

88  
2ej.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

## “PRINCIPIOS DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA OFTALMICA EN PEQUEÑAS ESPECIES. ESTUDIO RECAPITULATIVO

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A :  
JOSE LUIS GUERRERO ARELLANO

ASESORES: M. V. Z. ROSAURA FRANCO G.  
M. V. Z. GUSTAVO A. GARCIA S.



MEXICO, D. F.

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	2
CAPITULO I - METODOS DE ADMINISTRACION DE FARMACOS EN LA OFTALMOLOGIA .....	4
1.1 Soluciones y suspensiones oftálmicas .....	4
1.2 Unguentos oftálmicos .....	12
1.3 Inyección subconjuntival .....	12
1.4 Inyección palpebral .....	15
1.5 Inyección retrobulbar .....	16
1.6 Inyección intraocular .....	18
1.7 Administración sistémica .....	20
CAPITULO II - AGENTES ANESTESICOS TOPICOS .....	22
2.1 Mecanismo de acción .....	22
2.2 Principio activo, dosificación y vía de admi- nistración .....	27
2.3 Toxicidad .....	31
2.4 Usos clínicos .....	32
2.5 Efectos oculares de los anestésicos locales in- yectables .....	33
2.6 Efectos oculares de la anestesia general .....	34
CAPITULO III - AGENTES ANTIMICROBIANOS .....	37
3.1 Agentes antibacterianos .....	37
3.1.1 Bactericidas .....	40

	<u>Página</u>
3.1.1.1 Principio activo, dosificación y vía - de administración .....	40
3.1.2 Bacteriostáticos .....	47
3.1.2.1 Principio activo, dosificación y vía - de administración .....	47
3.2 Agentes antimicóticos .....	51
3.2.1 Principio activo, dosificación y vía de ad- ministración .....	53
3.3 Drogas antivirales .....	59
3.3.1 Principio activo, dosificación y vía de ad- ministración .....	60
 CAPITULO IV - DIURETICOS INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA .....	 63
4.1 Mecanismo de acción .....	63
4.2 Principio activo, dosificación y vía de admi- nistración .....	66
4.3 Efectos tóxicos .....	69
4.4 Usos clínicos .....	71
 CAPITULO V - CORTICOSTEROIDES .....	 73
5.1 Mecanismo de acción .....	73
5.2 Principio activo, dosificación y vía de admi- nistración .....	76
5.3 Complicaciones sistémicas de los corticosteroi- des .....	81

	<u>página</u>
5.4 Complicaciones oculares .....	82
5.5 Usos clínicos .....	83
<b>CAPITULO VI - AGENTES HIPERTONICOS .....</b>	<b>85</b>
6.1 Mecanismo de acción .....	85
6.2 Principio activo, dosificación y vía de admi-- nistración .....	87
6.3 Usos clínicos .....	90
<b>CAPITULO VII - AGENTES PARASIMPATICOMIMETICOS O MIOTI-- COS .....</b>	<b>94</b>
7.1 Mecanismo de acción .....	94
7.2 Principio activo, dosificación y vía de admi-- nistración .....	96
7.3 Toxicidad local .....	104
7.4 Toxicidad sistémica .....	107
7.5 Usos clínicos .....	108
<b>CAPITULO VIII - AGENTES MIDRIATICOS .....</b>	<b>112</b>
8.1 Mecanismo de acción .....	112
8.2 Principio activo, dosificación y vía de admi-- nistración .....	115
8.3 Efectos colaterales oculares y sistémicos ....	122
8.4 Usos clínicos .....	123
<b>CAPITULO IX - ESTIMULADORES Y SUSTITUTOS DE LAGRIMA .</b>	<b>131</b>
9.1 Sustitutos de lágrima .....	131

	<u>Página</u>
9.1.1 Mecanismo de acción .....	131
9.1.2 Principio activo, dosificación y vía de - administración .....	131
9.1.3 Usos clínicos .....	133
9.2 Estimuladores de lágrima .....	134
9.2.1 Mecanismo de acción .....	134
9.2.2 Principio activo, dosificación y vía de - administración .....	136
9.2.3 Efectos secundarios .....	138
9.2.4 Usos clínicos .....	139
 <b>CAPITULO X - TINCIONES OPTALMICAS TOPICAS Y SISTEMI--</b>	
<b>CAS .....</b>	<b>140</b>
<b>10.1 Tinciones oftálmicas tópicas .....</b>	<b>140</b>
10.1.1 Mecanismo de tinción .....	140
10.1.2 Principio activo, dosificación y vía de - administración .....	141
10.1.3 Efectos secundarios .....	144
10.1.4 Usos clínicos .....	144
<b>10.2 Tinciones oftálmicas sistémicas .....</b>	<b>147</b>
10.2.1 Mecanismo de acción .....	147
10.2.2 Principio activo, dosificación y vía de - administración .....	148
10.2.3 Efectos secundarios .....	149
10.2.4 Usos clínicos .....	150
<b>LITERATURA CITADA .....</b>	<b>151</b>

RESUMEN

GUERRERO ARELLANO, JOSE LUIS. Principios de farmacología y terapéutica oftálmica en pequeñas especies, Estudio recapitulativo (bajo la asesoría de: M.V.Z. Rosaura Franco G y M.V.Z. Gustavo A. García S.)

Este trabajo tiene como finalidad presentar una recopilación bibliográfica actualizada y en español sobre la farmacología y terapéutica oftálmica en pequeñas especies. Para tal fin se ha dividido el texto en diez capítulos. En el primer capítulo se hace una revisión de los métodos de administración de fármacos en la oftalmología veterinaria. En los subsecuentes capítulos se agrupan los diferentes fármacos usados en la oftalmología veterinaria de acuerdo a su acción farmacológica y, en cada uno de estos grupos se describe el mecanismo de acción, vía de administración, dosis, toxicidad y usos clínicos en pequeñas especies.

### INTRODUCCION

Las afecciones de los ojos y sus órganos anexos, constituyen - de un 12-20% del total de casos observados en la práctica diaria de La Medicina y Cirugía de las Pequeñas Especies, lo cual nos alienta a mejorar el conocimiento de esta área (12).

Desgraciadamente, por la falta de conocimientos y de información especializada y actualizada, así como de la dificultad de conseguir textos en nuestro idioma referentes a la Oftalmología y en especial, a la utilización de fármacos y medidas terapéuticas para prevenir, diagnosticar y dar tratamiento oportuno y adecuado a las enfermedades oculares, muchas de las terapéuticas fracasan ocasionando la pérdida parcial o total de la visión en los pacientes (12,32).

Es conocido, que el éxito o fracaso en el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos oculares, depende en un gran porcentaje del tipo de medicamentos empleados, su presentación y sus características, tales como liposolubilidad o hidrosolubilidad lo cual está en relación directa a la capacidad de éste para atravesar la película precorneal y corneal y alcanzar dosis terapéuticas intraoculares (12,26.42).

Por otra parte, la vía de administración estará en relación directa con la agudeza y distribución del problema, ya que si se pretende dar un tratamiento para la inflamación del segmento posterior del ojo, la vía tópica sería la menos indicada por su lenta difusión y el bajo nivel terapéutico que alcanza en esta estructura, cosa que no sucedería si se utilizara la aplicación subconjuntival o retrobulbar combinada con la medica-

ción sistémica (12,26,42,44).

En algunas otras ocasiones, los resultados deseados no son los óptimos, debido a que la frecuencia de administración por medio de colirios no es la adecuada, ya que su tiempo de acción es corto, por lo que se preferiría el uso de pomadas o bien acompañar a los primeros de un vehículo que prolongue su acción, puesto que al mismo tiempo una pomada puede retardar la cicatrización corneal (12,32).

Además, el uso de métodos de diagnóstico específicos como las tinciones de uso oftálmico, por ejemplo, la fluoresceína, nos ayuda a eliminar diagnósticos diferenciales para identificar una úlcera corneal de otros problemas similares a ésta. Por todos estos ejemplos antes mencionados, se podrá tener una idea de lo relevante que es conocer la farmacoterapia de los medicamentos oculares aplicada a la clínica, lo cual nos permite obtener un máximo beneficio terapéutico en un mínimo tiempo (26, 44).

## CAPITULO I

### METODOS DE ADMINISTRACION DE FARMACOS EN OFTALMOLOGIA

La vía de administración de una droga necesita de una consideración tan cuidadosa como la misma selección del fármaco. Si el medicamento no se administra en forma adecuada, el establecer un diagnóstico preciso y el determinar la terapia farmacológica no proporcionará resultados satisfactorios. La elección correcta de la vía de administración está íntimamente relacionada al conocimiento de la enfermedad ocular de que se trate y al conocimiento de las barreras oculares y de las características de los fármacos (28,35,42).

Algunas drogas, debido a sus propiedades, se encuentran restringidas en cuanto a la vía de aplicación. Por ejemplo, la polimixina B no puede ser administrada sistémicamente porque es nefrotóxica, ni por inyección subconjuntival ya que es irritante (4,32).

Hablando de manera general, las enfermedades de los párpados, córnea, conjuntiva y sistema nasolagrimal pueden ser manejadas por medio de medicamentos tópicos y ocasionalmente por vía subconjuntival. Las enfermedades de la episclera, esclerótica, glándulas lagrimales, uvea (segmento anterior y posterior) y órbita, requieren de una terapia parenteral, que puede ser complementada con la administración tópica, subconjuntival o retrobulbar (4,9,12,22,26,32,35).

#### 1.1 Soluciones y Suspensiones Oftálmicas

El objetivo de la administración tópica es el de restringir el medicamento a la zona ocular logrando con ésto reducir los po-

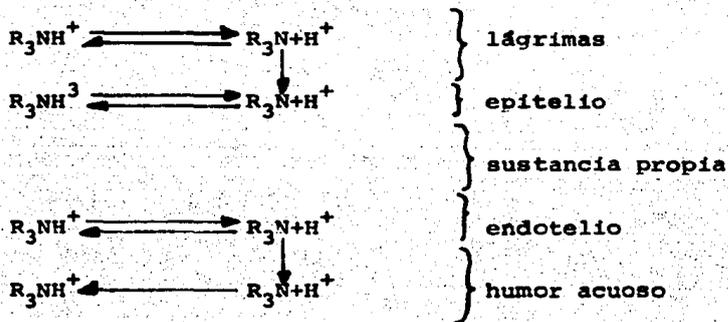
sibles efectos sistémicos no deseados, así como la disminución en la cantidad del fármaco a emplear. Sin embargo, para lograr esta acción localizada debe existir una adecuada absorción en el sitio de aplicación a fin de proporcionar y mantener concentraciones eficaces del medicamento en el sitio donde se requiere. La superficie que nos interesa es la córnea, dada su capacidad de absorción. La córnea consta de la película precorneal el epitelio, estroma, membrana de Descemet y el endotelio y, estas estructuras corneales son las que forman la barrera transcorneal. El epitelio corneal es la principal barrera para la penetración de las drogas aplicadas en forma tópica, siendo éste más permeable a componentes liposolubles u oleosos (o sea estructuras no polarizadas, sin carga eléctrica). Los componentes hidrosolubles o acuosos (partículas ionizadas), penetran pobremente, estando limitados por el tamaño de los poros intracelulares. El diámetro de la partícula más grande que puede pasar a través del epitelio es de 10 a 25 Å. Las sustancias liposolubles de peso molecular alto pasan más fácilmente que las partículas solubles en agua más pequeñas, debido a la permeabilidad del epitelio para componentes liposolubles (12,35,46). El estroma o sustancia propia, es especialmente permeable a componentes hidrosolubles, por lo que el intercambio de las drogas entre el epitelio corneal y el estroma es rápido y se lleva a cabo por difusión. La membrana de Descemet y el endotelio son lipofílicos e hidrofóbicos y aunque el endotelio presenta las mismas características que el epitelio, el endotelio no es tan buena barrera ya que es 90 veces más permeable, y --

los compuestos aparecen en el humor acuoso aproximadamente en la misma concentración que en el estroma (12,29,46).

La barrera transcorneal hacia las drogas puede ser minimizada por diversas circunstancias, las cuales incluyen: características químicas de la droga, aumento de la concentración del fármaco, aumento de la frecuencia de la administración, uso de preparaciones oftálmicas con agentes humidificantes, uso de vehículos viscosos o daños a la capa epitelial (42,46).

1.- Características químicas de la droga.

Las drogas penetran a la córnea por diferencia de solubilidad y no por simple difusión. Esta teoría de la diferencia de la solubilidad de la penetración de las drogas se ilustra mediante la homatropina, un alcaloide usado comunmente, que posee tanto propiedades lipofílicas como hidrofílicas dependiendo del pH, por lo que es capaz de penetrar la barrera transcorneal (9,12,16,32,42,44,46).



En esta figura, el  $R_3N$  representa la forma no ionizada liposoluble de la droga, la cual está en equilibrio con la forma  $R_3NH^+$  ionizada hidrosoluble. Las proporciones relativas de --

las dos formas de la droga, dependen del pH. El  $R_3N$  (siendo liposoluble) pasa el epitelio y entra al estroma donde se ioniza a  $R_3NH^+$ , hasta que es obstaculizado por el endotelio. El  $R_3NH$  es ahora la forma que toma y pasa el endotelio para entrar al acuoso. Por lo tanto, una droga alcanza su máximo de permeabilidad si se combinan las características acuosas y liposolubles, así como la habilidad de mantenerse en equilibrio tanto en forma ionizada, como no ionizada (9,12,16,32,42,44,46).

#### 2.- Aumento de la concentración del fármaco.

Dado que la absorción es un proceso pasivo, el gradiente de concentración representa un factor importante. En la absorción pasiva las drogas se difunden siguiendo un gradiente de concentración a partir de un área de alta concentración. Por lo tanto, las soluciones que se emplean en los tratamientos oculares son relativamente concentradas (12,16,22).

#### 3.- Aumento en la frecuencia de administración.

El aumento en la frecuencia de aplicación, da como resultado concentraciones oculares más altas que con una sola aplicación, por ejemplo, un medicamento en solución administrado a intervalos de 10 minutos durante una hora tenderá a minimizar la barrera transcorneal que cuando se aplica una sola vez en una hora (12,32).

#### 4.- Uso de agentes humidificantes

El uso de agentes humidificantes tales como la metilcelulosa, hidroxietil-celulosa, polivinil-alcohol y la polivinilpirrolidona, los cuales prolongan el contacto entre la córnea y la --

droga, estimulan la solubilidad del fármaco alterando las membranas celulares además de proporcionar al ojo una mayor lubricación a diferencia de los productos acuosos, los cuales son rápidamente desechados por las lágrimas, junto con la capa oleosa de la película lagrimal, lo que provoca que aumente el grado de evaporación de la lágrima del ojo. (12,32,34,35).

#### 5.- Uso de vehículos oleosos.

Estos se utilizan generalmente como componentes en los unguentos y favorecen un tiempo prolongado de contacto entre la córnea y el fármaco utilizado, aunque los vehículos oleosos compiten con las drogas liposolubles por la absorción a través del epitelio, esta competencia no es de significancia clínica. Estos vehículos pueden ser el petrolato, lanolina, aceite de cacahuate, etc (42).

#### 6.- Daño a la capa epitelial.

El daño a la capa epitelial lipofílica con un preservativo como el cloruro de benzalconio provoca que la droga tenga una mayor difusión a través de la córnea (46).

En oftalmología veterinaria la administración tópica es la que se usa más frecuentemente para tratar enfermedades de los párpados, conjuntiva y segmento anterior del ojo. Varios recursos y/o vehículos han sido usados para promover la penetración de las drogas tópicas como copas de enjuague, paquetes de algodón o tapones en el saco conjuntival, papeles medicados, iontoforésis, sistemas subpalpebrales, soluciones, suspensiones y unguentos. Las soluciones, suspensiones y unguentos son los más

frecuentemente usados en animales (12,32,44,45).

Las soluciones y suspensiones tópicas presentan 4 propiedades en común: presión isosmótica, esterilidad, adición de preservativos y un pH limitado (32,44).

#### Presión Isosmótica:

Una solución deberá ser relativamente isosmótica para minimizar el dolor e irritación después de la instilación. El dolor local puede estimular la producción excesiva de lágrimas, resultando en la dilución o eliminación rápida del medicamento. Las soluciones al 1.9% de ácido bórico, dextrosa al 5% y de cloruro de sodio al 0.9%, son soluciones isosmóticas con los fluidos lagrimales (19,44,46).

#### Esterilidad:

Las soluciones oftálmicas y los recipientes que las contengan deben ser esterilizados. Los métodos más usados de esterilización son el autoclave, filtro para bacterias y con gas de óxido de etileno. Las gotas oftálmicas son estériles hasta el momento en que se abre el envase. Las instilaciones por lo tanto son asépticas, se llevarán a cabo no tocando el ojo o los párpados con los goteros o frascos, manteniendo así estéril la droga (19,44,46).

#### Conservadores:

La adición de preservativos a las soluciones oftálmicas y suspensiones, reducen la posibilidad de crecimiento de microorganismos si ocurriera alguna contaminación (7). El código de la farmacopea británica recomienda el uso de una de tres sustan--

cias como agentes conservadores. Estos son el nitrato o acetato de fenil mercurico al 0.002%, el cloruro de benzalconio al 0.01% ó 0.02% y el acetato de clorhexidina al 0.09%. Se eligieron estas tres sustancias pues son eficaces (dentro de ciertos límites), no son irritantes o tóxicas tópicamente y son estables. La elección final del agente conservador está relacionada con su compatibilidad hacia el fármaco activo de la fórmula y con el propósito para el cual se van a usar las gotas. Las soluciones estériles, con preservativos, son solo de uso externo, no debiéndose usar intraocularmente ya que los conservadores son tóxicos para dichos tejidos (7). Estos preservativos a menudo interfieren en el diagnóstico cuando se pretende aislar y cultivar ciertas bacterias del saco conjuntival (19,44,46).

#### pH:

La estabilidad de los fármacos varía según el pH de las soluciones o suspensiones. Estas se pueden amortiguar a fin de mejorar su estabilidad. Algunas soluciones no amortiguadas (p.e. hidroclorehidrato de pilocarpina) son muy irritantes al ojo y por lo tanto se amortiguan a un pH de 6.8. La adición de amortiguadores para soluciones oftálmicas las mantienen en un rango de pH entre 6.8 y 7.4, fuera de este rango provocan dolor. La mayoría de las preparaciones oftálmicas son ácidas, aunque al aumentar el pH de las soluciones, aumenta su penetración corneal y su actividad fisiológica, pero son químicamente inestables y disminuye su solubilidad, además tienen un corto tiempo de vida. El difosfato de sodio y el fosfato de sodio son los amortiguadores más comunmente usados en las preparacio

nes oftálmicas (19,32,42,44,46).

Las gotas son el método de aplicación más empleado en la oftalmología clínica. Las ventajas de las soluciones y suspensiones incluyen la facilidad de administración, poca o ninguna interferencia con la visión, poca interferencia con la cicatrización en defectos epiteliales corneales (a excepción de los anestésicos tópicos) y la facilidad de esterilización (1,9,11,12, 16).

Una gran desventaja de las soluciones es que éstas requieren una instilación frecuente debido al corto tiempo de contacto en la córnea. Se han utilizado gran variedad de aditamentos y agentes humectantes para prolongar el tiempo de contacto de la droga. Dos fármacos comunmente empleados como agentes humectantes son el alcohol polivinil y la metil-celulosa. El primero de éstos puede permanecer en contacto con el ojo más tiempo y causa menos retardo en la cicatrización corneal que la metil-celulosa. Existen aditamentos hechos de metil acrilato y vinil pirolidona que pueden impregnarse con la droga y colocarse en el saco conjuntival para mantener más tiempo en contacto a la droga con la córnea. Estos aparatos son insolubles y se retiran después de su período de duración (32,34,42).

Otra desventaja de las soluciones es la pérdida del fármaco -- que se produce por las limitaciones volumétricas de la capa -- precorneal y la extracción relacionada con el pestañeo a través del aparato de drenaje nasolagrimal para salir a la cavidad oral o nasal, además de tomar en cuenta que el fármaco pue

de ser absorbido por los vasos conjuntivales (6,9,12).

### 1.2 Unguentos Oftálmicos

Los unguentos oftálmicos, son generalmente más estables que -- las soluciones, debido a que las drogas no se ionizan fácilmente en las bases aceitosas de éstos, consecuentemente, el pH y la tonicidad son de menor importancia en su fórmula. Los unguentos permiten un contacto más prolongado de la droga con -- los tejidos oculares y se pierde menos medicamento por el sistema nasolagrimal, además tienen un efecto calmante al aplicarse, además son buenos vehículos para muchas drogas y son más estables para antibióticos y drogas lábiles (32,34,42,44,46).

Los unguentos nublan la visión, tienden a retener exudado en el saco conjuntival, retardan la cicatrización del epitelio -- corneal más que las soluciones, no son completamente estériles y la base oleosa del unguento es tóxica para las estructuras -- intraoculares. En los casos de blefaritis, los unguentos pueden ser retenidos en áreas necróticas y causar granulomas lipídicos crónicos (9,12,16,32).

### 1.3 Inyección Subconjuntival.

Esta vía de aplicación está indicada cuando se desean aplicar drogas que tienen poca penetración en la córnea, como son, los antibióticos o drogas que tienen características de baja absorción, por ejemplo, los corticosteroides de depósito. También es utilizada esta vía para alcanzar altos niveles intraoculares de las drogas en un período corto de tiempo, como en casos de infección intraocular aguda o cuando alguna droga no

puede ser administrada con la frecuencia o la facilidad requerida (3,7,9,12,26,42,44).

