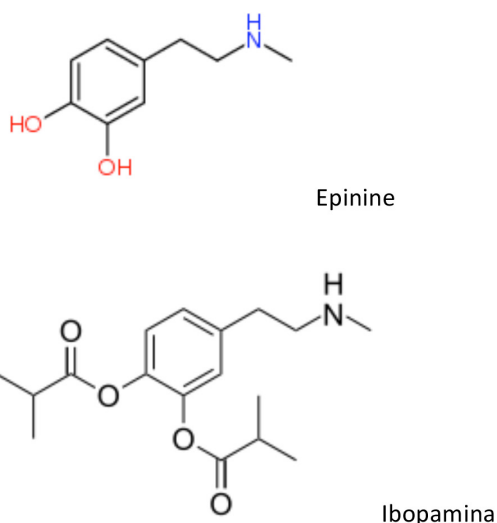


Figura 1. Dopamina \rightarrow Epinine \rightarrow Ibopamina

Cuando se aplica ibopamina en ojos de individuos sin antecedentes de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), dicha instilación no incrementa la PIO; contrariamente, en individuos con GPAA la ibopamina induce un incremento en la PIO como consecuencia de la disfunción en las estructuras de drenaje del HA.

El objetivo del presente estudio fue el de investigar el efecto de la prueba de ibopamina en individuos sanos con antecedentes de GPAA en alguno de sus padre y la respuesta en individuos sanos sin antecedentes familiares de GPAA.

Materiales y métodos

Se incluyeron individuos sanos con antecedentes de diagnóstico de GPAA en por lo menos un padre e individuos sanos sin antecedentes familiares de GPAA. Todos los participantes entregaron un consentimiento informado por escrito. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1.- Edad comprendida entre 18 y 60 años.
- 2.- Los diversos registros de la PIO no debían superar los 18 mmHg en las tomas realizadas en los siguientes horarios: 8:00am, 12:00m, 4:00 pm y 8:00 pm.
- 3.- Estudio de campimetría automatizada estándar 30-2, normal.
- 4.- Registro fotográfico del nervio óptico sin alteración de su estructura.
- 5.- Ángulo de la cámara anterior abierto incluyendo en condiciones mesópicas de iluminación.

Se conformó un grupo control con individuos sin patología ocular y sin antecedentes familiares de GPAA.

A los individuos seleccionados se les realizó:

- 1.- Historia clínica oftalmológica completa.
- 2.- Agudeza visual sin y con corrección.
- 3.- Curva tonométrica modificada con tonómetro de aplanación de Goldmann. Horario de los registros: 8:00 am, 12m, 4:00 pm, 8:00 pm. Se ajustaron los registros obtenidos según la paquimetría correspondiente en cada ojo.
- 4.- Biomicroscopia del segmento anterior.
- 5.- Gonioscopia.
- 6.- Perimetria automatizada estándar. Equipo Humphrey®. Programa 30-2.
- 7.- Biomicroscopia del fondo del ojo con lente de 78 dioptrías, bajo midriasis pupilar.
- 8.- Registro fotográfico del fondo del ojo.

9.- Paquimetría

Posteriormente, se realizó test de ibopamina siguiendo el protocolo propuesto por el Dr. Michele Virno, descrito a continuación:

- Aplicación de 1 gota de clorhidrato de proparacaina (Alcaine®, Alcon).
- Ibopamina solución oftálmica al 2% (reconstituida previamente y mantenida estrictamente bajo normas de refrigeración):
 - Instilación de 1 gota en cada ojo
 - Instilación de una segunda gota 5 minutos después de la anterior

Registro de la PIO a los 45 minutos de la aplicación de la primera gota previa aplicación de anestésico tópico.