La inyección subconjuntival es usada para tratar uveitis aguda anterior, panofalmitis, episcleritis, pannus canino e irritaciones corneales. La medicación subconjuntival probablemente alcance la córnea por simple salida del fármaco en el sitio de inyección; a diferencia de la uvea anterior (iris y cuerpo ciliar) en donde los niveles terapéuticos se alcanzan por difusión directa a través de la esclera hidroselectiva, pero son raramente alcanzados en el vítreo, retina o coroides por esta vía (3,4,7,9,12,26,42,44).

Las inyecciones pueden ser aplicadas subconjuntivalmente o bajo la cápsula de Tennon. Usualmente la técnica requiere solo de anestesia tópica, que se instila dentro del saco conjuntival, se dejan pasar 2 ó 3 minutos, se repite la aplicación y se procede a poner la inyección. La utilización de tranquilizantes o anestésicos solo es necesaria en pacientes difíciles de manejar. (12,44).

Para llevar a cabo la aplicación de las inyecciones subconjuntivales, se necesita de una jeringa de 1 ml con aguja calibre 25 ó 26 (jeringa de insulina) y unas pequeñas pinzas que se utilizan para asir la conjuntiva bulbar, dorsal o lateral, o con la aguja ya insertada puede elevarse la conjuntiva. Al retirar la aguja es necesario rotarla para limitar el goteo. Al depositar el medicamento en la conjuntiva se formará una gran vesícula. La inyección bajo la cápsula de Tennon es más difi-

cil de aplicar, es más dolorosa y su absorción es más lenta - (2,7,12,32,44).

Cuando los medicamentos son relativamente isotónicos y con un volumen menor a 1 ml, las inyecciones subconjuntivales son relativamente bien toleradas. La pérdida de la droga en la circulación general puede ser reducida mediante la adición de epinefrina (0.5 ml al 1:1000). La utilización tanto de la vía tópica como de la conjuntival, producen efectos aditivos (42,44, - 52).

Ocasionalmente, en el sitio de inyección se desarrolla inflamación, necrosis, abscesos y fibrosis y esto debe ser considerado cuando las drogas sean administradas por esta vía. Algunas preparaciones con bases oleosas se aplican por esta vía para - que se tenga un efecto prolongado, teniendo como desventaja un efecto antiestético por los restos blanquecinos de estas preparaciones; también pueden representar un riesgo ya que si no se desea la acción de este medicamento, no podrá ser retirado ni se podrá llevar a cabo ninguna cirugía intraocular en el sitio de aplicación por el efecto tóxico que representan los vehículos oleosos para los tejidos intraoculares (2,7,12,32,42).

El aplicar la droga subconjuntivalmente en la membrana nictitante es más difícil técnicamente, pero evita las complicaciones estéticas y quirúrgicas citadas previamente. El aplicar accidentalmente una droga en el globo ocular es sumamente peligroso en cuanto a complicaciones se refiere, por lo que hay que - tener una sujeción adecuada del animal y una buena técnica de

aplicación para evitar este problema (2,4,35).

Las principales drogas que se administran por esta vía son los midriáticos, antibióticos y los corticosteroides. En pacientes de talla pequeña, la aplicación subconjuntival de dosis mayores a los rangos normales pueden provocar fácilmente efectos secundarios sistémicos, por lo que se deberán tomar medidas de precaución en el cálculo de las dosis (3,12,16,32,35).

#### 1.4 Inyección Palpebral

Para el examen oftalmológico, el blefaroespasmó se puede evitar mediante la infiltración de anestésico local en determinados sitios anatómicos que tendrán como resultado el bloqueo de la función motora como la sensitiva de los párpados (2,7,12, - 40).

Dependiendo de la especie, los nervios frontal, lagrimal, cigomático e infratroclear proveen la inervación a los párpados. - La rama facial aurículo palpebral del nervio facial provee la inervación motora al músculo oculo-orbicularis del párpado - (2,7,12,40).

Para llevar a cabo la aquinesia palpebral en el perro, se utilizan dos áreas. Se palpa el borde de la órbita y se inserta a 2 centímetros lateral al canto lateral una aguja calibre 23 - de 1 pulgada de largo. Se inyecta en este momento una pequeña cantidad de anestesia y la aguja se profundiza hasta que choque con el hueso y se dirige medialmente a lo largo de la superficie del hueso 0.5 centímetros arriba del margen orbital,

infiltrando los tejidos que se encuentren en la trayectoria de la aguja. El procedimiento se repite a lo largo del borde orbital inferior. La otra forma de llevar a cabo el bloqueo palpebral es la directa, mediante la inserción de la aguja subfacialmente sobre el punto medio del tercio posterior del arco cigomático, directamente sobre su borde dorsal (2,7,12).

### 1.5 Inyección Retrobulbar

Tanto en Medicina Veterinaria como en Medicina Humana, la ruta retrobulbar u orbital se usa preferentemente para la infiltración de anestesia antes de la cirugía ocular u orbital. En algunas ocasiones es utilizada para la infiltración de solución salina fisiológica para producir exoftalmia y así aumentar la exposición quirúrgica antes de una queratectomía superficial o excisión de tumores en el limbo. Esta vía también se utiliza en el tratamiento de proptosis ocular traumática canina y neuritis del nervio óptico por medio de la inyección retrobulbar de corticosteroides de depósito y algunos antibióticos son inyectados por esta vía en casos de infecciones intraoculares, celulitis retrobulbar o abscesos (2,6,7).

En la anestesia retrobulbar la división oftálmica del nervio trigémino es bloqueada, después de que los anestésicos son depositados cerca del ápice de la órbita, los nervios oculomotor abducens y troclear que inervan los músculos extraoculares pueden paralizarse y producir agünesia del globo. El ganglio ciliar parasimpático también es bloqueado, produciéndose midriasis e hipotensión ocular. También es bloqueado el reflejo ocu-

lo cardíaco por la anestesia retrobulbar (2,4,6,40).

La anestesia retrobulbar se puede hacer por medio de inyecciones a través de la conjuntiva dorsal, ventral, medial o lateral. A causa de las diferencias anatómicas entre las especies, se han trazado técnicas específicas para las diferentes especies. Al parecer la anestesia retrobulbar es más útil en el ganado. En pequeñas especies, bajo anestesia general la anestesia retrobulbar es innecesaria, sin embargo, en el hombre disminuye la presión intraocular (2,6,12,14).

En pequeñas especies se inserta una aguja de calibre número 20 de 3 a 4 centímetros de largo en el ángulo caudal, formado por la unión del ligamento lateral orbital y el arco cigomático. La aguja se dirige levemente hacia la parte caudal y media hasta tocar la pared orbitaria caudomedial. Entonces se retrae la aguja levemente y se inyectan de 3 a 8 ml de anestesia local (2,6,12,14).

En el método de Barth para pequeñas especies, se inserta una aguja de 5 a 8 centímetros de largo calibre número 20 inmediatamente abajo del arco cigomático en el canto lateral. La aguja se avanza dorso-medialmente, rostral a la porción vertical de la rama de la mandíbula y a través del piso de la órbita hacia la fisura orbital (2,6,12,14).

La inyección retrobulbar puede ser peligrosa por las complicaciones que incluyen la posible penetración del globo, daño al nervio óptico y hemorragia retrobulbar. En perros, gatos y ca-

hallos en los cuales la esclera rígida esté ausente, la inyección retrobulbar puede predisponer a la pérdida de humor vítreo durante la cirugía intraocular. La administración retrobulbar de anestésicos antes de la cirugía de úlceras corneales perforadas o profundas debe ser evitada o usada con extrema precaución (16,19,32,44).

### 1.6 Inyección Intraocular

#### Intracameral

Las inyecciones del medicamento directamente dentro del ojo, requieren de una cuidadosa consideración, debido a la sensibilidad de los tejidos. La inyección o irrigación de la cámara anterior (intracameral) está indicada en dos situaciones:

1) Durante la cirugía intraocular; la solución salina fisiológica estéril es usada para irrigar y sacar la fibrina y la sangre. También la epinefrina estéril puede ser adicionada a la solución salina fisiológica y hacer una solución 1:10,000, que mantendrá dilatada la pupila y disminuirá la hemorragia de la uvea anterior. Otras drogas que pueden ser usadas son:

- a) midriáticos - como la atropina
- b) mióticos - como la pilocarpina
- c) enzimas - como la hialurodinasa, 5 unidades como reductora de turbidez

2) Durante el manejo de infecciones intraoculares avanzadas; todos los productos deben ser desde luego estériles y especialmente preparados para su uso intraocular, ya que los --

conservadores como los agentes buferados u otros aditivos - pueden dañar los tejidos intraoculares. Aunque la inyección intraocular proporciona las concentraciones más altas posibles de las drogas, el ojo solo tolerará sin peligro rangos de bajas dosis, las inyecciones de altas dosis pueden producir una destrucción intraocular severa (3,42,44,46,52).

Para llevar a cabo la inyección intracameral, se inmoviliza el globo ocular con unos forceps de fijación, se inserta una aguja calibre 25 ó 26 dentro de la conjuntiva bulbar de 3 á 4 mm, después del limbo para atravesar así la cámara anterior en el ángulo formado entre la curvatura corneal y el iris. La trayectoria de la aguja en el limbo es angulada hasta que el área -- perforada selle por si misma. Al mismo tiempo, con una hoja de bisturí del número II, se hace una pequeña incisión en la córnea ventral a 1 mm del limbo y paralelo al iris. Una aguja sin punta de calibre 23 ó 24 se inserta a través de la incisión para extraer humor acuoso. El volúmen de la droga que se aplique dentro de la cámara debe ser el mismo que se extraiga del -- acuoso (2,12,14,36).

#### Intravítreal

Las barreras fisiológicas y anatómicas de la vascularización ocular son las responsables de la pobre penetración de la mayoría de las drogas hacia el humor vítreo y retina. Un método para obtener concentraciones adecuadas es a través de inyecciones intravitreales directas. La técnica incluye anestesia general y una aguja calibre 25 ó 26 que se inserta de 5 á 6 mm del

limbo a través de la esclera y la pars plana lateral al cuerpo ciliar. Usando la pars plana se minimizan las hemorragias intraoculares severas y daños a la retina. La cantidad de droga inyectada deberá ser igual al volumen del humor vítreo aspirado. Los antibióticos son usados intravítrealmente en casos de panoftalmítis y endoftalmítis en donde el ojo está casi destruido (2,12,14,36).

Las posibles secuelas de la inyección intravítreal son trauma a las estructuras intraoculares en caso de no seguir la técnica adecuada, toxicidad de la retina a las drogas aplicadas e introducción de microorganismos infecciosos. Debido a estos riesgos, la técnica debe limitarse a situaciones de urgencias, pero puede ser de valor significativo si se usa en determinados pacientes con signos de enfermedad infecciosa o inflamatoria difusa del segmento anterior (12,16,32,39,42,44,52).

### 1.7 Administración Sistémica

La administración oral, endovenosa o intramuscular pueden ser utilizadas para tratar enfermedades del segmento anterior y posterior del ojo, órbita, esclerótica, párpados y nervio óptico. En condiciones normales, las drogas sistémicas solo penetran ciertas regiones del ojo debido a la barrera acuo-sanguínea, la cual está constituida por el endotelio vascular y las membranas epiteliales de las paredes de los vasos sanguíneos que son altamente especializados (16,26,32,35).

Se cree que la región ocular más permeable a las drogas son los procesos del cuerpo ciliar ya sea por transporte activo o

simple difusión. A diferencia del sistema vascular de la retina, el coroidal y el iris vascular que poseen una baja penetración a las drogas ya que sus vasos sanguíneos son de pared --- gruesa (29,40).

Las drogas administradas sistémicamente, que son liposolubles, de poco peso y tamaño molecular y que no se ligan a las proteínas plasmáticas, penetran mejor la barrera acuo-sanguínea. La penetración de la droga en general se ve aumentada en presencia de inflamaciones oculares (12,35).

En resumen, las ventajas de la administración sistémica es que se utiliza como coadyuvante para otras rutas de administración, aumentando así la eficacia de los tratamientos, sin embargo, - las desventajas que presenta esta ruta es que existe poca benetración ocular y no es posible valorar la cantidad de medicamento que llega al ojo (22,32,35,42,44).

Los medicamentos sistémicos más usados para tratar las enfermedades oculares son los agentes antimicrobianos, corticosteroides, diuréticos, agentes osmóticos y enzimas (3,9,52).

## CAPITULO II

### AGENTES ANESTESICOS TOPICOS

Los anestésicos locales se usan para obtener un bloqueo reversible de la sensación de dolor en partes específicas del cuerpo. Cuando se aplican en concentraciones adecuadas, tienen la capacidad de bloquear la conducción nerviosa local (tanto en fibras motoras como sensitivas) (38,46,49).

#### 2.1 Mecanismo de Acción

Los anestésicos locales deben ser depositados por inyección o por aplicación tópica sobre el tejido que se desea insensibilizar, o en el área en donde haya un tronco nervioso, con lo que se logrará la analgesia de una mayor región. El analgésico local o anestésico local, tiene que difundir a través de diferentes tejidos para llegar al tronco nervioso. Esta difusión provoca el período de latencia entre la aplicación y la presentación de la analgesia. Algunas fibras nerviosas pequeñas mielínicas como las que se encuentran en la córnea, tendrán toda la superficie del axón para permitir la acción del analgésico local, mientras que las grandes fibras mielínicas requerirán de mayor tiempo para bloquearse, pues el analgésico local solo actuará en los nódulos de Ranvier (31,46,49).

Al igual que la gran mayoría de los anestésicos, los analgésicos locales guardan un riguroso orden de potencia respecto a su liposolubilidad; esto se debe a que su efecto se produce en los axones nerviosos, los cuales son estructuras con un alto -

porcentaje en lípidos (4,11).

Los anestésicos locales actúan primero sobre los sitios en donde existe más superficie para "adherirse", esto es en las fibras amielínicas delgadas (tipo C), pues tienen mayor superficie de interacción y no tienen mielina (no están recubiertas de células de Schwann, luego actúan en fibras parcialmente amielínicas hasta terminar con fibras gruesas (tipo A) totalmente mielínicas (12,17,49).

A pesar de lo mencionado, aún se desconoce el mecanismo de acción preciso de los analgésicos locales. Es probable que no difiera mucho de los otros anestésicos. Sin embargo, se sabe que los anestésicos locales impiden la generación y conducción de los impulsos nerviosos, debido a la acción que ejercen en la membrana al impedir el considerable y pasajero aumento en la permeabilidad de los iones de  $\text{Na}^+$  y también al reducir la permeabilidad en descanso a los iones  $\text{K}^+$ . El anestésico local se enlaza con las capas superficiales de la membrana, pero se desconoce la forma en que este enlace produce estabilización de la permeabilidad de la membrana. Una explicación que se ha dado sostiene que los anestésicos locales aumentan la presión en la superficie de la capa de lípidos de la membrana, con lo cual se cerrarían los poros por los que se mueven los iones. Tal acción daría como resultado una disminución general de la permeabilidad en reposo y limitaría el aumento de la permeabilidad de la membrana a los iones  $\text{Na}^+$ . Esta explicación se basa en el hecho de haberse observado que la potencia anestésica de

una serie de compuestos es paralela a su capacidad para aumentar la presión superficial de películas artificiales de lipoides monomoleculares (11,31,38,46,49).

Los anestésicos locales pueden también competir con los iones de calcio por los sitios de recepción que controlan la permeabilidad de la membrana celular, que es de vital importancia en la propagación del impulso nervioso (4,20).

La mayoría de los anestésicos locales presentan estrechas relaciones químicas. En su mayor parte son aminas terciarias de --reacción básica débil (hexilcaína y prilocaína que son aminas secundarias). Todos los anestésicos locales tienen una porción lipofílica y otra hidrofílica, unida por una cadena carbohidratada (11,17,46).

La porción lipofílica da solubilidad en lípidos, la porción hidrofílica da solubilidad en agua. Como ya se ha mencionado, es esencial que haya un buen balance entre estas dos propiedades a fin de que las capas de la córnea absorban el fármaco en forma adecuada. La cadena de hidrocarburo que conecta estas dos porciones contiene un enlace de éster o amida que mantiene en forma correcta la distancia crítica entre las porciones lipofílicas e hidrofílicas. La longitud óptima de enlace, parece ser que requiere una separación de 6-9 Å entre las porciones lipofílicas e hidrofílicas para que el compuesto retenga su capacidad anestésica. Incluso algunos antihistamínicos, anticolinérgicos y otros fármacos, tienen un efecto analgésico local débil por tener esta distancia entre sus grupos activos (8,11,49).

Los anestésicos locales son bases débiles relativamente insolubles en agua y algo inestables. Con facilidad forman sales hidrosolubles a partir de ácidos fuertes estables en solución. - La mayoría de los anestésicos requieren de un pH alcalino para lograr su efecto analgésico local máximo. Esto se puede inferir en la necesidad del grupo lipofílico de evitar la ionización y continuar liposoluble para tener efecto. En un pH ácido, la elevada concentración de hidrogeniones ionizará más fácilmente la amina terciaria al aceptar el H en su molécula y provocará una menor liposolubilidad. Lo contrario, es decir, poca concentración de hidrogeniones (pH alcalino) disminuirá la proporción de moléculas ionizadas y el compuesto será más liposoluble. Por esto los anestésicos locales comunes se usan en forma de clorhidrato (11,31,49).

#### Comienzo y Duración de la Anestesia

Generalmente, las fibras nerviosas pequeñas son más susceptibles a los anestésicos locales que las grandes; además, la mielina proporciona otra barrera a la absorción. La susceptibilidad no depende del tipo de fibra (esto es sensorial o motora). El tiempo que tarde el anestésico local en hacer efecto en un nervio determinado depende de la concentración del fármaco, el tiempo de difusión, el diámetro del nervio y el pH de la solución usada (esto último afecta la ionización y por lo tanto la absorción). La concentración máxima efectiva de la tetracaína es del 1%; de la cocaína el 20%, de la proparacaína el 0.5%, - concentraciones más altas no aumentan el efecto del anestésico

y pueden dar como resultado efectos colaterales locales o sistémicos. Las instilaciones repetidas de un anestésico local tóxico, generalmente prolongan su duración, pero no aumentan el grado de insensibilidad (8,12,16,19,20).

El período de recuperación depende del vehículo entre el anestésico local y la membrana, el tamaño de la fibra y el índice de supresión de la droga, el cual depende a su vez de factores tales como la vascularización del área y la facilidad con que se hidroliza el fármaco. Cuanto más alto sea el suministro sanguíneo, tanto más lo será el índice de supresión. Algunos anestésicos locales, por ejemplo la procaína, son vasodilatadores y fácilmente se eliminan del sitio en cuestión; otros, como la cocaína, son vasoconstrictores y tienden a permanecer en el sitio (11,38,46).

#### Absorción, Metabolismo y Excreción

Aún después de su aplicación, algunos anestésicos locales entran en la sangre, pero se eliminan por medio de redistribución tisular, inactivación metabólica y excreción. Los compuestos con enlaces éster se hidrolizan fácilmente, (como el de la procaína) por la enzima colinesterasa (no específica) del plasma. Por consiguiente, los anestésicos locales con enlaces de éster no protegidos, tienen corta duración de acción (11,46).

Los compuestos con enlace amina como el de la lidocaína son mucho más resistentes a la hidrólisis, por lo que los anestésicos locales con este tipo de enlace probablemente tengan una

mayor duración. Las siguientes etapas del metabolismo tienen lugar en el hígado, y tanto los metabolitos como la droga no alterada se excretan por los riñones (8,11,46).

## 2.2 Principio activo, Dosificación y Vía de Administración

### Tetracaína.-

La tetracaína es un agente anestésico tópico sintético, que es de uso común en la oftalmología veterinaria. Presenta la penetración corneal más rápida y está disponible en concentraciones del 0.5% al 2%. Una gota de una solución al 0.5% da como resultado la anestesia al minuto de haberla aplicado. El reflejo de parpadeo desaparece después de unos 10 a 15 segundos. Si se efectúan manipulaciones que lleven demasiado tiempo como irrigar el conducto nasolagrimal, se debe instilar otra gota de solución anestésica a los 30 segundos o al minuto (1,4,12, 20,46).

En el hombre se presenta una sensación de ardor inmediatamente después de la instilación del anestésico que perdura aproximadamente 30 segundos, pero que no tiene ninguna importancia clínica. En el perro se pueden presentar reacciones de sensibilidad ocular aguda, quemosis con enrojecimiento y protrusión de la membrana nictitante un minuto después de la aplicación de la tetracaína, esta irritación desaparece aproximadamente en una hora. La tetracaína es potencialmente tóxica para la córnea; después de aplicar este medicamento se pueden presentar lesiones superficiales corneales, pero generalmente son transitorias (12,20,44,42,47).

La tetracaína inhibe tanto a las células de migración como la mitosis en el proceso de cicatrización corneal y reduce la tasa de oxidación de la glucosa y el piruvato en el epitelio corneal en más del 80%. También se han reportado la inhibición de absorción de oxígeno y acumulación de ácido láctico local, después del uso de la tetracaína. La tetracaína al 0.5% inhibe in vitro el crecimiento de Staphilococcus albus, Pseudomona aureoginosa y Candida albicans cuando se incubaba por 24 horas (3,20, 35,38).

El uso indiscriminado de la tetracaína en enfermedades corneales puede dar como resultado el agravar la condición actual. Para disminuir el dolor se prefiere el uso de sedantes y mi- - driáticos ciclopléjicos que no afectan directamente a la cór- - nea (4,12,16,20).

#### Proparacaína

Este es un anestésico tópico sintético, que es similar a la tetracaína, está disponible en solución al 0.5%. En el hombre, - la administración de proparacaína se considera menos irritante que la tetracaína. El principio de la anestesia varía de 6 a - 20 segundos en el hombre mientras que el de la proparacaína va de 9 a 26 segundos (3,4,20).

En el hombre no son frecuentes las reacciones alérgicas con este anestésico, y en pacientes que presenten reacciones hacia - la tetracaína pueden no reaccionar a la proparacaína. Las reac- - ciones alérgicas consisten en quemosis, lagrimeo e hiperemia - de la conjuntiva. La proparacaína causa alteraciones pasajeras

en la córnea por lo que se puede dificultar el examen oftálmico. Esta irregularidad permanece por unos 30 a 60 minutos, por lo que se recomienda llevar a cabo el examen oftálmico antes de aplicar el anestésico tópico. La proparacafna al 0.5% no -- inhibe el crecimiento de Staphilococcus albus, Pseudomona au--reoginosa o Candida albicans cuando se incuban durante 24 ho--ras (20,24,38,42).

Las botellas o frascos que no han sido abiertos deben almace--narse a temperatura ambiente; una vez que ha sido abierto se -deteriora en ésta, por lo que se recomienda la refrigeración - para retardar la decoloración (tomando un color café) de la so--lución, ya que al tomar este color indica que está inactivada y por lo tanto no debe ser usada (4,35,44).

La ausencia de irritación local, así como el principio rápido de la anestesia hace de la proparacafna un anestésico de elec--ción en la oftalmología veterinaria (4,20,42,44).

#### Benoxinato

Este anestésico se encuentra disponible como solución acuosa -estéril conteniendo 0.4% de hidrocioruro de benoxinato, cloru--ro de sodio al 0.9% y 0.02% de butilparabeno como conservador. Sus características clínicas son similares a la proparacafna. Es menos irritante que la tetracafna y causa menor daño epite--lial. El benoxinato (0.4%) inhibe Staphilococcus spp y Candida spp pero no a Pseudomona spp en cultivos de 24 horas (12,20, -38).

El benoxinato es raramente tóxico en el hombre, pero puede estimular una sensación punzante. La instilación de benoxinato ha sido reportada como causante de grandes lesiones epiteliales en perros con edema corneal epitelial asociado con glaucoma. En 10 á 60 minutos después de su instilación, se desarrollan erosiones corneales punteadas y ampliamente difundidas seguidas de caída de capas irregulares del epitelio. El estroma corneal subyacente permanece claro y la cicatrización se completa en 24 á 48 horas (12,35).

### Cocaína

Este fue el primer anestésico local. Las soluciones del 1 al 4% dan un excelente efecto anestésico durante 10 minutos. Sin embargo, los anestésicos locales más modernos han sustituido a la cocaína por su efecto en la córnea, sus propiedades simpaticomiméticas y su potencial de adicción. La anestesia tópica máxima ocurre durante dos minutos y empieza a declinar a los tres minutos (20,38,46).

La aplicación de cocaína puede provocar lesiones significativas del epitelio corneal, por ésto, es útil en la remoción del epitelio defectuoso que se observa en las úlceras dendríticas (12,20,44).

Se presenta midriasis en los primeros 15 á 20 minutos después de la instilación de cocaína. La acción simpaticomimética de la cocaína se asocia con su habilidad para bloquear la absorción de norepinefrina por el nervio terminal; es útil en el diagnóstico de Síndrome de Horner y sus lesiones. Las lesiones

de segundo y tercer orden no responden a la cocaína ya que no existe liberación espontánea de norepinefrina en el nervio terminal. Los ojos normales y las lesiones de primer orden sí responden (12,35,38).

### 2.3 Toxicidad

El uso de los anestésicos tópicos puede dar como resultado una ligera irritación y daño al epitelio corneal normal; las aplicaciones prolongadas pueden intensificar el daño. El uso prolongado de éstos aumenta la posibilidad de provocar hipersensibilidad local en los párpados y conjuntiva. La tetracaína y el benoxinato pueden producir edema corneal pasajero. En perros con glaucoma y edema corneal, el benoxinato tópico puede producir un completo desprendimiento del epitelio corneal. La proparacaína causa poca irritación o alteraciones del epitelio corneal en el hombre y caballo, sin embargo, en el perro produce ocasionalmente hiperemia conjuntival y quemosis. La mayoría de los agentes anestésicos locales producen irritación en los ojos inflamados excepto la proparacaína (4,12,38,42,44).

Con poca frecuencia aparecen efectos sistémicos tóxicos después de la aplicación de anestésicos locales, con excepción de la cocaína. La presentación de toxicidad sistémica depende de un aumento en los niveles sanguíneos y del tiempo que dure este aumento. La reacción que se manifiesta con más frecuencia, son las convulsiones, pero las más peligrosas son la depresión respiratoria y la hipotensión. La cocaína es la única que causa una notable estimulación cortical (12,20,38).

## 2.4 Usos Clínicos

Los agentes anestésicos tópicos son usados con frecuencia en la oftalmología veterinaria para procedimientos de diagnóstico, cirugía menor y algunos tratamientos. Estos agentes son menos efectivos en los ojos que se encuentren inflamados, ya que por la mayor irrigación existente se estimula su expulsión y además, son inactivados por los cambios de pH de los tejidos. El uso cuidadoso de estos agentes es necesario para evitar secuelas no deseables (3,7,36).

Los anestésicos tópicos deben ser usados antes de que se tomen muestras para cultivo corneo conjuntival y antes de que se apliquen tinciones oftálmicas, ya que como se mencionó, éstas pueden inhibir el crecimiento bacteriano o afectar el epitelio corneal (36,39,41).

Se usan para llevar a cabo el examen de tonometría o examinar al ojo en busca de algún cuerpo extraño o para retraer la membrana nictitante, se deberán poner unas cuantas gotas de anestésico unos tres minutos antes de realizar estos manejos (35, 36,42).

En todas las especies, el uso de los anestésicos tópicos aunados a una buena sujeción, son suficientes para realizar la cauterización de úlceras corneales con fenol o iodo. La cocaína puede también ser usada tópicamente después de haber cauterizado con iodo, ésta inactiva el iodo por la formación de un precipitado insoluble (cocaína-iodo); sin embargo, la protección

que da la cocaína al estroma corneal dañado por el iodo puede ser incompleta (12,35,38).

## 2.5 Efectos oculares de los anestésicos locales inyectables

La anestesia regional producida por inyecciones de anestésicos en áreas específicas sobre los anexos del ojo, es útil en la oftalmología veterinaria para el examen ocular y procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico menor. El bloqueo nervioso local es útil en el examen de animales grandes, ya que los músculos (oculi orbicularis) de éstos, son muy poderosos, lo que hace que el examen preciso del globo se dificulte (12,20,25).

Los anestésicos locales aplicados en el ápice de la órbita bloquean los nervios motores y sensitivos y también la inervación autónoma del ojo y estructuras asociadas. El bloqueo del ganglio ciliar parasimpático provoca midriasis y esto explica parcialmente la hipotonía ocular. La disminución de la tensión de los músculos extraoculares y el porcentaje de reducción de la formación del humor acuoso, también contribuyen a la hipotonía ocular. Tanto la procaína como la lidocaína son usados en la oftalmología veterinaria (12,20,38,42,50).

La lidocaína (xilocaína) al 1% y 2% son los anestésicos locales más comunes en medicina veterinaria. Se difunden más rápidamente a través de los tejidos que la procaína, producen anestesia en un área más grande y presentan mayor duración del efecto anestésico (20,38).

La lidocaína al 1% es adecuada para todos los procedimientos -

oftálmicos y la solución al 2% no aumenta el efecto analgésico. La inyección endovenosa accidental puede producir efectos sistémicos incluyendo baja de la presión arterial, náuseas, vómito y convulsiones (20,25,50).

La procaína (Novocaína), es un potente anestésico con relativa toxicidad. Su penetración en los tejidos es menor que el de la lidocaína. Se usa en concentraciones de 0.5 a 4.0%, pero la procaína al 1% es la adecuada. Las reacciones tóxicas son similares a aquellas de la lidocaína, puede provocarse un colapso cardiovascular después de la aplicación accidental endovenosa de esta droga (38.49).

El añadir epinefrina (1:50,000 a 1:100,000) a estos anestésicos causa vasoconstricción local, retrasando la absorción de la droga y prolongando la anestesia. El reducido porcentaje de absorción sistémica también facilita el metabolismo de la droga y minimiza las posibilidades de reacciones adversas (8,11,12).

La hialurodinasa también puede adicionarse a las soluciones anestésicas para aumentar la difusión de las drogas y aumentar la permeabilidad de los tejidos. Como resultado el impulso inicial y la duración de la acción de los anestésicos se acorta. El masaje ocular promueve la difusión y la actividad de la hialurodinasa (8,11,12).

#### 2.6 Efectos oculares de la anestesia general

La anestesia general puede tener un efecto profundo en el ojo, afectando notablemente la presión intraocular. La protrusión --

del vítreo y prolapso del iris son algunas de las complicaciones que pueden seguir a un aumento de la presión intraocular durante ciertos procedimientos quirúrgicos. Estos aumentos de presión agudos pueden evitarse mediante la selección adecuada de las drogas y un buen control del nivel de la anestesia (12, 35, 38).

Por lo general, como medicación prequirúrgica se administran combinaciones de tranquilizantes y depresores del SNC con atropina. A pesar de que las dosis de barbitúricos ocasionalmente bajan la presión intraocular, aún que lo hacen en forma inconstante, los estudios recientes que evalúan varias combinaciones de acepromacina, ketamina, xilacina y droperidol-fentanil sobre la presión arterial e intraocular en Beagles, revelaron -- que la presión arterial se incrementa algunas veces pero la intraocular permanece relativamente estable (12, 35, 38).

La mayoría de los agentes de anestesia general reducen la presión intraocular. Esto se puede deber a la depresión de los -- centros diencefálicos, caída de la presión arterial, relajación de los músculos extraoculares y cambio en el tamaño de la pupila. Con la anestesia general pueden presentarse aumentos -- significativos en el coeficiente de salida del humor acuoso. -- Algunos estudios en el gato indican que la anestesia con pentobarbital produce los más altos valores de salida del acuoso y el halothane produce los valores más bajos. El grado de presión intraocular en cuanto a su reducción se asocia con la profundidad de la anestesia. El metoxifluorane da un 11% de reduc

ción en la presión intraocular con la anestesia más ligera y - una reducción del 46% en los estados más profundos (38,43).

La profundidad de la anestesia general es de suma importancia en la cirugía intraocular. Si el paciente está en plano anestésico superficial, los movimientos de la cabeza y los músculos extraoculares pueden producir serias complicaciones incluyendo prolapso del vítreo, desprendimiento de retina y hemorragia de la coroides. Es de vital importancia mantener al paciente en los estados más profundos de la anestesia durante la cirugía intraocular (20,35,43).

Los relajantes musculares como la d-tubocurarina o galamina, bajan la presión intraocular. La succinil colina es un relajante muscular despolarizante que genera un alza temporal en la presión intraocular que dura aproximadamente cinco minutos. Este efecto parece estar asociado con la contracción de los músculos extraoculares. La succinil colina está contraindicada en lesiones perforantes del ojo y no debe usarse después de que un ojo ha sido intervenido quirúrgicamente. Si se usa, deben pasar por lo menos cinco minutos antes de que se intervenga el ojo (12,38,44).

CAPITULO III  
AGENTES ANTIMICROBIANOS

3.1 Agentes Antibacterianos

Los antibióticos son sustancias que inhiben o destruyen a las bacterias. Pueden actuar alterando la síntesis de la pared celular de las bacterias, la síntesis de proteínas o la permeabilidad de la membrana celular de las bacterias (17).

Los antibióticos pueden clasificarse en bactericidas (destruyen las bacterias) y en bacteriostáticos (inhiben el crecimiento y reproducción de las mismas). Algunos antibióticos actúan de ambas formas dependiendo de su concentración. Los agentes bacteriostáticos requieren de los mecanismos de defensa del cuerpo para la destrucción de las bacterias (17,18,51).

Los antimicrobianos son drogas muy usadas en la oftalmología veterinaria; desafortunadamente presentan tanto potencial para hacer mal uso de ellos como beneficios que ofrecen. Con frecuencia, los antimicrobianos son prescritos como consecuencia de la inhabilidad para hacer un diagnóstico específico más que como un tratamiento para enfermedades infecciosas. Antes de que un clínico use alguno de estos agentes, deberá estar seguro de que la condición que se les presenta es una infección y no una inflamación asociada a mecanismos inmunomediados, cuerpos extraños, traumas, irritación mecánica o química, sensibilidad por contacto a una droga previamente usada o enfermedades degenerativas metabólicas como el glaucoma (33,42,44).

El uso indiscriminado de los antibióticos puede alterar la microflora normal externa del ojo desencadenando así la susceptibilidad o la severidad a las infecciones fúngales, así como -- contribuir al desarrollo de cepas de bacterias resistentes (3, 51).

### Selección y administración de antibióticos

Cuando se selecciona un antibiótico deben considerarse varios factores:

- 1.- El organismo patógeno y su sensibilidad
- 2.- Ubicación de éste
- 3.- La farmacodinamia, farmacocinética y toxicidad de los antibióticos disponibles.
- 4.- El espectro de actividad de las drogas disponibles.

La base ideal para la selección de un antibiótico ocular es la identificación del microorganismo responsable y su sensibilidad a los antibióticos. Sin embargo, a menudo el obtener esta información no siempre se justifica dado su costo o la necesidad de instaurar un tratamiento antes de contar con los resultados de laboratorio. Por lo tanto, es necesario el conocimiento de los microorganismos más comunes, su sensibilidad y los antibióticos que puedan ser más efectivos. El tratamiento empírico de las infecciones, aunque resulta práctico, no siempre lleva a resultados satisfactorios. Se recomienda realizar una impronta o raspado conjuntival de material intraocular, tiñéndolo con Gram, Wright o Giemsa. El método de Gram tiñe a las bacterias permitiendo una diferenciación rápida entre los ca--

sos de infección y alergia, facilitando así la selección del antibiótico efectivo. Además, las tinciones pueden mostrar inclusiones virales, de clamidias o micoplasmas dentro de las células epiteliales y permitirán diferenciarlas de las células inflamatorias (18,23,33,44).

En muchos casos, las infecciones extraoculares simples, responden rápidamente al tratamiento, a diferencia de las infecciones severas o aquellas que no responden al tratamiento inicial basado solo en la tinción de Gram, por lo que requerirán de un cultivo y antibiograma (26,44,51).

Para aquellas infecciones oculares en que existe la sospecha de que son bacterianas, la selección de una preparación de antibióticos deberá basarse en la incidencia conocida de determinados patógenos en la zona y en su probable sensibilidad. Debe enfatizarse que la mayoría de las infecciones oculares pueden ser controladas con el tratamiento inicial. El uso de imprints teñidas para averiguar la morfología bacteriana y de citología conjuntival, puede ayudar a confirmar un diagnóstico presuntivo. El uso indiscriminado de pruebas de cultivo y sensibilidad en infecciones simples sin tratamiento anterior, puede ser útil para propósitos científicos pero es difícil de justificar económicamente en todos los casos (36,44).

Para una terapia tópica, son empleados en forma efectiva combinaciones de drogas bactericidas que no se usan con frecuencia en forma sistémica. Esto permite un amplio espectro de activi-

dad que al usar una sola droga y reduce las oportunidades de supervivencia del microorganismo responsable que ya es resistente a algunas drogas seleccionadas. La combinación más útil es neomicina, polimixina B y bacitracina (27,35).

En infecciones severas agudas o crónicas, el cultivo y antibiograma deben llevarse a cabo en forma rutinaria. En este tipo de infecciones la combinación de diferentes vías de aplicación como tópica, inyección subconjuntival y administración sistémica es comunmente usada. En la oftalmología veterinaria, los antibióticos se utilizan como medidas profilácticas. Cuando se administran juiciosamente, estas drogas tienen validez en la prevención de infecciones antes o después de llevar a cabo cirugía intra o extraocular, en enfermedades traumáticas de la córnea y en queratoconjuntivitis seca, en la cual el ojo está predispuesto a infecciones secundarias bacterianas (42,44,52).

### 3.1.1 BACTERICIDAS

#### 3.1.1.1 Principio activo, dosificación y vía de administración

##### Penicilinas

Penicilina es un término genérico para los derivados naturales y sintéticos del ácido 6-aminopenicilánico. La penicilina es una droga bactericida por su acción de inhibición de la síntesis de la pared celular. Es bactericida contra la mayoría de los cocos Gram positivos, excepto Staphylococcus spp que producen penicilinasa (4,6,17).

Dentro de los derivados de la penicilina existe una considera

ble variedad entre solubilidad, estabilidad, espectro de actividad, penetración ocular y resistencia a la penicilinas. Debido a su gran tamaño molecular y baja solubilidad lipídica, las penicilinas no penetran la córnea intacta. Como estas drogas no son muy tóxicas, las concentraciones oculares terapéuticas pueden ser obtenidas con altas dosis sistémicas sin que se presente ningún problema respecto a la toxicidad (18,23,33,44)

#### Penicilina G. Cristalina

La penicilina G ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) es soluble en agua, es ideal para alcanzar altas concentraciones plasmáticas, pero es rápidamente excretada en la orina en 4 a 6 horas. Es adecuada para la aplicación intramuscular, endovenosa y subconjuntival; no penetra la córnea intacta si se aplica tópicamente, debido a su solubilidad en agua. Puede ser usada para lavados subpalpebrales en lesiones ulcerativas de la córnea. La Penicilina G administrada tópicamente es muy útil aunque no se encuentra disponible en forma comercial, puede ser fácilmente preparada para uso tópico como se describe abajo:

De un frasco de lágrima artificial de 15 ml, se extraen 3 ml - los cuales se adicionan a una ampollita de succinato de penicilina G (5,000,000 UI). Después se regresan los 3 ml de Penicilina G reconstituída a la botella de lágrima artificial y la concentración final de penicilina, para uso tópico será de -- 333,333 UI/ml (4).

La Penicilina G es la droga de elección en las infecciones conjuntivales o corneales superficiales, causadas por Staphylo- -

coccus spp sensibles, Pneumococcus spp y Streptococcus spp, pero es ineficaz a las bacterias productoras de penicilinas (18,23,51).

#### Meticilina sódica

Esta es resistente a la penicilinas y es la primera elección contra Staphylococcus spp productor de penicilinas y sensible a la penicilina. Debido a que la droga es inestable en solución, debe ser disuelta justo antes de ser usada. En caso de infecciones corneales, la meticilina puede ser aplicada en lavado subpalpebral o en inyección subconjuntival (4,33,35,44).

#### Oxacilina sódica

La oxacilina es resistente a la penicilinas. Es ácido-estable y puede ser usada por vía oral. Desafortunadamente, ésta es inactivada en gran cantidad por las proteínas plasmáticas y no entra al humor acuoso, aún en el ojo inflamado. Por lo que su uso se restringe a infecciones orbitales y anexos (33,35,44).

#### Ampicilina y Amoxicilina

La ampicilina es una penicilina sintética de amplio espectro que penetra la barrera acuo-sanguínea más rápidamente que las demás penicilinas. Después de inyectar subconjuntivalmente la Ampicilina, ésta alcanza altos niveles en el humor acuoso, pero es inmediatamente eliminada. Puede administrarse en forma sistémica, subconjuntival y tópica (23,35,44).

La Amoxicilina, es una nueva penicilina sintética de amplio espectro que actúa de manera similar a la Ampicilina. Ambas --

son susceptibles a la penicilinasas. La Amoxicilina presenta niveles sanguíneos 2 ó 3 veces más altos que la Ampicilina después de su administración oral, pero ambas drogas penetran al ojo no inflamado más o menos en el mismo grado (33,35,44).

### Carbenicilina

La carbenicilina es una penicilina semi sintética efectiva contra agentes Gram negativos, muestra una gran actividad contra Pseudomona aeruginosa. Las cepas de Proteus y E. coli resistentes a las penicilinasas pueden responder a la carbenicilina. Esta generalmente está restringida a la administración subconjuntival y es bien tolerada en animales. En humanos se reporta que se presenta una marcada quemosis y dolor en la administración subconjuntival (46,47).

### Aminoglicósidos

Todos los aminoglicósidos -neomicina, framisetina, kanamicina, estreptomycin y gentamicina- son similares químicamente y tienen el mismo rango general de actividad bactericida. Son efectivos contra un amplio rango de bacterias especialmente Gram negativas. Estas drogas son nefrotóxicas. Los aminoglicósidos presentan la característica de producir irritación local y una sensación de prurito cuando se aplican a individuos sensibles; en tal caso se deberá seleccionar un antibiótico de otro grupo (4,6,52).

### Neomicina

La neomicina es un compuesto muy estable y actúa contra bacterias Gram positivas y negativas incluyendo al Staphylococcus

aureus, ésta desarrolla menor resistencia bacteriana hacia la neomicina que hacia la estreptomycinina. La neomicina es más efectiva contra Proteus vulgaris que la Polimixina B. Esta droga no es inactivada por los fluidos orgánicos (18,35,51).

Debido a que es nefrotóxica y ototóxica, la neomicina se administra tópicamente o por inyección subconjuntival. Su penetración corneal es baja y la absorción por vía tópica no es suficiente para causar efectos sistémicos. Generalmente se combina con bacitracina y polimixina B. Son muy ocasionales las reacciones alérgicas a la neomicina tópica (33,35,44,51).

#### Framicetina

Tiene propiedades similares a la neomicina pero es más efectiva contra Pseudomona spp y E. coli (44,51).