La prueba de ibopamina se consideró positiva si la PIO se incrementaba 3 o más mmHg a los 45' luego de la primera gota instilada. Los registros de la PIO fueron tomados por un mismo examinador. El examinador no tenía conocimiento de los antecedentes familiares de los sujetos incluidos en el estudio. Los pacientes fueron seleccionados por un médico colaborador en la consulta de la Clínica de Ojos de Maracaibo, estado Zulia, quien estaba en conocimiento de los antecedentes familiares del individuo seleccionado. El estudio fue realizado en el período comprendido: Marzo-Mayo, 2011.

Análisis estadístico

La data obtenida fue analizada con la prueba t de Student y con el test de correlación de Pearson. Los valores de $p < 0.01$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

La tabla N°1 muestra las características demográficas de los dos grupos de estudio contemplados en el presente trabajo.

Distribución por edad, sexo y PIO						
Grupo	N° de pacientes (n)	M (n)	F (n)	Edad±DE (años)	N° de ojos (n)	PIO promedio±DE (mmHg)
1	10	4	6	29.8±7.25	20	14.40±2.49
2	10	5	5	26.8±6.46	20	15.22±2.30

Grupo 1: individuos sanos con antecedentes familiares de GPAA.

Grupo 2: individuos sanos sin antecedentes familiares de GPAA.

F: femenino. M: masculino. PIO: presión intraocular. DE: desviación standard.

El gráfico N° 1 muestra el análisis estadístico del promedio de la PIO en los dos grupos de estudio antes y posterior a la aplicación de la prueba de ibopamina. En el grupo I, nueve de los diez individuos estudiados (antecedentes familiares con GPAA), tuvieron una PIO promedio de $14,05 \pm 2,38$ mmHg antes del test de ibopamina, comparado con una PIO promedio de $20,91 \pm 3,35$ mmHg después de la instilación de ibopamina al 2%. Se registró incremento estadísticamente significativo de 6,86 mmHg ($p < 0,001$) (test positivo en un 90%). El estudio mostró que 9 de los 10 participantes con antecedentes familiares de GPAA presentaron un incremento mayor o igual a 5 mmHg en el PIO posterior a la instilación de la ibopamina. Solamente en un participante del grupo I mostró una PIO inicial de 17,5 mmHg y una PIO post aplicación de ibopamina de 19,3 mmHg, con un diferencial en la PIO estadísticamente no significativo. En el grupo II, (10 individuos sin antecedentes familiares de GPAA) se registró una PIO promedio de $15,22 \pm 2,30$ mmHg antes del test de ibopamina comparado con una PIO promedio post instilación de ibopamina de $14,74 \pm 2,43$ mmHg. La diferencia no representó significancia estadística representativa.

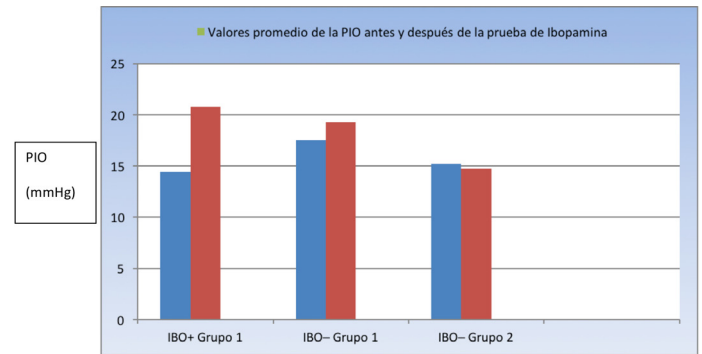


Gráfico N° 1.- Análisis estadístico de la PIO promedio de los dos grupos estudiados. IBO+Grupo 1: corresponde a los individuos con respuesta positiva a la ibopamina con antecedentes familiares de GPAA. IBO—Grupo 1: corresponde al individuo perteneciente al grupo 1 con respuesta negativa a la ibopamina. IBO—Grupo 2: individuos sin antecedentes familiares de GPAA con respuesta negativa a la ibopamina.