#### Kanamicina

Fue desarrollada como una alternativa para individuos alérgicos a la gentamicina. Esta tiene un amplio espectro pero no es efectiva contra Pseudomona spp debido a la rapidez con la que los organismos desarrollan resistencia (4,35,37,51).

#### Estreptomycinina

La estreptomycinina es bactericida contra un gran número de bacterias Gram positivas y negativas, aunque se han desarrollado muchas cepas resistentes. Su uso por vía tópica es limitado debido a su baja penetración corneal; sin embargo, la estreptomycinina en concentraciones terapéuticas después de aplicarla por vía intramuscular, puede penetrar en el ojo no inflamado. La -

estreptomycin en solución, retrasa la cicatrización corneal, no se recomienda como medicamento de elección y se justifica solo en el tratamiento de infecciones graves causadas por organismos sensibles a la estreptomycin, los cuales son resistentes a antibióticos menos tóxicos (4,33,44,51).

### Gentamicina

La gentamicina es efectiva contra agentes Gram positivos y negativos, incluyendo E. coli, Klebsiella spp, Pseudomona spp y Staphylococcus aureus resistente a la meticilina. Es relativamente insoluble en lípidos, es sensible en un 25 a 30% a las proteínas y tiene un peso molecular elevado, por lo tanto, presenta resistencia a la barrera corneal y sanguínea. Como con otras drogas, la inflamación estimula la penetración intraocular. La terapia endovenosa por largo tiempo está limitada debido a su nefrotoxicidad y ototoxicidad especialmente en gatos. La gentamicina se utiliza principalmente en infecciones del segmento anterior ocular por Pseudomona spp y Staphylococcus spp. Se puede encontrar en forma comercial en gotas, ungentos e inyectable (4,12,35,37,51).

### Trobramicina

Tiene la característica sobresaliente de ser de 2 a 4 veces más efectiva que una dosis equivalente de gentamicina contra Pseudomona spp (4,35,51).

### Decapéptidos

El uso de estos poderosos agentes bactericidas se restringe a la administración tópica debido a su toxicidad (4,35,51).

### Polimixina B y Colistina

La polimixina B y la colistina son muy importantes debido a su actividad contra Pseudomona spp. Ambas drogas son efectivas -- contra E. coli, pero no contra Proteus spp. No penetran el epitelio corneal intacto de manera notable debido a su baja liposolubilidad, aunque los defectos del epitelio permiten concentraciones terapéuticas en el estroma. Además no penetran la barrera acuo-sanguínea. La polimixina B causa severa quemosis y necrosis después de su administración subconjuntival y retrobulbar, mientras que la colistina no es irritante por estas vías (12,18,23,51).

La colistina alcanza niveles efectivos en el acuoso cuando se administra subconjuntivalmente y como solución tópica al 0.12%. En las infecciones de la córnea de la conjuntiva, en las cuales se encuentre involucrada la Pseudomona spp y no se ha obtenido ningún resultado debido a su resistencia a los antibióticos y a la producción de colagenasa, la polimixina B y la colistina son los antibióticos de elección por vía tópica (4,33,35, 51).

### Polimixina E

La polimixina E es prácticamente idéntica a la Polimixina B -- con el mismo espectro antibacterial, pero es menos irritante -- cuando se aplica subconjuntivalmente y puede usarse en terapia sistémica (35,51).

### Bacitracina

La bacitracina es efectiva principalmente contra agentes Gram

positivos. Posee un rango de actividad similar al de la penicilina, pero presenta menor posibilidad de causar desarrollo de microorganismos resistentes. No es inactivada por exudados inflamatorios, sangre o enzimas bacterianas. Es excelente para uso tópico y no es utilizada frecuentemente en forma sistémica debido a su nefrotoxicidad. La penetración intraocular después de su administración tópica es baja. Se combina con otros antibióticos como neomicina y polimixina B, para infecciones superficiales de párpados, conjuntiva y córnea (33,35,44,51).

### 3.1.2 BACTERIOSTATICOS

#### 3.1.2.1 Principio activo, dosificación y vía de administración

##### Cloranfenicol

El cloranfenicol es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro, efectivo contra un gran número de organismos Gram positivos y negativos, rickettsias, espiroquetas y clamidias. Las pseudomonas son casi siempre resistentes a esta droga. Dada su solubilidad bifásica y bajo peso molecular, el cloranfenicol atraviesa la barrera sanguínea y la barrera corneal. Mediante la administración oral o tópica se alcanzan niveles terapéuticos en el humor acuoso. Una solución al 0.5% logra un nivel en el humor acuoso de 3.6 a 6.7 mg/ml en una a dos horas después de la administración tópica que permanece por varias horas. Ya que la absorción después de la administración oral resulta en altos niveles sanguíneos, esta ruta es la de elección para infecciones en la parte posterior del globo y la órbita (1,3,9,16,26).

Las consecuencias tóxicas de la terapia sistémica y tópica con cloranfenicol observadas en el humano no tienen significado en los animales domésticos. La droga ha tenido un uso clínico prolongado con pocos efectos secundarios excepto anorexia y piroxia ocasional en algunos gatos después de la administración -- sistémica. Dado su amplio espectro de actividad y penetración intraocular, el unguento de cloranfenicol y las gotas son ampliamente usados en la práctica veterinaria. Con frecuencia se adiciona la polimixina B para ayudar al control de la Pseudomonas spp. En procesos patológicos simples, lo mejor es usar -- una mezcla bactericida de amplio espectro de las mencionadas anteriormente, reservando el cloranfenicol cuando se requiera de una excelente penetración intraocular. El cloranfenicol es antagonista de los aminoglicósidos (4,35,44,51).

#### Cefalosporinas (Cefaloridina y Cefalotina)

Estos antibióticos semisintéticos son químicamente similares a la penicilina pero tienen un espectro de efectividad más amplio. El Proteus spp y la Pseudomonas spp presentan resistencia a las cefalosporinas, sin embargo, éstas inhibirán las cepas -- de Staphylococcus aureus que son resistentes a la penicilina y a la meticilina (18,47,52).

Las cefalosporinas son poco absorbidas por el tracto gastrointestinal. Son incompatibles con otros antibióticos y por ello, no se pueden mezclar en una terapia. Después de la administración sistémica, cierta concentración llega al humor acuoso. -- Las cefalosporinas muestran baja penetración corneal, se admi-

nistran sistémicamente o subconjuntivamente (4,33,35,51).

### Tetraciclinas

Al grupo de las tetraciclinas pertenecen la clortetraciclina, dimetilclortetraciclina, oxitetraciclina y la tetraciclina. Estos son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que son muy efectivos contra diversos organismos incluyendo Mycoplasma, Rickettsia y Chlamydia, los Staphylococcus, Pseudomona y Proteus spp son resistentes. No se presenta resistencia cruzada con este grupo, sin embargo, existe una pequeña diferencia en cuanto a la efectividad. La penetración en el ojo normal por cualquier vía es muy baja debido al gran tamaño de la molécula. La penetración a la córnea por administración tópica ocurrirá si el epitelio ha sufrido abrasión. No son irritantes por vía subconjuntival y presentan pocos efectos colaterales. Las tetraciclinas son la droga de elección en tratamientos tópicos de infecciones superficiales por Mycoplasma y Chlamydia en gatos, pero no son la droga de primera elección para infecciones intraoculares (30,33,51).

La administración sistémica de tetraciclinas en perros con --- manchas perioculares (provocadas por epifora constante), provoca una disminución de tales manchas durante la administración de la droga. Esto puede relacionarse de alguna manera con ciertas similitudes químicas entre las tetraciclinas y los pigmentos. También el cloranfenicol reduce estas manchas (4,30,33,35 44).

### Nitrofuranos

Esta clase de compuestos antibacterianos incluye un derivado químico del 5-nitrofuraldehído. Su mecanismo exacto de acción no se conoce aunque se sabe que interfiere con muchas enzimas celulares. Los nitrofuranos son bacteriostáticos o bactericidas dependiendo de la sensibilidad de los organismos y la cantidad de droga en el sitio de infección. Los nitrofuranos son un grupo que tienen un espectro relativamente amplio de actividad aunque ellos son generalmente más efectivos contra organismos Gram negativos. La penetración intraocular es insignificante por cualquier vía, por lo que no son de valor en el tratamiento de infecciones intraoculares, pero son seguros en aplicación tópica, especialmente para conjuntivitis. La nitrofurazona se usa tópicamente en solución al 0.22% y en pomada al 1% (4,12,18).

### Sulfonamidas

Las sulfonamidas son agentes quimioterapéuticos utilizados en la oftalmología veterinaria. Aunque los antibióticos han reemplazado a las sulfonamidas como la primera elección para tratamientos de infecciones mayores, pueden ser agentes terapéuticos valiosos a pesar de sus limitaciones de ser bacteriostáticos más que bactericidas. Las sulfonamidas son compuestos sintéticos cuya estructura es similar a la del ácido paraaminobenzoico (PABA). Algunas bacterias necesitan PABA para crecer y multiplicarse, ya que usan este ácido para sintetizar el ácido fólico de las vitaminas. El mecanismo de acción de las sulfonamidas involucra un antagonismo competitivo en la utilización -

del PABA. Las sulfas son efectivas contra organismos Gram positivos y negativos y, en altas concentraciones, contra hongos, virus y Toxoplasma spp. Estas drogas son inactivadas por exudados purulentos y los anestésicos derivados de la procaína que son ésteres del PABA. También se ha demostrado antagonismo con la gentamicina. De las sulfas, la sulfacetamida sódica penetra mejor la córnea y está disponible en soluciones al 10, 20 y 30% en suspensiones y en ungamentos al 6, 12 y 15%. Estas drogas tienen la tendencia de retardar la cicatrización corneal, debido al tamaño de la partícula de la droga y, en altas concentraciones, pueden originar una hipersensibilidad de la córnea y conjuntiva en gatos. Aún las gotas al 10% son hipertónicas y provocan prurito (18,35,42,44).

Cuando son administradas parenteralmente, las propiedades liposolubles de las sulfonamidas permiten la penetración de la barrera acuo-sanguínea. La sulfapiridina ofrece una gran penetración en el ojo inflamado y en el no inflamado. La sulfamida y la sulfadiazina también alcanzan rápidamente niveles efectivos (46,51).

### 3.2 Agentes Antimicóticos

Las infecciones bacterianas y virales de la córnea son mucho más comunes que las infecciones por hongos. Las infecciones oculares por hongos difícilmente se reconocen en los primeros estadios de la infección. No existen características patognómicas que diferencian una infección por hongos de las infecciones bacterianas más comunes. Puede sospecharse de micosis ocu-

lar cuando la respuesta a una úlcera corneal sea resistente a una terapia enérgica con antibióticos o si ninguna bacteria puede ser aislada de una úlcera severa aguda aparentando ser infecciosa (12,33,35,42).

Las infecciones fungales en el ojo y sus anexos se manifiestan por tres procesos distintos de enfermedad y pueden ser ubicados dentro de tres grupos:

- 1.- Infecciones de los párpados y piel circundante
- 2.- Queratitis micótica posterior a heridas en la córnea por objetos extraños de origen vegetal, generalmente asociada con el uso prolongado de corticosteroides y antibióticos tópicos.
- 3.- La endoftalmitis micótica puede presentarse como una secuela de la cirugía intraocular, puede ser secundaria a heridas penetrantes del globo con o sin cuerpos extraños y, más comúnmente, puede ocurrir como una manifestación específica de infección micótica sistémica difusa (26,33,42,44).

El tratamiento de la queratitis y endoftalmitis micótica es difícil y frustrante. En la mayoría de las ocasiones, el paciente es presentado tardíamente, por lo que, el resultado es una pérdida de visión de por vida. Las micosis oculares están caracterizadas por una extensa destrucción tisular y cicatrización retardada. Estas requieren tratamiento por varias semanas. El uso de los agentes antifungales usualmente disponibles, se encuentra limitado por su baja penetración intraocular y la producción de toxicidad local. Se deben realizar frotis, raspados y -

cultivos de la lesión corneal para establecer el diagnóstico de queratitis micótica. Los frotis de las lesiones pueden ser teñidos con Gram, Giemsa, Gridley y tinciones ácido-rápidas (12,18,44,51).

El agar Saburaud se utiliza para sembrar dermatofitos y la ciclohexamida es añadida frecuentemente como conservador al medio la cual puede inhibir el hongo patógeno del ojo. La ciclohexamida no debe usarse en el agar cuando se siembra material proveniente del ojo. Los hongos que se aíslan más comunmente a partir de queratitis micóticas son: Alternaria, Aspergillus, Blastomyces, Candida, Cephalosporium++, Fusarium y Paecilomyces (6,12,18,51).

### 3.2.1 Principio activo, dosificación y vía de administración

Las drogas antimicóticas son clasificadas de acuerdo a su estructura química. Generalmente todas las drogas disponibles antifungales son fungostáticas. Puede ser necesario aplicar tópicamente de 2 a 4 veces al día durante periodos de más de un mes para así resolver una queratopatía micótica. Las preparaciones tópicas antifungales se caracterizan por una baja penetración corneal e intraocular y toxicidad local (4,33).

#### Nistatina

La nistatina es una droga fungostática, no soluble en agua y presenta una utilidad limitada a pesar de su actividad contra Candida albicans, Criptococcus, Aspergillus y Trichophyton. Debido a su toxicidad sistémica y su inactivación cuando se mez-

cla con el humor acuoso, su uso se restringe a la aplicación tópica. La penetración corneal de la nistatina es baja aún en presencia de queratitis, pero la droga es de valor para el tratamiento de micosis corneal superficial. Esta droga no es satisfactoria para uso parenteral, pero puede ser usada subconjuntivamente a pesar de que causa una moderada irritación (12,18,42).

Debido a que no se encuentran ungentos en forma comercial, su uso oftálmico ha sido limitado. Sin embargo, tanto la suspensión dermatológica como el unguento pueden ser efectivos si contienen 100,000 U de nistatina por gramo, que es bien tolerada por la córnea. Las preparaciones oftálmicas pueden ser preparadas a partir de la mezcla de 50,000 unidades de polvo estéril de nistatina/ml de una solución de cloruro de sodio al 1.2% y clorbutanol al 0.5% aplicando ésta cada hora o cada dos horas. Las inyecciones subconjuntivales de 5,000 unidades disueltas en 0.5 ml de solución salina han sido utilizadas, sin embargo, las dosis mayores de 2,000 unidades, pueden causar necrosis localizada. El uso alternativo, de soluciones de anfotericina B y nistatina (25,000 unidades/ml) han producido resultados favorables en queratitis micótica (4,12,33,35).

#### Anfotericina B

La anfotericina B es un antibiótico polieno, es la droga más valiosa para infecciones oculares micóticas. Esta tiene el más amplio rango de actividad antifungal, incluyendo su eficacia contra Cephalosporium, Fusarium y Sporotrichum, pero no es

efectiva contra Actinomyces y Nocardia. In vitro ha demostrado que es regularmente efectiva contra infecciones corneales por Candida y Aspergillus. Debido a que la anfotericina B es principalmente fungostática más que fungicida, esta droga es muy - confiable hasta el momento en que las defensas inmunes del huesped eliminan la infección fungal. El mecanismo de acción que es igual al de la nistatina, involucra la unión de los polienos antibióticos a la membrana celular para permitir el paso de sodio, potasio, azúcares y otras pequeñas moléculas que originan cambios en los balances de los fluidos y obstrucción de la respiración endógena (Ciclo de Krebs) (9,12,18,33,51).

Esta droga sensible es relativamente insoluble en solventes acuosos e inestable en oxígeno, luz, agua, calor y pH extremo - ácido o básico (33).

Cuando se usa tópicamente, la anfotericina B penetra muy poco la barrera transcorneal, pero es bien tolerada. En el tratamiento de queratitis micótica, ésta debe ser administrada tanto en forma tópica como subconjuntival (125 mg). Una incisión quirúrgica del área con queratitis micótica, ocasionalmente es exitosa y puede ayudar a incrementar la penetración tópica (12, 18,35).

Una solución al 0.15% de anfotericina B puede ser preparada -- con agua estéril para su administración tópica. La droga reconstituida mantiene su actividad durante 7 días si se guarda en refrigeración y en envase ámbar. Se instila una gota cada 30 - minutos, los primeros tres días del tratamiento y la frecuen--

cia de administración puede reducirse a la mitad cuando la mejoría es evidente, sin embargo, es necesario por lo menos durante un mes la instilación 4 veces al día. La eficacia tópica y seguridad de las pomadas dermatológicas y lociones no ha sido establecida (33,35,42,44).

La Anfotericina B es relativamente insoluble en agua, tiene baja absorción en el tracto gastrointestinal y debe ser administrada por vía sistémica en forma intravenosa. Se ha demostrado su acumulación en ciertos órganos después de su aplicación endovenosa. La penetración intraocular de esta droga por vía parenteral es escasa, aunque es más alta que con la inyección subconjuntival. El espectro de la actividad fungostática de la anfotericina B parenteral incluye una variedad de levaduras y hongos, incluyendo Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatidis, Criptococcus neoformans, Coccidioidis immitis. La droga puede ser tóxica para el paciente en virtud de su unión a las membranas que contienen esterol como son las células renales y a los eritrocitos si se administra sistémicamente. También puede presentarse hipocalcemia. La nefrotoxicidad está relacionada con la dosis y solo es parcialmente reversible. El tratamiento debe incluir una evaluación seriada de la función renal y volumen celular. En el sitio de la inyección se puede presentar flebitis. El régimen de tratamiento preferido es la infusión intravenosa rápida de 0.5 a 1.0 mg/kg en 10 ml de dextrosa al 5% tres veces a la semana. La terapia debe continuarse por 4 semanas aunada a revisiones clínicas periódicas. La duración promedio del tratamiento es de 2 a 4 meses (18,33,35,44,51).

### Pimaracina

La pimaracina es un antibiótico polieno, semisintético de la misma clase general que la nistatina y la anfotericina B y, es la menos tóxica en este grupo. Es efectiva contra Candida, Fusarium, Aspergillus y otros hongos. Esta es generalmente la droga de elección para el tratamiento tópico de enfermedades corneales micóticas superficiales. La droga es muy poco soluble en agua, pero es muy estable en suspensión. Como los otros polienos, penetra poco la córnea y no es efectiva contra infecciones profundas de la córnea. La actividad fungal de la pimaracina es el resultado de su habilidad para causar lisis de las membranas celulares del hongo susceptible. La suspensión al 5% de esta droga aplicada cada hora, ha sido efectiva contra úlceras corneales por Fusarium. Es bien tolerada y no causa dolor o efectos corneales secundarios (4,18,33,35).

### Natamicina

La natamicina es un antibiótico polieno tetraeno, está disponible en una suspensión relativamente estable al 5% que no es tóxica para la córnea y conjuntiva. Tiene un rango de efectividad similar al de la anfotericina B y es más efectiva contra Fusarium. Su consistencia pastosa resiste la dilución por las lágrimas (33,44,51).

### Imidazoles

El clorotrimazol, miconazol y el tiabendazol son imidazoles que están actualmente bajo investigación y pueden probar ser de valor tanto para uso tópico como parenteral. El clorotrimazol

es la droga de elección contra infecciones por Aspergillus y Candida. Ha demostrado ser efectivo cuando se administra oralmente. Las soluciones al 1% de clortrimazol han sido eficaces en la administración tópica, pero su uso debe continuarse durante dos a tres meses. El miconazol y el econazol son derivados químicos con una mejor actividad antifungal, pero tienen menor solubilidad y son más irritantes en la aplicación tópica. El tiabendazol tiene tanta actividad antimicrobial como antifungal. Una suspensión al 4% en aplicación tópica es bien tolerada por el ojo. El tiabendazol es utilizado principalmente -- contra algunas especies de Fusarium (4,33,35).

#### 5-Fluorocitosina

La 5-fluorocitosina es una pirimidina fluorinada con actividad antifungal relacionada a la desaminación por los hongos susceptibles al fluorouracil y la subsecuente inhibición de la síntesis de timidina por el organismo. Esta droga no se convierte a fluorouracil en los animales. Es efectiva contra Candida, Cryptococcus y ciertas cepas de Aspergillus, Penicillium y Claydeporium. No es efectiva contra Cephalosporium, Fusarium y otros organismos filamentosos. Es la droga de elección en infecciones corneales causadas por Candida spp y ésta puede ser aplicada tópicamente en una solución al 1% del producto oral (4,33,35,51).

Una terapia combinada con 5-fluorouracil y anfotericina B, en dosis reducidas puede ser el tratamiento más seguro y efectivo en las micosis sistémicas ya que se pueden desarrollar cepas -

resistentes durante la terapia con anfotericina B. El 5-fluorouracil es ligeramente soluble y tras la administración oral se obtienen niveles efectivos en el humor acuoso y fluido cerebroespinal. Está disponible en cápsulas de 250 y 500 mg; la dosis es de 50 a 200 mg/kg dividida en cuatro dosis (4,33,35,44).

### Clotrimazol

El clotrimazol es la droga de elección en infecciones intraoculares por Aspergillus. Ha demostrado ser efectiva cuando se administra oralmente en una dosis de 60 a 100 mg/kg al día.

### Griseofulvina

Los dermatofitos pueden ser un factor etiológico en la blefaritis. Esta oculomiosis anexa, generalmente responde bien a la terapia con griseofulvina, no siendo igual en la queratitis o la endoftalmitis micótica. La griseofulvina es un agente antifungal parenteral que afecta la síntesis del ácido nucleico -- del Epidermophyton, Microsporum y Trichophyton, y es la droga de elección para estos últimos hongos. La dosis de la forma microcristalina es de 50-150 mg/kg diariamente por varias semanas. Esta droga también es efectiva in vitro contra Aspergillus. Aunque el tratamiento tópico puede proveer de una útil terapia adjunta, estas drogas pueden ser tóxicas al epitelio corneal - (33).

### 3.3 Drogas Antivirales

Los virus son agentes intracelulares obligados que utilizan -- los procesos metabólicos de las células del huésped, por lo -- que su localización y su íntima relación con el mismo, hacen -

difícil una terapia efectiva (33,42,44).

El uso de drogas antivirales en la terapia ocular está actualmente restringido al tratamiento de la queratitis por Herpes felis en gatos y a la queratitis de origen supuestamente herpético en perros. A pesar de que muchas enfermedades virales de los animales domésticos tienen manifestaciones oculares secundarias debido a la invasión del ojo por el virus, no existen agentes terapéuticos específicos disponibles para las siguientes enfermedades: Distemper Canino, Hepatitis Infecciosa Canina, Peritonitis Infecciosa Felina y Leucemia-Linfosarcoma Felina (27,33,42,44).

### 3.3.1 Principio activo, dosificación y vía de administración

#### Idoxuridina

La inhibición selectiva del metabolismo viral se utilizó primeramente en el tratamiento de la queratitis por herpes simple en el hombre con idoxuridina (IDU). Esta droga se ha quedado como el agente de elección en el tratamiento de infecciones oculares externas por herpes. La IDU es similar en estructura y sustituye a la timidina el DNA viral. Esta sustitución da como resultado la inhibición de la replicación viral (18,51).

La IDU está disponible en solución al 0.1% y en pomada al 0.5% para aplicación tópica. La droga es bien tolerada e inhibe hasta cierto punto la cicatrización del estroma corneal, pero no es esencialmente tóxica para el epitelio corneal. Sin embargo, algunos animales han desarrollado conjuntivitis inducida por -

esta droga. Las limitaciones de la IDU incluyen:

- 1) Muy baja penetración intraocular
- 2) Para un máximo efecto, la aplicación en pomada debe ser de 5 á 6 veces al día y en solución cada 2 horas durante las 24 horas
- 3) Efectividad mínima en el tratamiento de úlceras corneales/virales
- 4) Posible desarrollo rápido de resistencia por el virus a la droga
- 5) Eficacia cuestionable contra otros virus que no sean Herpes. En el tratamiento de Herpes corneal en gatos, el unguento debe ser instilado 5 veces al día por 20 á 30 días (12,27, 30,33,35,44).

#### Trifluorotimidina

Es una droga experimental. Como la IDU es un análogo de la timidina así como un inhibidor reversible muy potente del timilidato sintetasa. Debido a ésto, la síntesis viral del DNA también se inhibe. La solución al 0.1% supera a la IDU en términos de potencia y solubilidad (33,35).

#### Citosina y Adenina arabinosidas

La citosina y la adenina arabinosidas son análogos pirimídicos y púricos respectivamente, que inhiben el DNA y pueden ser más efectivos que la IDU debido a su mayor solubilidad y baja tendencia a que se desarrollen cepas de virus resistentes. La toxicidad de la citosina arabinosida limita su uso; la adenina arabinosida es de gran toxicidad para el epitelio en regenera-

ción más que la IDU y la trifluorotimidina. Un unguento al 3% se usa clínicamente y es menos irritante que la IDU. El uso de la IDU y la adenosina arabinosida se puede intentar en tratamientos de úlceras corneales asociados con Distemper Canino y otras queratitis en que se sospecha que su origen es viral (4, 12,33,35).

#### CAPITULO IV

#### DIURETICOS INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA

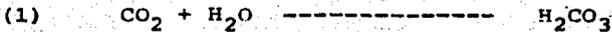
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se utilizan en el -- tratamiento de la mayoría de los tipos de glaucoma. Estas drogas reducen la formación del humor acuoso. A menudo, estos diuréticos son combinados con otras drogas antiglaucoma que promueven la salida del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular se produce inhibiendo la producción del humor acuoso por el epitelio del cuerpo ciliar. La reducción de la presión intraocular se logra por la actividad de estas drogas sobre la enzima anhidrasa carbónica (12,20,44).

#### 4.1 Mecanismo bioquímico de acción

Para entender el papel de los diuréticos inhibidores de la -- anhidrasa carbónica, es útil un breve repaso de la enzima. La anhidrasa carbónica cataliza la hidratación del bióxido de carbono, una reacción reversible. La anhidrasa carbónica se encuentra en puntos secretores como son el cuerpo ciliar, la mucosa gástrica, el páncreas, los túbulos renales y las células rojas de la sangre. Esta enzima acelera la reacción anteriormente mencionada en un factor de 1,000 veces o más en las concentraciones que se encuentran normalmente en los tejidos (10, 12,17,40).

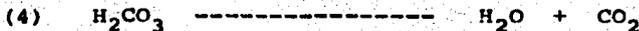
Algunos estudios han indicado que la base de la formación del humor acuoso incluye una interacción oxidativa entre el epitelio y el estroma del cuerpo ciliar. En el epitelio las sustancias son oxidadas por el  $O_2$ , el cual es reducido a iones hi---

droxilo. El proceso de reducción en el estroma depende de la deshidrogenación de metabolitos produciendo iones hidrógeno. En la formación del humor acuoso que se cree que interviene -- una barrera que separa los productos iónicos, los cationes se trasladan hacia el lado oxidante con un producto secretor primario de hidróxido de sodio. El sistema es amortiguado por las siguientes reacciones:



La primera reacción (1), catalizada por la anhidrasa carbónica procede hacia la derecha con un alta tasa en la presencia de la anhidrasa carbónica. Si esta enzima es inhibida, los mecanismos de amortiguación se reducen, dando como resultado un aumento del pH celular. Se tiene la teoría de que si el pH se incrementa lo suficiente, las enzimas intraepiteliales relacionadas con los procesos de secreción deben funcionar en un ambiente mucho menos apropiado, lo cual produce una disminución en la formación del humor acuoso (5,10,20,29,40).

Existen otros mecanismos que están involucrados en la reducción de la producción del acuoso. Si los mecanismos redox generan iones hidroxilo en el epitelio, deben producirse iones hidrógeno en el estroma, las dos reacciones consideradas son:



La reacción (4) es catalizada por la anhidrasa carbónica. La inhibición a este nivel causará un descenso en el pH del estroma que formará de nuevo un ambiente inadecuado para la producción óptima del humor acuoso (5,10,20,29,40).

Ambos métodos de acción son considerados el papel indirecto de la anhidrasa carbónica. El papel directo de la anhidrasa carbónica se postula como otro mecanismo de acción en el proceso secretor e involucra al bicarbonato como un transportador adecuado y los iones hidrógeno residuales en la célula reabsorbidos por una bomba de sodio del plasma. La anhidrasa carbónica puede funcionar tanto directamente, proveyendo los iones hidrógeno, o indirectamente, amortiguando los iones hidroxilo residuales en la célula. Ambos procesos pueden explicar el aumento de bicarbonato alto y la baja de iones hidrógeno, así como el exceso de sodio en el humor acuoso de algunas especies (10,12,20,40).

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica más efectivos hasta la fecha son las sulfonamidas,  $\text{RSO}_2\text{NH}_2$ . Cuando se descubrieron, este grupo pionero de los agentes antimicrobianos se temió que causara síntomas tóxicos como acidosis respiratoria por la falla en eliminar  $\text{CO}_2$  de los pulmones, pero se encontró que las dosis de sulfonamidas necesarias para la terapia antimicrobiana era mucho más baja que la necesaria para producir una inhibición significativa de la anhidrasa carbónica. La estructura del sustrato de la enzima ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) y la porción de sulfonamida del inhibidor se parecen mucho (26,35,42).

Al parecer, el inhibidor ocupa el sitio activo de la superficie de la enzima haciéndola inaccesible para el sustrato. Dos de los inhibidores que más se han estudiado y clínicamente son útiles son la acetazolamida y la diclorfenamida. Existe la misma configuración activa en la mayoría de los diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica y la diclorfenamida tiene una configuración doblemente activa; esta estructura gemela puede incrementar la potencia inhibitoria de la anhidrasa carbónica reduciendo su dosis terapéutica a una quinta parte de la acetazolamida (10,12,44).

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica no afectan la facilidad de salida del humor acuoso. La acetazolamida produce un ligero descenso en la presión intraocular hasta que por lo menos un 98% de la actividad de la anhidrasa carbónica es inhibida. Se han realizado estudios tonográficos en el hombre y en el conejo que revelan que la acetazolamida reduce el fluido acuoso en un 50 a 60%. Las elevaciones posteriores de la dosis (x10), no causan disminución en la secreción del humor acuoso (5,10,12,13,52).

#### 4.2 Principio activo

##### Acetazolamida

La acetazolamida es el único inhibidor de la anhidrasa carbónica disponible que se puede administrar por vía endovenosa u oral. Se puede utilizar en casos de emergencia cuando la presión intraocular se encuentra extremadamente alta. Si se administra endovenosamente en forma rápida y en altas dosis (50-100 mg/kg), puede reducir la producción del humor acuoso en un 75%.

La acetazolamida reduce la presión intraocular en los gatos un minuto después de su aplicación (3,4,12,13).

La acetazolamida es absorbida rápidamente cuando se administra oralmente. Los niveles máximos en el plasma se detectan en dos horas y persisten por 4 a 6 horas. Las dosis orales únicas en los perros disminuyen significativamente la presión intraocular en una hora y continúan bajando notablemente la presión durante por lo menos ocho horas. La reducción máxima de la presión puede ocurrir en este rango de horas. A pesar de que una mayor reducción puede ser obtenida con dosis más altas, los efectos secundarios de la droga lo contraindican. La dosis oral de la acetazolamida es de 10 a 25 mg/kg dos o tres veces al día. La dosis puede ser alterada dependiendo de la tolerancia de cada individuo y la respuesta a la droga. La frecuencia adecuada en la administración de la acetazolamida es dos veces al día, pues su efecto hipotensor en el perro dura más o menos este tiempo. Sin embargo, el tratamiento tres veces al día puede maximizar la droga total diaria mientras minimiza los efectos secundarios (5,6,7,10,12,13,16).

La acetazolamida se usa principalmente durante la terapia corta, ya que se desarrollan rápidamente efectos tóxicos. El vómito y la diarrea se presentan debido a la inhibición de la anhidrasa carbónica de los riñones causando desbalance electrofítico (12,20,35).

#### Diclorfenamida

Debido a su configuración molecular, la diclorfenamida inhibe

la formación del humor acuoso de forma similar a la acetazolamida utilizando una quinta parte de la dosis. Así como la acetazolamida, la diclorfenamida reduce marcadamente la presión intraocular una hora después de su aplicación y el efecto se prolonga hasta por ocho horas. Su vía de administración es únicamente oral y la dosis en el perro es de 2-5 mg/kg dos o tres veces al día. Es una droga de elección para el tratamiento prolongado de glaucoma. Aunque su uso por más de tres o cuatro semanas puede producir hipocalcemia (4,10,13,20,35,42,45).

#### Etoxalamida

Es otro potente inhibidor de la anhidrasa carbónica que actúa como la acetazolamida, pero es dos veces más potente que ésta. La etoxalamida ha tenido mayor presentación de los efectos colaterales en la terapia prolongada que con la diclorfenamida. Sin embargo, la tolerancia de algunos individuos hacia esta droga puede ser mayor que hacia la acetazolamida y viceversa (12,13,20,35,42,44).

Las dosis orales únicas de etoxalamida en el perro que presenta glaucoma es de 2.5, 5 y 7.5 mg/kg, las cuales disminuyen la presión intraocular en un 14, 17 y 20%. La dosis que se maneja es de 2 a 5 mg/kg dos o tres veces al día (12,13,20,35,42,44).

#### Metazolamida

Debido a que este inhibidor de la anhidrasa carbónica penetra en el humor acuoso y fluido cerebroespinal tres a cinco veces más que la acetazolamida, es más efectivo para bajar la presión con dosis bajas. Se absorbe más lentamente en el tracto -

gastrointestinal que los otros inhibidores. El efecto pico requiere de 6 a 8 horas sin embargo, la duración es de 10 a 16 horas. No es el inhibidor de secreción de elección para la terapia inicial del galucoma agudo ya que requiere de varias horas para alcanzar su máximo nivel de efecto. En el perro, una dosis oral de 5 a 8 mg/kg dividida en dos o tres tomas al día, reduce la presión intraocular en un 29% después de 6 horas de haber sido administrada (3,12,13,20,44).

#### 4.3 Efectos Tóxicos

Los efectos tóxicos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica son muchos y muy variables. En el hombre incluyen: parestesis, pérdida del apetito, cólico uretral, malestar general, fatiga, severa depresión mental y confusión. Aunque muchos de estos signos son difíciles de reconocer en los animales, los efectos secundarios indeseables en el perro y gato tanto en corto como a mediano plazo, pueden necesitar de la reducción de la dosis o la eliminación completa del inhibidor de la anhidrasa carbónica. La diclorfenamida puede ser la que menos produzca efectos secundarios en el perro, seguida de la etoxalamida y la acetazolamida. Poco se sabe acerca de los efectos de la terapia de la metazolamida en el perro (7,16,20,42).

Con todos los diuréticos se presenta poliuria y polidipsia, también vómito y diarrea son efectos secundarios comunes. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica tienden a aumentar el volumen de la orina y su alcalinidad. El aumento en la excreción de sodio, potasio y bicarbonato, produce que se presente una -

acidosis metabólica. La diclorfenamida, a diferencia de otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, aumenta la excreción de cloruro lo cual reduce la frecuencia de la presentación de aci-  
dosis metabólica y puede influir en la mayor tolerancia hacia la diclorfenamida en los perros y gatos (3,10,12,52).

La actividad de la anhidrasa carbónica en los eritrocitos circulantes es muy alta y se asocia a un estado dinámico del  $\text{CO}_2$  en la sangre y su transporte por el cuerpo. Con la administración de los inhidores de la anhidrasa carbónica, este equili-  
brio se altera temporalmente dando como resultado la disminu-  
ción de la eliminación del  $\text{CO}_2$ . Esta alteración puede provocar en los animales una respiración acelerada, pero parece ser ---  
transitoria debido a mecanismos compensatorios (5,10,20).

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica no son sustancias al-  
tamente tóxicas, el perro puede sobrevivir a dosis endovenosas tan altas como 2,000 mg/kg, aunque dosis diarias consecutivas de 1,000 mg/kg producen la muerte a los tres días debido a la depleción de potasio. La depleción de potasio en el hombre pa-  
rece ser una realidad solo en las primeras semanas de terapia, después de las cuales, los niveles totales de potasio del orga-  
nismo son restituidos naturalmente. Por lo tanto, el tratamien-  
to de potasio en pacientes a base de inhibidores de anhidrasa carbónica puede ser innecesario y, también puede ser contrapro-  
ducente debido a los efectos secundarios de tal suplementación (4,12,35).

#### 4.4 Usos Clínicos

Los agentes diuréticos oculares hipotensores son usados en todos los tipos de glaucoma, frecuentemente en combinación con agentes mióticos u ocasionalmente con agentes osmóticos ya que actúan sinérgicamente. En ataques de glaucoma agudo los diuréticos bajan la presión permitiendo una mejor penetración intraocular de los mióticos y una mejor respuesta de los músculos del esfínter del iris. Mientras que los agentes diuréticos reducen la formación del acuoso, los agentes mióticos aumentan el flujo de salida. La acetazolamida, pilocarpina y epinefrina tienen efectos aditivos en el hombre y reducen la presión intraocular hasta en un 65%. Si la combinación miótico-diurética falla, está indicada la utilización de agentes osmóticos (5,10,12,13,35,42,44).

Debido a que los perros son presentados cuando el glaucoma está en la etapa final, se observan ángulos estrechos o cerrados a la filtración al examinar al paciente. El uso de diuréticos por corto tiempo puede ser efectivo en controlar la presión intraocular, sin embargo, los ojos glaucomatosos con ángulos estrechos a cerrados, deben ser operados. Debido a que el rango de éxito en la cirugía es bajo, puede ser necesario el uso de diuréticos a largo plazo para preservar la visión y normalizar la presión intraocular tanto como sea posible (5,12,20,44).

El manejo médico de glaucomas secundarios también requieren del uso de diuréticos hipotensores oculares. El tratamiento médico conservador del glaucoma canino secundario a iridocicli-

tis puede ser ocasionalmente satisfactorio (10,12,35).

La acetazolamida reduce la incidencia de hipema de un 5 á 12% después de la extracción de cataratas en el hombre. La droga ha sido usada con éxito en el tratamiento de corioretinitis - exudativa, retinopatía serosa, papiledema y edema postoperatorio de la retina (20,48).

Los diuréticos oculares hipotensores son usados también como - terapia preoperatoria para la cirugía de cataratas en los animales. Aunque la presión intraocular se reduce, el humor ví--treo no se altera (35,48).

Tanto en los perros como en el hombre, el uso prolongado de --diuréticos debe ser monitoreado muy de cerca. Las dosis se pue--den aumentar debido a el efecto ocular reducido o pueden ser - disminuidas por los efectos colaterales. Ocasionalmente la ace--tazolamida administrada a los niveles recomendados en el hombre o animales, no reduce la presión intraocular al principio o des--pués de algunas semanas de terapia (4,13,52).

El flujo del acuoso es suprimido de un 40 á 60% cuando la anhíd--rasi carbónica está casi totalmente inhibida por agentes diuré--ticos. Si la anomalía de salida progresa mientras que el pa--ciente está en terapia con diuréticos, la salida del flujo del acuoso restante puede empeorar, esto causa elevación de la pre--sión intraocular (una disminución aparente en la eficacia de --los diuréticos). Para reducir la presión intraocular bajo estas circunstancias, es necesaria la administración intravenosa u --oral de agentes osmóticos (3,12,35).

## CAPITULO V

### CORTICOSTEROIDES

Cuando existe una inflamación, la función visual se puede perder sin el uso de corticosteroides exógenos que moderen esta reacción y minimicen la cicatrización. Antes del descubrimiento y síntesis de los corticosteroides, los oftalmólogos humanos a menudo utilizaban inyecciones de proteínas extrañas para estimular la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Con el descubrimiento de la cortisona y de la ACTH, además de sus efectos sobre la inflamación, se encontró que una respuesta igualmente efectiva podía ser provocada usando corticosteroides sintéticos o ACTH exógena sin los problemas de las inyecciones de las proteínas extrañas (33).

Mientras que los corticosteroides puedan mejorar la terapia de las enfermedades oculares, deberán ser usados juiciosamente. El uso indiscriminado puede afectar adversamente a los ojos y una dosificación excesiva puede causar efectos colaterales indeseables tanto tópicos como sistémicos. El criterio en el tratamiento con corticosteroides es la dosis mínima requerida para lograr los resultados clínicos deseados (4,6,12).

#### 5.1 Mecanismo de acción

Los esteroides representan un gran grupo de compuestos orgánicos liposolubles. El término corticosteroides indica un esteroide secretado por la corteza adrenal. La corteza adrenal está formada por tres zonas diferentes; la más externa o zona -

glomerular (25%) produce mineralocorticoides; la media o zona fascicular (60%) produce glucocorticoides y la más interna o zona reticular (15%) que produce andrógenos, estrógenos y posiblemente progesterona. La corteza adrenal sintetiza, a partir del colesterol, los corticosteroides. Los corticosteroides por tradición han sido divididos por sus acciones en dos grupos: - mineralocorticoides, que ejercen su efecto principal en el equilibrio y metabolismo de los electrolitos y los glucocorticoides que tienen un efecto antiinflamatorio indirecto y gluconeogénico (12,17).

Sin embargo, esta división arbitraria ha sido hecha por conveniencia, ya que algunos corticosteroides tienen tanto efectos mineralocorticoide, gluconeogénico y/o antiinflamatorio. En la mayoría de los casos clínicos se busca en particular, la actividad antiinflamatoria sin los efectos mineralocorticoides. -- Las modificaciones farmacológicas que se llevan a cabo en la estructura química original de la molécula de esteroides, han dado como resultado la creación de un número importante de --- compuestos con acciones diferentes. En general, se ha logrado maximizar el efecto glucocorticoide y minimizar el efecto mineralocorticoide (4,12,17,33).

Un ejemplo clásico de modificación química en la estructura -- original del cortisol, es la adición de una doble unión entre el C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>. Esta modificación aumenta la actividad glucocorticoide y disminuye la actividad mineralocorticoide. Por lo tanto, las características estructurales de un corticosteroide, -

se relacionan con su potencia antiinflamatoria y posibles --- efectos secundarios (1,16,17).

Los glucocorticoides son empleados terapéuticamente para obtener efectos antiinflamatorios e inmunosupresivos. Esta acción parece depender del efecto local directo del esteroide. Los -- corticosteroides inhiben la respuesta inflamatoria independientemente del agente causante, ya sea químico, mecánico o inmunológico. Los corticosteroides actúan sobre el proceso de inflamación para suprimir o prevenir la dilatación capilar, inhibir la formación de fibrina y la migración adecuada de fagocitos, la proliferación capilar y la cicatrización en los estados finales (9,33,35).

Las grandes dosis de corticosteroides pueden suprimir la formación de anticuerpos debido a que estas drogas suprimen los linfocitos y reducen la síntesis de proteína, que son necesarios para producir anticuerpos a partir de los linfocitos sensibilizados. La reacción antígeno-anticuerpo parece no ser inhibida. La liberación de la histamina de las células cebadas sensibilizadas es inhibida. Los glucocorticoides cruzan la membrana celular en forma libre y entran al citoplasma en donde se unen a los receptores citoplasmáticos con gran afinidad por ellos. - Estos complejos de receptores proteínicos y corticosteroides - entran al núcleo en donde se unen a sitios específicos de la - cromatina (17,33,46).