En el gráfico N° 2 se muestra la correlación entre la PIO base y la respuesta a la ibopamina como diferencia expresada en mm de Hg, en los individuos pertenecientes al grupo I (antecedentes familiares de GPAA) se describió correlación positiva ($r, 0.58, P=0.005$). la línea roja muestra el límite sobre el cual la prueba se considera como positiva ($PIO \geq 3$ mmHg).

En el gráfico N° 3 se muestra la correlación entre la PIO base y la respuesta a la ibopamina como diferencia expresada en mm de Hg, en los individuos pertenecientes al grupo II.

Gráfico N° 2. Correlación entre prueba de ibopamina y la PIO. Individuos sanos con antecedentes familiares de GPAA

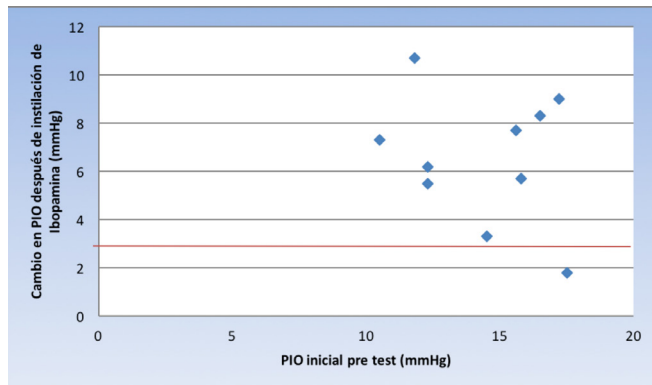
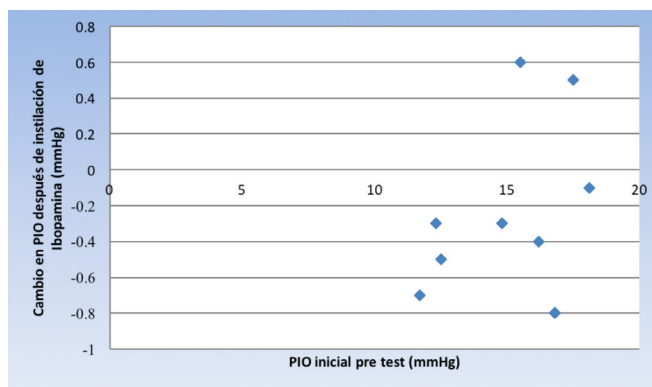
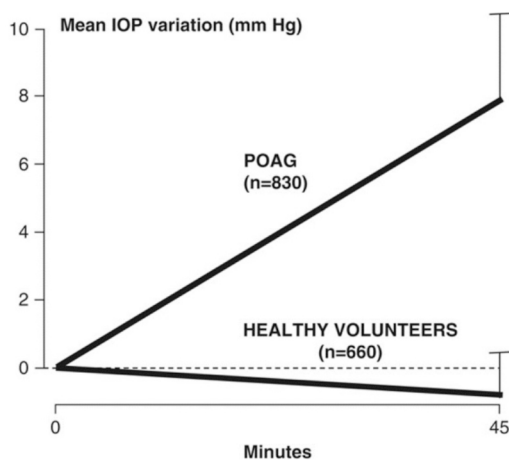


Gráfico N°3. Correlación entre prueba de ibopamina y la PIO. Individuos sanos sin antecedentes familiares de GPAA.



Discusión

En estudios previos se ha demostrado que después de 45 minutos de la administración de ibopamina, se induce un incremento promedio en la PIO de 8.31 ± 2.14 mmHg en 96% de globos oculares con GPAA¹⁻³. Este aumento de la PIO puede durar por el lapso de 180 minutos (Gráfico N°4).



El efecto hipertensivo de la ibopamina es dosis dependiente y su instilación repetida no induce taquifilaxia^{7,8,9,10}.

El efecto hipertensivo que induce la aplicación de la ibopamina en ojo con alteración del sistema de drenaje del humor acuoso no se debe a su efecto midriático sino a su efecto estimulante sobre los receptores D1-dopaminérgicos^{11,12}. No existen reportes de efectos adversos secundarios a la aplicación de la ibopamina en forma tópica¹³.

La estimulación de los receptores D1-dopaminérgicos a través de la administración de la ibopamina induce incremento en la producción del humor acuoso siendo utilizado este efecto en forma eficaz para tratar hipotonía ocular por diversas etiologías, v.gr. maculopatía hipotónica secundaria a cirugía filtrante protegida, hipotonía secundaria a cuadros de uveítis crónica.^{14,15,16,17}

Otro punto importante es el reportado por varios estudios realizados en pacientes con glaucoma normotensivo en los cuales se registró incremento de la PIO post aplicación de ibopamina ≥ 3 mmHg lo cual sugiere alteración del sistema de drenaje en estos sujetos¹⁸.

En el presente estudio se demostró que en el 90% de los individuos sanos con antecedentes familiares positivos para GPAA, la PIO sufría un incremento significativo posterior a la aplicación tópica de ibopamina al 2%. Estos resultados sugieren en forma importante la afectación de las estructuras involucradas en el drenaje del humor acuoso y se correlacionan con los resultados obtenidos en múltiples estudios^{19,20,21}. La positividad de la prueba en personas sanas constituye un instrumento orientar de alta significancia para la evaluación oftalmológica funcional y estructural en esquemas periódicos para evitar la aparición de lesión progresiva e irreversible a nivel del nervio óptico. El diagnóstico precoz del GPAA constituye la piedra angular para el tratamiento adecuado de esta entidad. De manera que una de las principales dificultades que enfrentamos los oftalmólogos es el manejo de esta patología silente es el diagnóstico temprano antes que la enfermedad haya ocasionado lesiones anatómo-funcionales irreversibles.

Una de las limitantes a recalcar en este estudio lo constituyó el bajo número de sujetos incluidos. Esto fue condicionado por el alto costo de la ibopamina en el momento del estudio y a la falta de financiamiento por alguna institución relacionada en el campo de la salud para la facilitación en la consecución de las divisas necesarias en los trámites comerciales. La ibopamina utilizada se obtuvo bajo la presentación de polvo liofilizado que era reconstituido en el momento de agrupar la mayor parte de pacientes ya que la misma tenía un tiempo de eficacia de 7 días en condiciones estrictas de refrigeración.

Conclusiones

La prueba de ibopamina al 2% constituye una herramienta relevante para el diagnóstico precoz de pacientes “sanos” con alteración del sistema de drenaje ocular del humor acuoso aún antes de detectar alteración correspondiente a hip-

ertensión ocular. La edad promedio de los individuos sanos incluidos en el grupo con respuesta positiva a la prueba de ibopamina, correspondía a adultos en la tercera década de la vida. Grupo de edad en plena actividad productiva sin alteraciones en la evaluación oftalmológica funcional ni estructural del nervio óptico. Este punto representa un elemento de total relevancia, ya que colocaría en nuestras manos una herramienta para poder orientar en forma comprobada que ese individuo puede desarrollar neuropatía óptica secundaria a glaucoma en algún momento de su vida futura. Otra aplicación de la prueba de ibopamina la constituye su uso para evaluar el funcionalismo de la malla trabecular posterior a procedimientos quirúrgicos como la esclerectomía profunda no penetrante o la realización de trabeculoplastia selectiva con láser. La eventual positividad de la prueba después de la realización de estos procedimientos nos brindaría un alerta para la reintervención o indicación de terapia farmacológica adicional.