Esta interacción del complejo esteroides receptores proteínicos con el núcleo, se sugiere que juegan un papel muy importante -

(directo o indirecto), en la cantidad y actividad del RNA mensajero que asimismo codifica a enzimas o a otras proteínas. El RNA y la síntesis de proteínas son necesarios para los linfocitos sensibilizados para convertirse en citotóxicos; los esteroides alteran al RNA mensajero y su síntesis en el núcleo y pueden suprimir la inmunidad celular in vivo (17,33,46).

Los lisosomas intracelulares contienen enzimas proteolíticas, las cuales al ser liberadas, participan directamente en el proceso inflamatorio aumentando la permeabilidad capilar y causando destrucción tisular. Los corticosteroides tienen un efecto estabilizador sobre la membrana lisosomal, previniendo la liberación de enzimas proteolíticas y reduciendo la inflamación. - El mecanismo por el cual los esteroides protegen las membranas lisosomales de la ruptura, no está establecido claramente. Una hipótesis reciente menciona que los esteroides causan compactación o estabilización de las membranas mediante la restricción del movimiento de las cadenas fosfolípido-acil, haciéndolas -- más estables. Los corticosteroides también interfieren con la fagocitosis, durante el proceso inflamatorio. Se ha demostrado que los corticosteroides pueden prevenir la transformación de linfocitos in vitro, y esto puede ser correlacionado con la potencia antiinflamatoria (12,17,33,46).

### 5.2 Principio activo, dosificación y vía de administración

La prednisolona, prednisona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, metilprednisolona, fluorometalona, hidrocortisona y cortisona, son todas comúnmente usadas en la terapia oftálmica (3,52).

Los factores que afectan la penetración y efecto de un corticosteroide incluyen:

- 1.- La sal usada. Para penetrar todas las capas de la córnea - un corticosteroide aplicado tópicamente debe tener una polaridad bifásica. Esto es, debe ser tanto lipo como hidrosoluble. Los derivados del fosfato y succinato son hidrosolubles, mientras que el alcohol y el acetato son bifásicos. El derivado usado en la preparación del corticosteroide es de gran importancia para estimular la penetración corneal modificando la solubilidad, velocidad, duración de la acción y consecuentemente, los efectos específicos (12, 33,44).
- 2.- Frecuencia de aplicación. Las aplicaciones más frecuentes dan como resultado niveles intraoculares más altos. La penetración intraocular de los esteroides está relacionada directamente con la habilidad de una droga específica para pasar a través de la córnea en una forma activa y la integridad del epitelio corneal. En general, los esteroides penetran la barrera transcorneal mejor de lo que lo hacen otras clases de medicamentos oftálmicos. La dexametasona, betametasona, metilprednisolona precen penetrar en el ojo normal bastante bien (33,42,44).
- 3.- Concentración de la droga. Las bajas concentraciones de un esteroide de alta potencia puede tener menor efecto antiinflamatorio que una concentración de un esteroide menos potente, por ejemplo: la prednisolona tópica al 1% tiene un

efecto antiinflamatorio similar al de la dexametasona al -- 0.1%, a pesar de que la dexametasona tiene una potencia relativa antiinflamatoria seis veces mayor que la prednisolona (9,16,35).

4.- La proximidad al lugar de la inflamación. La vía de administración debe ser seleccionada según el sitio de la inflamación. Las condiciones de la córnea y de la conjuntiva generalmente se tratan tópicamente, aunque en enfermedades severas pueden usarse inyecciones subconjuntivales. Esta última ruta se usa para desórdenes en el iris y tracto -- uveal anterior; a menudo se combina con tratamiento tópico si hay alguna enfermedad externa presente o con dosificación sistémica si se sospecha que la uvea posterior está -- involucrada (3,9,16).

Los corticosteroides pueden ser aplicados tópicamente, subconjuntivalmente, retrobulbarmente, sistémicamente o intracameralmente. La ruta seleccionada se determina por el esteroide, toxicidad, facilidad y frecuencia de administración (12,33,44).

#### Administración tópica

Los esteroides tópicos están disponibles en solución, suspensión y ungamentos. El costo puede determinar la selección del esteroide tópico ya que los diferentes esteroides parecen tener poca diferencia clínica. Para la mayoría de los desórdenes superficiales, la prednisolona al 0.5% o la dexametasona al -- 0.1% son adecuadas. Si el efecto clínico es menor al deseado, es mejor aumentar la frecuencia de la dosis en lugar de cam---

biar la concentración de la droga. La evidencia experimental indica que la dexametasona y la prednisolona permanecen en el ojo en niveles terapéuticos durante 3 a 4 horas después de su aplicación tópica. La frecuencia de administración varía con la severidad de la inflamación y el vehículo utilizado. Para reducir la recaída en casos de inflamación crónica, las concentraciones y las instilaciones deberán ser reducidas al mínimo (12,33,35,42).

A diferencia de la situación en la oftalmología humana, no existe evidencia de que la terapia tópica de corticosteroides prolongada en perros, predisponga al ojo a infecciones bacterianas o fungales, glaucoma o cataratas (33,44).

#### Administración subconjuntival

Como la esclerótica es altamente permeable, la ruta subconjuntival suministra rápidamente altos niveles de esteroides intraoculares, reduciendo así la frecuencia de administración aumentando de esta forma la duración del efecto. La mayoría de los esteroides inyectables son adecuados para su uso subconjuntival. En 30 minutos, las inyecciones subconjuntivales de corticosteroides generan niveles detectables en el humor acuoso que persisten por lo menos 3 horas. Generalmente, estas inyecciones proporcionan niveles más altos en el humor acuoso y el vítreo comparados con la administración tópica (4,12,44).

Los corticosteroides inyectables se encuentran disponibles en diversas formas como la metilprednisolona, acetato de triamci-

nolona, fosfato disódico de dexametasona, con períodos de actividad que varían de 7 á 10 días (triamcinolona y dexametasona) hasta 2 á 4 semanas (metilprednisolona). Nuevamente, la severidad de la enfermedad determina la dosificación (de unos pocos hasta 100 mg). Los corticosteroides de depósito tienen la desventaja de que no pueden ser retirados si el proceso de la enfermedad se modifica (4,12,33,44).

#### Administración sistémica

Las inflamaciones experimentales y espontáneas del segmento anterior en animales y en el hombre, parecen responder igualmente ya sea con esteroides locales o sistémicos. Las inflamaciones ocasionales del segmento anterior no responden a los esteroides locales, pero sí a la combinación de terapia local y sistémica. La administración sistémica de esteroides parece adecuada para el tratamiento de enfermedades del segmento posterior. Cuando la vista esta amenazada por enfermedades del segmento anterior, los esteroides sistémicos son muy útiles. En el tratamiento de enfermedades del segmento posterior, la actividad de la ACTH y los corticosteroides parece ser igual; sin embargo, la ACTH deberá ser administrada en forma parenteral, mientras que los esteroides pueden ser administrados por un gran número de vías. La penetración de la barrera acu-sanguínea por los esteroides aplicados por vía sistémica depende de la solubilidad de los lípidos y del tamaño molecular de la droga. El tamaño molecular también determina el paso de las drogas hidrosolubles. La prednisolona intravenosa en conejos aparece rápidamente en el humor acuoso y, las bases alcohol de

hidrocortisona y prednisolona mantienen niveles en el humor -- acuoso por más tiempo que las formas de acetato. La dexametasona, triamcinolona y la metilprednisolona parecen penetrar -- igualmente la barrera acuo-sanguínea y son los esteroides sistémicos más comunmente usados (12,33,44,52).

#### Administración retrobulbar

La administración retrobulbar de esteroides ha sido usada sin éxito en el tratamiento de enfermedades del segmento posterior en el hombre. En perros, los esteroides retrobulbares pueden ser de valor después de que ocurra proptosis traumática y neuritis óptica (12,42).

#### Administración intracameral

Las inyecciones intracamerales de corticosteroides o inyecciones dentro de la cámara anterior parecen ofrecer poca ventaja sobre las combinaciones de esteroides tópicos, subconjuntivales o sistémicos (12,33,35).

### 5.3 Complicaciones sistémicas de los corticosteroides

La administración prolongada de glucocorticoides sistémicos -- puede provocar enfermedad de Cushing iatrogénico: obesidad y aumento de lípidos corporales, hipercalcemia, glucosuria y una condición similar a la diabetes, balance negativo de nitrógeno, inmunosupresión, debilidad muscular y atrofia, alopecia, cicatrización retardada de heridas y desbalance electrolítico acompañado de edema. Por su efecto sobre el metabolismo de carbohidratos, su uso en pacientes con diabetes mellitus requiere de un control cuidadoso (4,33,52).

Los corticosteroides deben ser vistos como potentes drogas sistémicas. La terapia en días alternados puede minimizar algunos de los efectos indeseables en el metabolismo. En general, los corticosteroides son administrados en la mínima dosis que pueda producir el efecto deseado (12,33,42).

#### 5.4 Complicaciones oculares

Las complicaciones reportadas en el ojo por administración local o sistémica de corticosteroides en el hombre y en los animales incluye la depresión de las defensas inmunológicas, papi ledema, activación de infecciones bacterianas o fungales, que- ratitis superficial, petequias conjuntivales y palpebrales, ma lasia de esclerótica y activación de la colagenasa (33,44).

Con la terapia prolongada de 2 a 4 semanas puede presentarse una ligera midriasis, posiblemente por la potencialización de la norepinefrina. También puede ocurrir una ligera ptosis después de la terapia tópica que en algunos casos puede ser irreversible. La administración tópica de corticosteroides también puede producir una leve tinción a la fluoresceína en el epitelio corneal (12,33,43).

El aumento en la presión intraocular en los animales en respuesta a los corticosteroides tópicos o sistémicos no está documentada. Esta respuesta en el hombre parece tener una base genética, está asociada con el bloqueo del flujo al exterior y, directamente relacionada a la concentración, frecuencia y duración de la terapia. Hasta que existan datos en los animales respecto a esto, los corticosteroides deben ser usados cui

dadosamente en animales con predisposición al glaucoma. La medrisona y fluorometolona presentan una reducida tendencia a aumentar la presión intraocular en personas susceptibles (33,35, 52).

La formación de cataratas subcapsulares posteriores ha sido reconocida en el hombre como una complicación a largo plazo, alta dosificación de corticosteroides sistémicos o tópicos. Las cataratas no son densas y tienen un efecto mínimo en la visión; las opacidades pueden avanzar, retroceder o quedarse estáticas después de la suspensión del tratamiento. Las cataratas pueden relacionarse con los aumentos inducidos por el esteroide en el pH y la concentración de bicarbonato y una disminución del ácido ascórbico. (33,44).

Los corticosteroides tópicos son absorbidos sistémicamente y con uso prolongado, las manifestaciones sistémicas pueden ser observadas (12,33,42).

### 5.5 Usos Clínicos

El razonamiento básico para el uso de esteroides en el ojo incluye:

- 1) Control de la inflamación
- 2) Prevención de la fibrosis y cicatriz que se presenta como secuela de la inflamación
- 3) Reducción de la vascularización o de la granulación
- 4) Manejo de las enfermedades mediadas inmunológicamente.

Cuando la inflamación amenaza la integridad funcional del ojo,

el uso de los esteroides puede prevenir un daño irreversible a los tejidos oculares y subsecuente pérdida de la capacidad visual (3,4,6,9,12,33,44,52).

CAPITULO VI  
AGENTES HIPERTONICOS

Los agentes osmóticos son usados en forma tópica y sistémica - en oftalmología veterinaria para procedimientos de diagnóstico, en el tratamiento de glaucoma y previo a una cirugía intraocular. A pesar de que existen muchos agentes osmóticos sistémicos disponibles, solo el manitol, glicerol y ocasionalmente la urea son utilizados. Otros agentes sistémicos tales como el -- sorbitol y la sucrosa son poco usados debido a que producen daño renal y deben ser administrados en grandes dosis, además de que no se encuentran disponibles en forma comercial. Recientemente se ha reportado ser efectiva la administración sistémica de isosorbide y ascorbato de sodio para reducir la presión intraocular en el hombre (12,20,35).

Los agentes osmóticos tópicos presentan diversas ventajas como la de reducir el edema corneal y facilitar el examen intraocular. La glicerina anhidra, el cloruro de sodio y las soluciones concentradas de azúcar se utilizan tópicamente tanto en el hombre como en los animales domésticos (20).

6.1 Mecanismo de acción

Los agentes osmóticos sistémicos se administran por vía oral o intravenosa y actúan aumentando la presión osmótica del plasma sanguíneo en relación con el cuerpo vítreo y el humor acuoso. El cuerpo vítreo contiene aproximadamente un 98% de agua. Cuando la presión osmótica del plasma excede a la presión osmótica

intraocular, el agua intraocular es retirada a los vasos sanguíneos intraoculares dando como resultado disminución de la presión intraocular. Los agentes osmóticos llevan a cabo esta tarea ya que penetran pobremente la barrera sanguínea. Debido al gran volumen del vítreo en relación con otros componentes oculares, la deshidratación de éste puede ser el mecanismo por el cual estos agentes hiperosmóticos funcionan (10,20).

La actividad osmótica de una sustancia está determinada por el tamaño molecular de ésta, el mantenimiento del gradiente osmótico del plasma y del ojo, así como por el grado de penetración ocular que tenga. Los agentes que permanecen en el espacio del fluido extraocular como el manitol producen un mayor efecto en la osmolaridad vascular que aquellos agentes que se distribuyen de manera general en el líquido corporal (10,20, 35).

Después de la administración sistémica de los agentes osmóticos, la presión intraocular cae a medida que la osmolaridad sérica o sanguínea se aumenta. La concentración de los agentes osmóticos en el acuoso es inicialmente más baja que en el plasma, pero a medida que se equilibran las concentraciones del suero y del acuoso, cesa la reducción de la presión intraocular. La hiperosmolaridad da como resultado un aumento en la salida del humor acuoso, causando una abertura visible en el ángulo irido-corneal (12,42).

Después de la administración sistémica de agentes osmóticos, el grado de la hipotensión ocular que se produzca depende de -

la integridad de la barrera acuo-sanguínea, ya que en el ojo inflamado se reduce la respuesta a estos agentes. Debido a que el manitol presenta una gran molécula, tiene un mayor efecto en el ojo inflamado que otros agentes osmóticos. Le siguen en orden decreciente el glicerol y la urea (4,12,20).

## 6.2 Principio activo, dosificación y vía de administración

### Manitol

El manitol es un azúcar vegetal que no es metabolizada en el organismo y se excreta en la orina causando diuresis osmótica (la diuresis no es sin embargo, la causa de la reducción de la presión intraocular). El manitol no es absorbido cuando se administra por vía oral. Es probablemente el hiperosmótico más efectivo y de uso más amplio hoy en día. Después de su administración endovenosa, el manitol empieza a reducir la presión intraocular en 30 a 60 minutos y el efecto permanece por 5 ó 6 horas. Como el volumen del vítreo baja, el ángulo de la cámara puede abrirse, aumentando el flujo del acuoso al exterior (3, 10,12).

El manitol es una sustancia estable aunque se cristaliza en ambientes fríos. La solución al 20% deberá ser calentada antes de su uso a fin de eliminar los cristales que pudieron haberse formado. El manitol puede ser usado en pacientes diabéticos ya que no se metaboliza en grados significativos. Produce un marcado efecto diurético, sin embargo, no está contraindicado en la mayoría de los casos de enfermedad renal. El manitol es un buen agente de elección en el manejo médico inicial del glauco

ma agudo. Es también el agente de elección antes de la cirugía intraocular ya que también produce deshidratación del vítreo - reduciendo la posibilidad de prolapso de éste. La dosis de manitol es de 1 a 2 gr/kg de peso en el lapso de 30 minutos. No debe permitirse el acceso al agua a los pacientes en período - de deshidratación ya que el consumo de agua que sigue al uso - de agentes osmóticos puede reducir la eficacia de estas drogas en bajar la presión intraocular. El manitol no causa necrosis tisular si extravasa durante su administración. El manitol no se usa para el tratamiento prolongado del glaucoma (4,9,16,26, 35).

### Glicerol

Es un agente osmótico que presenta la ventaja de ser efectivo tanto en forma tópica como sistémica; no es tóxico, es estable y barato. Es menos efectivo para disminuir la presión intraocu- lar que el manitol, particularmente en el ojo inflamado, como en el caso de glaucoma congestivo. Es más seguro en pacientes con problemas cardiovasculares que con otros agentes osmóticos en los que se puede provocar una sobrecarga en la circulación. El tratamiento del glaucoma con glicerol es conveniente ya que se administra oralmente. El comienzo de los efectos se dan en 10 minutos con un efecto máximo a los 30 minutos y con una du- ración de 5 horas. El glicerol puro no es palatable, por lo -- que, la adición de leche, pequeñas cantidades de comida o miel pueden facilitar la administración oral, pero probablemente al- go del efecto osmótico se pierda cuando se mezcla de esta for- ma. Su dosis por vía oral es de 1 a 2 ml/kg (20,35,44).

Es utilizado con éxito para separar las adherencias vítreo-corneales y para abrir el bloqueo pupilar causado por el humor vítreo. La retracción del vítreo se puede deber a la disminución del humor acuoso en la cámara posterior y a la pérdida de líquido del humor vítreo. Puede ser usado en el tratamiento a largo plazo del glaucoma debido a su bajo costo y facilidad de administración. El agua debe suprimirse durante 3 horas después de la administración de éste (4,10,35).

La administración prolongada del glicerol puede llevar al aumento de peso debido a que el glicerol entra al metabolismo de los carbohidratos y lípidos. El glicerol puede producir hiperglicemia y glucosuria en el hombre. El glicerol oral frecuentemente causa vómito y diarrea en el perro (20,35). En casos de proptosis traumática este agente es útil para aplicación tópica, ya que además de actuar como hiperosmótico, también actúa como lubricante (20,35).

### Urea

La urea, la cual es una molécula pequeña, se difunde a través de todos los compartimientos de agua del cuerpo, penetra con facilidad en el ojo, especialmente en presencia de un proceso inflamatorio. La urea no es metabolizada y es rápidamente excretada en la orina, tan pronto como ésta es retirada, los niveles del humor vítreo pueden exceder los niveles del plasma sanguíneo. La urea es inestable y debe ser mezclada antes de su uso. Se administra intravenosamente en soluciones al 30 con 10% de azúcar dextrosada a una dosis de 2 a 7 ml/kg. No se re-

comienda en pacientes con cualquier alteración renal, su infiltración extravascular causa necrosis tisular y flebitis (10, - 20).

En el hombre han ocurrido muertes debido a hemorragias subdurales después del uso intravenoso de urea. Aparentemente la hemorragia sucede cuando el cerebro se retrae del cráneo desgarrando así los vasos sanguíneos. Se han observado hemorragias subdurales también en gatos a los cuales se les ha administrado urea intravenosamente. La urea es usada raramente como agente osmótico ya que el manitol y el glicerol son más fáciles de usar y de igual eficacia (12).

### Cloruro de Sodio

Este agente se encuentra disponible en soluciones al 2 y 5% y en pomada al 5%. Las soluciones se utilizan para aclarar la córnea facilitando así el examen oftalmoscópico y gonioscópico. Las pomadas se utilizan en las queratopatías y en el edema del estroma causado por daño endotelial o degeneración. Todas las presentaciones del cloruro de sodio son muy irritantes (35,44).

### 6.3 Usos Clínicos

Agentes sistémicos.- Un volumen considerable de información de pacientes humanos indica que los agentes osmóticos sistémicos son útiles antes de la cirugía de extracción de cristalino o glaucoma. La incidencia de prolapso de vítreo durante o después de la cirugía es menor, debido a que el vítreo se reduce. Los diuréticos hipotensores de anhidrasa carbónica oculares no

afectan el volúmen del vítreo como lo hacen los agentes osmóticos sistémicos. El glicerol oral es administrado a los perros una hora antes de la cirugía y el manitol o la urea se administran por vía endovenosa después de que el perro está bajo anestesia general. Los agentes osmóticos sistémicos reducen la incidencia y severidad de las molestias del vítreo durante la cirugía intraocular para cristalinos subluxados o luxados en el perro (10,12,20,42,44,45,48).

El glicerol oral es utilizado con éxito en humanos y en animales para separar adherencias vitreocorneales y para eliminar el bloqueo de la pupila por el humor vítreo después de la cirugía de cataratas. La retracción del vítreo se puede deber a la pérdida del humor acuoso en la cámara posterior y/o a la pérdida de fluidos del vítreo. Se ha visto este fenómeno en perros después de la cirugía de glaucoma o catarata (4,10,12,35,48).

En la reparación de laceraciones periorbitales y oculares, el uso de los agentes osmóticos sistémicos reduce el edema de los tejidos lo suficiente como para facilitar la sutura y el cierre adecuado del tejido. Los agentes osmóticos pueden prevenir el prolapso de los tejidos intraoculares y reducir el volúmen del cuerpo vítreo (7,12,19,20).

Los agentes osmóticos sistémicos son útiles en el tratamiento de glaucoma agudo y crónico en perros y frecuentemente se combinan con agentes mióticos y diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica. En el glaucoma agudo en perros, cuando la pre

si3n intraocular excede de 60 mmHg, los m3sculos esfinterianos del iris no responden a los agentes mi3ticos, por lo tanto, -- los agentes osm3ticos o diur3ticos inhibidores de la anhidrasa carb3nica se utilizan para reducir la presi3n intraocular a -- fin de que los agentes mi3ticos puedan ser efectivos y para mi- nimir el da3o a la retina y al nervio 3ptico (5,10,13,28).