Referencias

- 1 Virno M.,Taverniti L.,Motoleses E. et al. Ibopamina: nuovo midriatico non cicloplegico (nota preliminare). *Boll. Ocul.* 1986;65:11-2.
- 2 Virno M.,Taverniti L., De Gregorio F et al. Increase in aqueous humor production following D¹ receptors activation by means of ibopamina. *Int. Ophthalmol.* 1997;20:141-6.
- 3 Soldati L.,Gianesello V.,Galbiati I. et al. Ocular pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits of ibopamine, a new mydriatic agent. *Exp. Eye Res.* 1993; 56: 247-54.
- 4 Ugahary L.C., Ganteris E., Veckeneer M. et al. Topical Ibopamine in the treatment of chronic ocular hypotony attributable to vitreoretinal surgery, uveitis, or penetrating trauma. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141:571-3.
- 5 De Gregorio F., Pecori-Giraldi J,Pannarale L. et al. Ibopamine in glaucoma diagnostics: a new pharmacological provocative test. *Int. Ophthalmol.* 1997;20:151-5.
- 6 Giuffrè I., Falsini B., Gari M.A., Balestrazzi E. Pattern-electroretinogram assessment during ibopamine test in ocular hypertension. *Eur. J. Ophthalmol.* 2013 Jun 24;23(6):819-22.
- 7 De Gregorio F, Pecori Giraldi J, Pannarale L, et al. Ibopamine in glaucoma diagnostic: a new pharmacological provocative test. *In Ophthalmol.* 1997;20:151-155.
- 8 Gelmi C, Palazzuolo A, Luchetti M, et al. Pupillographic evaluation of the mydriatic effect of ibopamine solution. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol.* 1989;27:346-351
- 9 De Gregorio F, Pannarale L, De Stefano C, et al. Azione di dosi ripetute di ibopamina collirio (agonista dopaminergico) sulla pressione intraoculare. *Ophthalmol Soc.* 1993;73:287-291
- 10 Giuffrè I, Taverniti L, Di Staso S. The effects of 2% ibopamine eye drops on the intraocular pressure and pupil motility of patients with open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14:508-513
- 11 Virno M, Taloni M, Taverniti L, et al. Effect on IOP of the glaucomatous eye of SCH23390, a selective antagonist of D1 dopaminergic receptors. *Boll Ocul.* 1994;73:159-167
- 12 Virno M, Pannarale L, Taloni M, et al. Ocular hypotensive effects of SCH23390 (selective dopamine D1-receptors antagonist) in POAG. Abstract ARVO, Fort Lauderdale, 1996;36: 3395. intraocular pressure (IOP) in intraocular pressure (IOP) in
- 13 Ugahary LC, Ganteris E, Veckeneer M, et al. Topical ibopamine in the treatment of chronic hypotony attributable to vitreoretinal surgery, uveitis, or penetrating trauma. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:571-573
- 14 Nuti A, Menicacci F, Ciappetta R, et al. Our experience with the use of ibopamine test in patients submitted to Argon Laser trabeculoplasty. *Boll Ocul.* 1993;72(Suppl 2):93-102
- 15 Pannarale L, Arrico L, De Gregorio F, et al. Ocular hypotony: pharmacological perspectives. *Boll Ocul.* 1995;74:335-344
- 16 Ciappetta R, Frezzotti P, Nuti A, et al. Use of ibopamine eyedrops in the treatment of ocular hypotony after glaucoma filtration surgery. *Ophthalmol Soc.* 1996;76:161-162
- 17 Virno M, De Gregorio F, Pannarale L, et al. Topical ibopamine and corticosteroids in the treatment of post-surgical ocular hypotony. *Int Ophthalmol.* 1997;20:147-150
- 18 Kniestedt C, Rappainen T, Gloor BP, et al. Positive ibopamine provocative test in the suspicion of Low Tension Glaucoma. *Klin Mbls Augenheilk.* 2007;224:255-259
- 19 Boles Carenini B, Brogliatti B, Boles Carenini A, et al. The ibopamine test in diagnosis of glaucoma. *New Trends Ophthalmol.* 1994;IX:2-5
- 20 Nuti A, Ciappetta R, Diadori A, et al. Ibopamine provocative test in the diagnosis of hydrodynamic disorders. *Exper Eye Res.* 1992;55:Abstract 185
- 21 Magacho L, Costa MI, Dessimoni A, et al. Comparison between the 1% and 2% ibopamine provocative test in glaucoma patients: sensitivity, specificity and tolerability. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69:695-699