El valor de muchas drogas osm3ticas para facilitar la reabsor- ci3n de hemorragias de la c3mara anterior no se ha establecido claramente. Se ha reportado que la urea y el glicerol aumentan significativamente la absorci3n del hipema inducido experimen- talmente. Estos agentes osm3ticos pueden actuar directamente -- en el eritrocito o se puede producir un aumento en la activi- dad enzim3tica intracamerar. Aunque la urea intravenosa actua m3s r3pido que el glicerol oral, 3ste 3ltimo puede ser adminis- trado varias veces (12).

Agentes t3picos.- Los agentes osm3ticos t3picos son 3tiles pa- ra tratar la proptosis traum3tica en peque3as especies. Tales agentes t3picos son la sucrosa, cloruro de sodio al 4 6 5% y -- la glicerina anhidra que reducen el edema conjuntival y del -- p3rpado. Los agentes t3picos se utilizan para producir aclara- miento temporal del edema corneal asociado con glaucoma o in- flamaci3n del segmento anterior. No tienen efecto en la opaci- dad de la c3rnea secundaria a fibrosis, infiltraci3n celular, vasos sangu3neos o dep3sitos de grasa o calcio (12,35,44).

La eficacia de los agentes osm3ticos t3picos est3 determinada

por la extensión del edema corneal, tiempo de contacto entre el ojo y la droga osmótica y el grado de hiperosmolaridad. Entre más severo sea el edema corneal, menor será el aclaramiento. En perros con edema corneal, el glicerol anhidro tópico -- empieza a clarificar la córnea en los primeros minutos y esta claridad permanece de 1 á 3 horas. En el tratamiento del edema corneal secundario a una iridociclitis, los agentes osmóticos tópicos han sido utilizados para este propósito hasta por tres semanas produciendo poca irritación y no se ha observado daño corneal. El edema y el dolor que se encuentren asociados con queratopatías, se pueden mejorar con estos agentes (4,12,35).

En perros viejos con brotes graduales incidiosos de edema bilateral corneal, los agentes osmóticos tópicos pueden ser usados temporalmente para aclarar la córnea que presenta nube asociada a edema y para permitir el uso de gonioscopio, biomicroscopio y oftalmoscopio. Se hacen varias instilaciones por un periodo de más de 10 á 15 minutos y, el ojo se examina de 10 á 20 minutos después (4,12,35,42).

## CAPITULO VII

### AGENTES PARASIMPATICOMIMETICOS O MIOTICOS

La acción de los agentes parasimpaticomiméticos es estimular los nervios colinérgicos, este término se utiliza para describir los nervios que liberan acetilcolina. En la oftalmología veterinaria, los agentes mióticos se utilizan para el tratamiento del glaucoma. Estos fármacos se combinan con diuréticos hipotensivos y, agentes osmóticos. En la oftalmología, las fibras musculares del cuerpo ciliar y del esfínter del iris se encuentran bajo un control parasimpático. La contracción de las fibras musculares del músculo ciliar altera la presión intraocular aumentando la facilidad del flujo de salida del humor acuoso (esto puede producirse con la aplicación de agentes parasimpaticomiméticos (4,10,17).

#### 7.1 Mecanismo de acción

La síntesis de acetilcolina se debe a la formación de acetilcoenzima A, la cual reacciona con la molécula de colina en una reacción catalizada por la colina acetilasa y la subsecuente producción de acetilcolina, la cual se almacena en pequeñas cantidades en las terminaciones nerviosas. Los impulsos nerviosos estimulan la acción de la acetilcolina, la cual reacciona con los receptores de membrana de la célula efectora alterando el estado funcional de la célula blanco. En el ojo, la liberación de acetilcolina estimula la miosis pupilar y la contracción de la musculatura ciliar. La duración de la acción del impulso nervioso se debe a la presencia de la acetilcolineste-

rasa, la cual hidroliza el ester a colina y a ácido acético. - Este proceso puede variar desde un segundo hasta menos de una milésima de segundo (12,17,20,29).

Las drogas que aumentan la estimulación de los nervios colinérgicos simulan la liberación normal de acetil colina y producen una estimulación directa del iris y la musculatura ciliar (acetil colina, pilocarpina, metacolina y carbacol) (12,17,29).

Los agentes parasimpaticomiméticos indirectos son los anti-acetilcolinesterasa; éstos causan que la acetil colina se acumule en los sitios colinérgicos al combinarse con la colinesterasa produciendo un efecto equivalente a un estímulo colinérgico -- constante que estimula una miosis de manera indirecta prolongando la actividad de la acetil colina. Estas anticolinesterasas pueden dividirse en dos grupos por la duración de su acción y pueden ser reversibles o irreversibles (10,17,40).

Los agentes anti-colinesterasa de corta acción o reversibles se han utilizado como agentes hipotensivos en el tratamiento de glaucoma desde 1876 (fisostigmina), a pesar de que su mecanismo de acción no se conoció hasta 1930. Poco antes de la segunda guerra mundial se desarrollaron varios inhibidores de la colinesterasa bastante potentes como los organofosforados que -- también se llamaron inhibidores irreversibles de la colinesterasa debido a que su acción es prolongada. La mayor diferencia entre la hidrólisis de la acetil colina y la hidrólisis de un inhibidor reversible e irreversible, es su velocidad de acción (10,17,40).

## 7.2 Principio activo, dosificación y vía de administración

### Parasimpaticomiméticos colinérgicos

Los mióticos colinérgicos como la pilocarpina y el carbacol -- son los que se utilizan con mayor frecuencia en la oftalmología canina. (20).

#### Pilocarpina

La pilocarpina puede estar asociada en la reducción de la producción del humor acuoso. La magnitud de su efecto es de un 40% en la reducción de éste. Otros investigadores indican que la pilocarpina tiene un efecto dual en la producción del humor acuoso. Los efectos variables de la pilocarpina sobre la presión intraocular y la dinámica del humor acuoso pueden ser diferentes debido a la especie, frecuencia de aplicación, concentración, pH de la droga y cantidad de pigmentación intraocular (5,15).

Produce miosis 15 minutos después de su instilación y su mayor acción la alcanza en una hora teniendo un efecto máximo de 2 a 4 horas. Se utiliza en soluciones al 1, 2, 4 y 6% (3,4,6).

Antiguamente se pensaba que la solución al 2% era la solución ideal para el tratamiento de glaucoma ya que las soluciones al 4% producían hipotermia e irritación ocular. Estudios recientes realizados en perros de la raza Beagle normotensos y glaucomatosos han determinado la dosis adecuada para el tratamiento de glaucoma combinando la pilocarpina al 1, 2, 4 y 6% con epinefrina al 1% (5,15).

Con los resultados se comprobó que todas las diluciones actúan por lo menos durante 8 horas y, se obtuvo mejor resultado en los animales glaucomatosos que en los normotensos. En los animales glaucomatosos se obtuvo mayor respuesta durante las primeras 5, 6 y 7 horas después de la instilación. En los animales normotensos dió mejores resultados la pilocarpina al 3% con epinefrina al 1% (10,15).

La máxima respuesta de reducción de la presión intraocular y la producción de miosis en el perro parece ser similar a la del hombre en relación con la magnitud de su respuesta y el tiempo de acción. La respuesta máxima de la solución de pilocarpina al 2% puede atribuirse a las diferencias anatómicas que se presentan en el ángulo iridocorneal canino, específicamente en la musculatura ciliar y en la ausencia de la prominencia escleral (10,12,15).

La pilocarpina tópica puede producir irritación local que se manifiesta clínicamente en hiperemia, quemosis, edema corneal, fotofobia y malestar general, siendo estos efectos más intensos en las primeras 72 horas (20,44).

La toxicidad sistémica es muy rara, pero sus signos incluyen: emesis, diarrea y sialorrea; en caso de que se presenten, se debe administrar sulfato de atropina vía intravenosa (10,12, 42).

La pilocarpina se puede usar en combinación con agentes hipotensores simpaticomiméticos como la epinefrina y la fenilefri-

na. La combinación de drogas simpaticomiméticas y parasimpaticomiméticas en el hombre ha dado como resultado un tamaño moderado de la pupila, el tamaño que se obtiene no solo disminuye la probabilidad de un bloqueo pupilar, sino que también aumenta el campo visual (10,15).

### Carbacol

Es un derivado sintético de larga duración que combina porciones de las moléculas de acetil colina y fisostigmina. No es destruido por la colinesterasa y se establece en solución. Es más potente que la pilocarpina, pero su penetración en la córnea es muy pobre. Esta condición se mejora si se adiciona una pomada con base de petrolato, agentes humectantes y cloruro de benzalconio. Se utiliza como una droga alternativa al desarrollarse intolerancia o resistencia a la pilocarpina y otros mióticos (4,5,12).

Es muy efectivo en el tratamiento de la reducción de la presión intraocular, pero no existe información sobre la dosis y frecuencia de administración en perros. Las reacciones tóxicas son muy comunes. Se encuentra disponible en soluciones de 0.75, 1.5 y 3% en el mercado (10,16).

### PARASIMPATICOMIMETICOS INDIRECTOS (ANTICOLINESTERASA)

#### Fisostigmina

Es un inhibidor de la colinesterasa reversible que inactiva temporalmente esta enzima. En el hombre es utilizado en soluciones acuosas como salicilato en concentraciones de 0.25 y 1%

con una frecuencia de administración de 4 á 6 horas (12).

La fisostigmina es muy sensible a los efectos de la luz y el calor y, no debe ser utilizada después de que haya tomado una coloración rojiza. La fisostigmina aplicada por vía local es muy irritante y en el hombre se ha reportado que puede ocasionar una hipertrofia folicular de la conjuntiva palpebral. La toxicidad sistémica es rara a las dosis usuales y no existe información en relación a las dosis respuesta y a su duración en el perro (20,35).

#### Neostigmina

Es una sustancia anticolinesterasa sintética de acción similar a la fisostigmina, siendo más estable la neostigmina. Causa menor congestión vascular y folicular y se encuentra disponible en concentraciones de 3 y 5% (10,12).

#### Bromuro de demecario

Es un inhibidor de la colinesterasa soluble en agua, de acción prolongada, compuesto por dos moléculas de neostigmina unidas por una molécula de carbón. Es una solución estable y no requiere refrigeración. Se encuentra disponible en soluciones de 0.125 y 0.25%, siendo la primera la más potente para el hombre. Aún cuando no es un organofosforado, se clasifica clínicamente en este grupo por su potencia y su acción de larga duración. La reducción de la presión intraocular se encuentra asociada con un aumento en la facilidad de flujo de salida del humor acuoso (12,17,20).

El bromuro de demecario se ha usado en gran escala en la oftalmología veterinaria debido a que tiene una acción prolongada, a su estabilidad y a que no requiere refrigeración. Se ha reportado que su administración debe hacerse cada 12 a 48 horas. No se han reportado estudios concernientes a la duración de la acción, alteración de la velocidad de salida del humor acuoso y, el grado de reducción de la presión intraocular (10,20).

En el hombre se ha reportado espasmo ciliar, dolor de sienes y una conjuntiva congestionada superficial y profunda que dura de 1 a 3 días. Los efectos colaterales sistémicos observados incluyen náuseas, diarrea, salivación excesiva, sudoración y vómito. Estos signos son contrarrestados con sulfato de atropina administrada intravenosamente. Este medicamento es utilizado en el tratamiento de glaucoma congénito primario y algunos tipos de glaucoma secundario (12,17,20).

#### Disopropil fosforofluoridato (DFP)

Es un potente organofosforado anticolinesterasa que produce -- una miosis intensa que se asocia frecuentemente con espasmo ciliar, dolor de cabeza y tiene gran tendencia a formar quistes en el iris (10).

La intoxicación sistémica se presenta con salivación, vómito y diarrea. En este caso se puede administrar sulfato de atropina intravenoso aunque el antídoto específico es la piridina-2-aldoxina metil iodide (P2 A M) que se administra por vía subcutánea en el hombre, perro y gato. Los efectos tóxicos no han sido reportados en el perro (12,20).

### Yoduro de ecotiofato

Fue introducido como miótico en 1957. Es potente y relativamente no reversible. Es soluble en agua pero no es estable como la mayoría de los mióticos y requiere refrigeración después de combinarse con el agua (10,12).

El yoduro de ecotiofato se utiliza para el tratamiento de glaucoma canino en soluciones al 0.125 y 0.25% y no debe ser administrado más de dos veces al día. Esta droga es un medicamento muy potente para el tratamiento del glaucoma canino y, ocasionalmente puede controlar los procesos glaucomatosos que, sin la utilización de éste, necesitará la combinación de pilocarpina e inhibidores de la anhidrasa carbónica (10,20).

El yoduro de ecotiofato es un miótico que requiere de instilaciones menos frecuentes (se aplica cada 12 a 48 horas). En estudios realizados en el hombre se ha encontrado que la concentración al 0.25% es la más efectiva para el tratamiento de glaucoma. La aplicación oftálmica in vivo de yoduro de ecotiofato al 0.125% en uno de los ojos del gato, administrado dos veces al día inhibió la actividad de la acetil colinesterasa en el iris del ojo tratado y del no tratado (12).

Los mióticos que presentan una potente acción prolongada como éste, se utilizan con precaución en el tratamiento de glaucoma de ángulo estrecho en el hombre. La miosis intensa que producen, da como resultado un aumento a la resistencia del flujo del humor acuoso de la cámara posterior a la anterior, lo que predispone al ojo a que se produzca un iris abombado fisiológico

co y un aumento en el cierre del ángulo (12,20).

Los agentes anticolinesterasa deben suspenderse mínimo dos semanas previas a la cirugía, ya que pueden potencializar una mayor respuesta inflamatoria postoperatoria estimulando la formación de fibrina, sinequia y cicatrices. Es por esto que deben sustituirse por un miótico menos intenso como la pilocarpina. Los efectos colaterales de una solución al 0.06% son similares a los de la pilocarpina al 4% (12,20).

La toxicidad sistémica se puede desarrollar con cualquier droga anticolinesterasa, pero muy en particular con el yoduro de ecotiofato. Se consideran como factores importantes para que se presenten los efectos colaterales: la concentración de la droga y su frecuencia en la administración. (10,12).

Los efectos tóxicos sistémicos incluyen diarrea, náuseas, dolor abdominal y debilidad. En caso de que éstos se presenten, el tratamiento específico es la aplicación subcutánea de P2 AM a una dosis de 20 mg/kg que reduce los efectos oculares sistémicos. El sulfato de atropina también contrarresta los signos clínicos de toxicidad. La intoxicación es acumulativa y los signos clínicos se desarrollan después de semanas o meses de haberse iniciado el tratamiento. (10,12).

Los efectos aditivos y competitivos de los inhibidores de la colinesterasa son importantes ya que cuando se utilizan dos drogas anticolinesterasa en combinación, su efecto puede ser competitivo o potencializado como en el caso de la fisostigmina y el bromuro de demecario que tienen efecto aditivo cuando

se administran en cualquier orden. En la combinación de la fisostigmina y el yoduro de ecotiofato, si la fisostigmina es administrada primero, el efecto de la droga es competitivo, pero va a ser aditivo si se administra conjuntamente (10,12,20).

#### Vías de administración

Los agentes mióticos directos son utilizados tópicamente e intracameramente, pero los mióticos indirectos son utilizados solamente por vía tópica. El uso intracameral de los mióticos directos están indicados durante la cirugía de cataratas, glaucoma y de córnea. De los que se usan intracameramente, tanto en el hombre como en el perro, es la acetil colina y la pilocarpina (35,44,48).

La actividad relativa de los agentes mióticos está directamente influenciada por su habilidad para atravesar la córnea, el vehículo de la droga, la combinación con los pigmentos de la uvea y su actividad final en los órganos. Ciertos agentes mióticos, por sus propiedades químicas no penetran la barrera --transcorneal, como cuando se utiliza tópicamente la acetil colina que no produce miosis debido a que es destruida por la colinesterasa dentro de la córnea. La metacolina que es altamente soluble en agua, no es efectiva cuando se utiliza tópicamente, ya que es impedido su paso por el epitelio selectivo corneal lipídico. El carbacol penetra muy poco la córnea intacta debido a su alta solubilidad en agua, sin embargo, cuando el epitelio corneal ha sido dañado o cuando al carbacol se le añade 0.03% de cloruro de benzalconio, puede penetrar a niveles terapéuticos. La pilocarpina es lo suficientemente soluble en

lípidos y agua para pasar rápidamente a través de la barrera corneal, la adición de metilcelulosa antes, mejora su habilidad miótica. Los mióticos indirectos, especialmente del tipo de organofosforados, penetran rápidamente la córnea (4,20,35).

### 7.3 Toxicidad local

A pesar de los muchos beneficios de la terapia miótica, ésta puede causar efectos adversos. Las toxicidades mióticas se presentan más comunmente como resultado de altas concentraciones de la droga, grandes dosis diarias y tratamientos prolongados. La mayoría de las intoxicaciones oculares involucran a los agentes mióticos indirectos (16,26).

La mayoría de los mióticos son irritantes al ojo cuando son instilados, la pilocarpina ocasionalmente es irritante en el perro. Los signos de toxicidad de la pilocarpina pueden aparecer con la instilación inicial, desapareciendo después de unos días de la instilación de la pilocarpina y reapareciendo después en varios días o semanas. Todos los mióticos potencializan la acción de la acetil colina en los músculos orbiculares. En el hombre, pueden ocurrir espasmos de los párpados, especialmente después del uso de un agente miótico indirecto (42,45).

Los mióticos ocasionalmente causan ceguera inmediata en algunos perros con cataratas o pigmentación corneal en el eje visual. Si la opacidad corneal o del cristalino está situada central o axialmente, la reducción inmediata en el tamaño de la pupila previene la estimulación retineal. Si se añade 10% de -

fenilefrina a la droga, puede agrandar la pupila permitiendo - la visión alrededor de la opacidad de la córnea o cristalino y causando solamente un efecto mínimo o ningún efecto en la faci lidad del flujo de salida (48,52).

La combinación de los mióticos (especialmente los de tipo indi recto) y cámara poco profunda en ojos con ángulo iridocorneal estrecho, puede ser peligroso. Una miosis extrema puede forzar el iris contra la superficie del cristalino anterior y el flu- jo del humor acuoso a través de la pupila, puede ser disminu<sup>ido</sup> lo suficiente como para aumentar la presión en la cámara poste rior. Las contracciones de la musculatura ciliar reducen la ten sión zonular y permiten que el cristalino se mueva hacia adelan te. La presión aumentada en la cámara posterior, más el aumento del grosor del iris y del cuerpo ciliar causado por la vasodila tación, produce un estrechamiento adicional del ángulo irido -- corneal. Si el estrechamiento mejora el flujo del humor acuoso la presión intraocular se aumenta. La instilación de epinefrina puede agravar la situación. En perros con ángulos irido cornea- les estrechos y cristalin<sup>os</sup> subluxados o luxados, los agentes - mióticos (especialmente del tipo de los indirectos) pueden au- mentar la presión intraocular. Tanto el cristalino como el ví- treo pueden bloquear parcial o completamente el flujo del acuo- so de la pupila miótica (4,20,35,48).

Los agentes mióticos pueden activar una iridociclit<sup>is</sup> latente o crónica o pueden ocasionalmente producir una inflamación de la uvea anterior. Pueden presentarse sinequias posteriores en los

perros con terapia de mióticos. En el hombre, las proteínas -- del humor acuoso pueden aumentarse de 50 mg/100 ml hasta 1200 mg/100 ml. Los mióticos indirectos producen niveles más altos de proteínas del humor acuoso que lo que hace la fisostigmina (4,12,20).

Pueden desarrollarse quistes iridales al margen del pigmento -- pupilar después de la terapia miótica en el hombre, siendo el desarrollo de quistes más común en niños que en adultos. El -- isofluorofato y el ecotiofato son los agentes que producen más comunmente quistes, por lo que, la reducción en la dosis o la administración simultánea de 10% de fenilefrina reduce la inci -- dencia de estos quistes. Se han reportado desprendimientos re -- tinales después de la terapia miótica en el hombre, aunque -- existen controversias acerca de la relación de los mióticos -- con el desprendimiento retinal, glaucoma o afaquia (1,9,48).

Se han reportado cataratas en el hombre después de la adminis -- tración de mióticos. Estas cataratas consisten de vacuolas sub -- capsulares anteriores. Los mióticos anticolinesterasa pueden -- interferir con el transporte de algunos iones en la cápsula -- del cristalino anterior, el epitelio del cristalino o ambos. -- Las relaciones entre las opacidades del cristalino, glaucoma y mióticos en los perros, no se han establecido. Mientras que el desarrollo de las cataratas, secundario a la terapia miótica, es una consideración importante. El control de glaucoma, el -- cual es más difícil en los perros, es sumamente importante (12, 48).

#### 7.4 Toxicidad sistémica

Los signos sistémicos de la toxicidad miótica son aquellos de estimulación generalizada parasimpaticomimética. La toxicidad miótica en el hombre es más común que se presente después de la administración de los mióticos anticolinesterasa. Las concentraciones altas de mióticos, dosis mayores diarias y terapia prolongada aumentan la posibilidad de toxicidad sistémica (5,12,20).

Cuando se utilizan concentraciones al 6% o más de pilocarpina tópica en el perro, a veces se presenta vómito. Esta reacción probablemente ocurre debido a que la pilocarpina pasa a través del sistema nasolagrimal y es deglutido, poniéndose así, en contacto con la mucosa gástrica (42,44).

Los signos sistémicos de toxicidad a partir de los mióticos anticolinesterasa dan como resultado una actividad reducida de la colinesterasa sérica. Después de la administración ocular, tales drogas son absorbidas sistémicamente y deprimen la acetilcolinesterasa del eritrocito y pseudocolinesterasa del plasma. La reducción de los niveles de colinesterasa del eritrocito en el hombre es mayor después de la administración del demecario y a un grado menor después de la administración del ecotiofato o del isofluorato (12,17).

La presentación de los signos de toxicidad sistémicos en el hombre son impredecibles y se desarrollan hasta un alto rango en la actividad de la colinesterasa, siendo los más comunes, -

molestias gastrointestinales (46).

La terapia intensiva con ecotiofato en los perros, ocasionalmente provoca pérdida de los movimientos intestinales o una franca diarrea. En conejos, el ecotiofato produce una marcada inhibición de la colinesterasa en el ileon y colón (12).

El vehículo oftálmico también afecta la toxicidad miótica y las soluciones acuosas de ecotiofato están asociadas con la mayoría de las toxicidades sistémicas en el hombre. El isofluorato en aceite de cacahuete no se ha reportado que produzca toxicidad sistémica (12,42).

Los efectos tóxicos oculares y sistémicos de los mióticos organofosforados son nulificados por la pralidoxina o son sintomáticamente liberados por atropina. La pradiloxina no es efectiva en forma tópica debido a que su penetración a la córnea es inadecuada. La pradiloxina (0.2 ml de la solución al 4%) aplicada subconjuntivalmente, logra el retorno de los efectos de los agentes mióticos en el tamaño de la pupila, en la facilidad del flujo de salida y la presión intraocular en 30 minutos. La pradiloxina separa el grupo fosforilado de la enzima, liberando la molécula de colinesterasa unilateral. La pupila revierte a tamaño normal y reacciona a la luz. Debido a que la atropina normalmente es más usada que la pralidoxina, pueden necesitarse varias administraciones, dependiendo de la recurrencia de los signos parasimpáticos (10,12,20).

### 7.5 Usos Clínicos

Los agentes mióticos son usados comunmente en medicina veterinaria para tratar todos los tipos de glaucoma excepto aquellos secundarios o por iridociclitis. En el tratamiento de glaucoma secundario a iridociclitis, los mióticos pueden agravar el proceso inflamatorio, mientras que el glaucoma secundario a luxación o subluxación del cristalino, los mióticos se pueden utilizar junto con un diurético ocular hipotensor o agentes osmóticos como tratamiento inicial (26,35,45).

La elección de agentes mióticos y la concentración de éstos, varía con el tipo de glaucoma a ser tratado y la preferencia del clínico. En el hombre, prevalecen diferentes tratamientos: un método trata inicialmente al glaucoma con el agente miótico más débil que satisficará el control de la presión intravascular, siendo así minimizados los efectos locales y sistémicos y si el control del glaucoma se vuelve más difícil, son utilizados mióticos más fuertes o concentraciones más altas. En el segundo método de tratamiento, se empieza con mióticos más fuertes, especialmente del tipo de los indirectos (35,46).

La pilocarpina, el carbacol, la fisostigmina, el isofluorato, el demecario y el ecotiofato se utilizan en los perros a la más baja concentración que puede suministrar un control satisfactorio de la presión intraocular. La respuesta relativa a la dosis de cada agente miótico individual en el perro no ha sido determinada (12,20).

Los casos de glaucoma canino que requirieron tratamiento intenso previo con pilocarpina y un diurético ocular hipotensor,

pueden ser controlados con la utilización de un miótico organo fosforado tóxico. Si son requeridos los diuréticos, su dosis puede ser reducida (10,12).

Ocasionalmente, los agentes mióticos pueden no producir constricción pupilar en la administración inicial o en las subsecuentes. En perros con presión intraocular que excede de 60 mm Hg, la pupila no responderá a mióticos, sin embargo, después de que la presión intraocular ha sido reducida por el uso de diuréticos hipotensores oculares o por agentes osmóticos, el músculo irido esfinteriano puede responder a los mióticos. En la determinación de la intolerancia a los mióticos, el avance del daño ocular o las anomalías del ángulo de filtración se deben considerar. Estos factores pueden indicar la necesidad de cirugía, en lugar de otra medicación (2,15,42).

Los mióticos son usados intracameramente durante la cirugía ocular tanto en el hombre como en los animales y solamente los mióticos directos son efectivos. El carbacol también ha sido utilizado intracameramente, a veces para prevenir el prolapso del iris dentro de la herida de sutura, se desea la constricción inmediata de la pupila, esto en cirugías de cataratas, glaucoma o cirugía corneal. La constricción pupilar también se requiere para proteger la cara del vítreo anterior o para facilitar la manipulación del vítreo prolapsado, aunque la pilocarpina intracameral, debido a su acción más prolongada, puede prolongar el dolor postoperatorio e iritis después de la cirugía de cataratas en el hombre y tal vez en los perros (42,44, 48).

El parasitismo ocular puede ser tratado con los mióticos organofosforados. El isoflurofato en unguento (0.025%) usualmente es efectivo contra la infestación del párpado por Demodex canis o Notoedres cati. Dependiendo de la severidad del parasitismo, se puede necesitar de un tratamiento sistémico. El isoflurofato en unguento o solución, facilita la eliminación de Theleazia californiensis de los ojos de los perros y caballos por estimulación directa del parásito en el cul-de-sac conjuntival (35, 42,44).

Ocasionalmente, son presentados los perros por inhabilidad para reconocer objetos a unos metros de distancia o debido a un erróneo cálculo de distancias de las escaleras o de los tazones de agua; en estos casos de hiperopia axial, los agentes --mióticos pueden mejorar la visión cercana estimulando la acomodación. La pupila miótica puede mejorar también la visión (12, 20).

CAPITULO VIII  
AGENTES MIDRIATICOS

Las drogas autonómicas aplicadas tópicamente que producen mi--  
driasis (dilatación pupilar) y ciclopegia (parálisis del múscu  
lo ciliar y consecutivamente de la acomodación) están entre --  
las más útiles como agentes farmacológicos en la oftalmología  
veterinaria. Los midriáticos comunes comprenden dos grupos de  
drogas simpaticomiméticas y parasimpaticolíticas (4,6).

Los agentes simpaticomiméticos imitan (directamente) o poten--  
cializan (indirectamente) la acción de la adrenalina, dando co  
mo resultado la estimulación del músculo dilatador del iris. -  
Con excepción de la cocaína, estos agentes no inducen ciclope-  
gia (17,33).

Las drogas parasimpaticolíticas vuelven al esfínter iridal y -  
músculos ciliares insensibles a la acetilcolina, produciendo -  
dilatación de la pupila y parálisis de la musculatura ciliar.  
El efecto de una droga autonómica en el ojo, depende de varios  
factores como la edad, especie y pigmentación ocular. Los mi--  
driáticos son usados con mayor frecuencia para el examen del -  
segmento posterior y el fondo de ojo antes de la cirugía de ca  
taratas y en el caso de inflamación uveal, para aliviar el es-  
pasmo ciliar y prevenir la formación de sinequias así como --  
otros problemas asociados con la miosis en el ojo inflamado --  
(17,24,39,41).

8.1 Mecanismo de acción

El conocimiento de la musculatura del iris, del cuerpo ciliar y del sistema nervioso autónomo es necesario para entender la actividad farmacológica de los midriáticos. El tamaño de la pupila depende de la interacción entre los músculos esfinterianos y los dilatadores del iris. Estos dos grupos de músculos son antagonistas; los músculos esfinterianos (los más poderosos de los dos grupos) reducen el tamaño de la pupila y los dilatadores aumentan el tamaño de la pupila (29,40).

El sistema nervioso autónomo está dividido en dos sistemas, cuyas acciones son antagonistas. En ambos sistemas el neurotransmisor humoral en el ganglio es la acetilcolina, que pasa a través de la sinapsis para causar despolarización de la membrana postsináptica. La acción de la acetilcolina termina al transformarse por la acción de la acetilcolinesterasa. En el sistema parasimpático, el transmisor postganglionar es de nuevo la acetilcolina, mientras que en el sistema simpático es la noradrenalina. La noradrenalina también provoca la despolarización de la célula muscular, pero no se disipa de manera tan simple como la acetilcolina en el sistema parasimpático. Después de su liberación por la terminal simpática postganglionar la norepinefrina entra a la célula efectora, se difunde dentro del sistema vascular y es degradada enzimáticamente o es reabsorbida por la terminal post-ganglionar (29,40).

Las células efectoras que están privadas de la sustancia transmisora se vuelven muy sensibles a los efectos de tal transmisor si éste es aplicado después de un período de ausencia. Es-

te fenómeno, llamado hipersensibilidad denervada es observado clínicamente en el Síndrome de Horner (29,40,44).

La midriasis es alcanzada por medio de la relajación de los -- músculos iridoesfinterianos y por la estimulación de los múscu los iridodilatadores. El sistema parasimpático inerva a los -- músculos iridoesfinterianos y los músculos del cuerpo ciliar. Recientemente se han demostrado receptores adrenérgicos en el músculo esfinteriano del gato, sugiriendo una inervación dual. Los músculos iridodilatadores son inervados por el sistema --- simpático (12,20,40).

La musculatura del cuerpo ciliar afecta la tensión zonular y la convexidad del cristalino. Las diferencias en el tono de -- los músculos del cuerpo ciliar determinan los cambios en la -- forma del cristalino y en la acomodación. Por lo tanto, los mi driáticos causan dilatación de la pupila tanto por estimula--- ción simpática como por bloqueo de la inervación parasimpática a el iris (33,48).

Solo se producirá ciclopegia y pérdida de la acomodación con - midriáticos parasimpaticolfticos. Los midriáticos adrenérgicos producen una dilatación variable de la pupila y también afec-- tan la dinámica del humor acuoso. Las drogas adrenérgicas esti mulan los receptores alfa y beta o una combinación de ambos. - La estimulación de los receptores alfa constriñe las arterio-- las, dilata la pupila e incrementa la facilidad del flujo de - salida. La estimulación de los receptores beta dilata los va-- sos sanguíneos, afecta el metabolismo de la glucosa y de los

lípidos y reduce la producción del humor acuoso (20,40,44).

El inicio de la midriasis y su duración dependen de la droga, su concentración y la ausencia o presencia de inflamación intraocular. El color del iris afecta también la respuesta de la droga. Los ojos poco pigmentados, presentan mayor facilidad de respuesta a los midriáticos, además el inicio de la midriasis es normalmente más rápido y su duración es más larga, sin embargo, la respuesta de algunos iris azules heterocromáticos -- puede ser menos completa y de menor duración (4,12).

## 8.2 Principio activo, dosificación y vía de administración

### PARASIMPATICOLITICOS

#### Atropina

La atropina es un agente parasimpaticolítico usado como midriático para el examen del segmento posterior, como tratamiento preoperatorio de extracción de cataratas y como ciclopléxico en el tratamiento de uveítis, iritis y ciclitis anteriores. La atropina actúa directamente en el músculo liso y glándulas secretoras inervadas por nervios colinérgicos postganglionares (parasimpáticos). Inhibe la respuesta a la acetilcolina, pero el bloqueo es relativo y puede ser anulado con una concentración suficiente de droga parasimpaticoinimética. La atropina se encuentra disponible en concentraciones de 0.5 al 4% (33,42, - 44,48).

La atropina es un alcaloide que penetra fácilmente la córnea. La midriasis máxima en los perros se presenta en una hora, pe-

ro puede ser parcialmente inhibida en casos de enfermedad inflamatoria de la uvea con asociación de miosis. La duración de la midriasis inducida con atropina depende de la concentración de ésta, y el grado de inflamación; en el ojo normal la midriasis puede durar varios días. La duración de la midriasis en gatos después de una sola instilación de atropina al 1% dura un promedio de 60 horas, mientras que la atropina al 4% produce midriasis por más de 144 horas (12,35,44).

La atropina es más usada en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la uvea (iridociclitis), minimizando el dolor asociado con este problema mediante la relajación del cuerpo ciliar y la musculatura iridal. La atropina también tiende a reducir la permeabilidad de los vasos sanguíneos intraoculares inflamados; esta reducción en la permeabilidad disminuye la cantidad de filtrado de proteínas dentro del humor acuoso (4, 35).

En el ojo normal del perro o gato, el sulfato de atropina al 1% instilado cada dos o tres días es suficiente para producir midriasis. Durante la inflamación activa con formación temprana de sinequias pueden ser necesarias aplicaciones repetidas de atropina 3 a 4 veces al día y un simpaticomimético como la fenilefrina al 10%, con el objeto de dilatar la pupila manteniendo así la midriasis en un ojo inflamado. La atropina y la fenilefrina pueden ser administradas subconjuntivalmente, esta ruta es especialmente ventajosa cuando la medicación tópica es difícil o cuando el ojo está severamente inflamado. Para una mejor midriasis se puede combinar atropina (0.6 ml al 2%), epi

nefrina (0.2 ml de 1:1000) y procaína (0.2ml al 2%). 4,12,35).

La atropina administrada sistémicamente puede producir midriasis bilateral, sin embargo, si está presente la iridociclitis, la pupila podría no verse afectada. La administración sistémica preoperatoria de la atropina no aumenta la presión intraocular en ojos con glaucoma controlado con algún miótico potente (6,33,42).

El uso de atropina y de otras drogas parasimpaticolíticas está contraindicado en el glaucoma. Esto es especialmente importante en animales con ángulos iridocorneales estrechos y cámara anterior baja. El sulfato de atropina también está contraindicado en la queratitis seca, ya que la conjuntivitis e irritación son el resultado de una formación inadecuada de lágrima y no de la inflamación uveal anterior. Además la administración de atropina en muchos casos reduce la secreción glandular local y disminuye posteriormente los valores de lágrima (1,12, 16).

La salivación es el efecto secundario más común, especialmente en gatos. El uso del unguento en el gato disminuye la descarga de este alcaloide de sabor amargo en la nasofaringe y causará menor salivación y espuma que la que causa la solución (4,35).

Puede presentarse ocasionalmente vómito y las concentraciones más altas de atropina son más propensas a ocasionar estos problemas debiendo usarse con cuidado. También puede presentarse irritación local con la atropina, manifestada por quemosis, hi

peremia conjuntival, lagrimeo y sensación de inconformidad. En estos pacientes, la concentración puede bajarse, reducirse la frecuencia o sustituirla por ciclopentolato (4,12,33,44).

### Escopolamina

Es un midriático parasimpaticolítico, con una duración más corta que la atropina. Se usa como sustituto de la atropina cuando se desarrolla sensibilidad a ésta o cuando se desean efectos más cortos. La escopolamina se usa en solución al 0.25% y 0.5% y produce dilatación pupilar máxima en 45 minutos. La escopolamina al 0.25% y la fenilefrina al 10% se usan frecuentemente en la medicación pre y postoperatoria de la cirugía de cataratas (35,48).

### Homatropina

La homatropina presenta la décima parte de potencia que la atropina. Se encuentra disponible en soluciones del 1 al 5%, presentándose midriasis incompleta en los perros, después de la administración de homatropina y con una duración menor de 24 horas. En gatos la homatropina al 2% produce una midriasis parcial en 45 minutos, que dura 10 horas, sin embargo, la duración de la midriasis se duplica con la adición de fenilefrina al 10%. La homatropina al 2%, combinada con fenilefrina al 10% es efectiva en perros por inyección subconjuntival (0.1 ml de cada una) 10 á 15 minutos antes de la cirugía de cataratas.

Los efectos secundarios de la homatropina son los mismos que con la atropina. La salivación es la más frecuente sobre todo en gatos. Las contraindicaciones son las mismas que para la --

atropina (33,44).

### Ciclopentolato

El ciclopentolato es un agente parasimpaticolítico sintético, disponible en concentraciones del 0.5% al 2%. Su efecto ciclopléxico es considerado superior al de la homatropina, ya que - empieza más rápidamente, tiene más corta duración y mayor intensidad. En el gato, el ciclopentolato al 1 y 2% produce mi--driasis tan rápidamente como la tropicamida, pero con mayor du--ración y es más efectivo si se combina con fenilefrina al 10%. También es satisfactoria esta combinación en perros. Pueden ob--servarse salivación e irritación local con el ciclopentolato, los pacientes con alergias por contacto a la atropina, pueden tratarse exitosamente con ciclopentolato sin efectos cruzados (1,33).

### Tropicamida

Es un midriático sintético usado en solución al 0.5 a 2%. Las soluciones al 0.5% - 1% son las más usadas en la oftalmología veterinaria. La midriasis máxima se presenta a los 30 minutos. Sin embargo, la midriasis suficiente para el examen del fondo del ojo se consigue a los 15 a 20 minutos. La duración de la - midriasis es corta, (8 a 12 horas) en la mayoría de los anima--les. La tropicamida tiene un efecto midriático mayor que su -- efecto ciclopléxico (4,16).

La tropicamida al 1% se prefiere en perros. Los cachorros, más resistentes a la dilatación, requieren de una segunda adminis--tración 10 a 15 minutos después de la primera. En gatos, la --

tropicamida al 0.5% produce midriasis similar a la tropicamida al 1% y la concentración más baja es la que produce menor salivación. Los efectos secundarios, como salivación son bastante raros en perros. No se han observado ventajas usando una combinación de tropicamida con otros agentes (12,33).

### MIDRIATICOS SIMPATICOMIMETICOS

#### Epinefrina

Es una sustancia simpaticomimética natural, la cual produce midriasis a través de su efecto de estimulación directa sobre los receptores en las fibras musculares mediante su acción alfa adrenérgica, por ejemplo, sobre los músculos dilatadores del iris (40).

La epinefrina en una concentración de 1:1000 es un midriático débil en el perro, sin embargo, las concentraciones más altas (1 al 2%) producen efectos midriáticos significativos en un máximo de una hora y perduran por 6 a 9 horas. A estas concentraciones más elevadas, la epinefrina no es un midriático útil si se compara con otras drogas debido a que tarda en comenzar su acción y tiene mayor propensión a producir efectos secundarios (42,52).

La dipibinil epinefrina es un análogo experimental de la epinefrina, siendo más lipófilo, penetra con mayor facilidad la barrera corneal, se convierte a epinefrina una vez dentro del tejido ocular. Tanto la dipibinil epinefrina (1 y 2%) como la epinefrina (1 y 2%) son efectivas para reducir la presión in-

traocular en perros de la raza Beagle glaucomatosos (glaucoma de ángulo irido corneal abierto) y normotensos. Las concentraciones menores de ambas drogas son menos efectivas, los Beagles hipertensos responden mejor que los perros normotensos. La dipibinil epinefrina al 0.5% tiene la propiedad de disminuir la presión intraocular comparable a la epinefrina al 2% con el efecto adicional de disminuir la presión intraocular en el ojo tratado. La respuesta pupilar fue inmediata antes de la hipotensión y era aún más alta a concentraciones mayores (5,12,20).

Debe realizarse un examen gonioscópico antes del uso de cualquier midriático simpaticomimético para evitar un glaucoma iatrogénico agudo de ángulo cerrado. El mecanismo exacto por el cual la epinefrina aumenta la facilidad del flujo de salida -- del humor acuoso y disminuye la secreción del humor acuoso no se conoce, ciertos estudios indican que la disminución en la secreción de humor acuoso no se debe a la vasoconstricción ni es debida a un efecto midriático. El efecto sobre el mecanismo secretorio se considera que es beta adrenérgico. El mejoramiento en el flujo de salida del humor acuoso, es un segundo mecanismo de acción que parece encontrarse asociado con receptores alfa y puede involucrar una acción directa sobre la inervación de la red trabecular (17,20,47).

Se ha reportado que usando epinefrina al 1 y 2% cuatro veces -- al día, puede reducir la presión intraocular en los perros -- glaucomatosos. Su efecto máximo lo obtiene 6 horas después de su instilación (12).

Como efectos colaterales se observa irritación local que se manifiesta clínicamente como conjuntivitis, hiperemia, quemosis y malestar general, en la aplicación tópica se puede presentar blefaroespasma que disminuye varios días después de su aplicación. Durante la anestesia general inducida con halotane, el miocardio es más susceptible a la estimulación de la epinefrina y puede desencadenarse fibrilación ventricular, por lo que se recomienda tomar medidas de precaución cuando se aplique -- epinefrina durante la cirugía intraocular (1,4,52).

### Fenilefrina

La fenilefrina difiere químicamente de la epinefrina solo en ausencia de un OH en la posición 4 del anillo benceno. La fenilefrina se usa comunmente como hidrocloreuro en una concentración del 6% y es un poderoso estimulante alfa receptor con poco efecto sobre los beta receptores. Las soluciones de fenilefrina al 10% son inefectivas por si mismas como midriáticos, pero prolongan la acción de otros midriáticos parasimpaticolíticos, como la atropina o la escopolamina. Se utiliza también para vasoconstricción en el diagnóstico diferencial y en el -- tratamiento de desórdenes alérgicos menores de la conjuntiva - (41,44,46).

### 8.3 Efectos colaterales oculares y sistémicos

Los efectos colaterales oculares producidos por ciertos midriáticos no son usualmente suficientes para negar el uso de la -- droga. Ocasionalmente, el ciclopentolato tópico produce una li- gera quemosis en los perros, esta reacción puede ser prevenida

por medio de la instilación de fenilefrina al 10% y ciclopentolato. La tropicamida al 1% aplicada en gatos frecuentemente, produce salivación. La incidencia de esta reacción puede ser reducida en gran parte bajando la concentración de tropicamida al 0.5% (6,9,16).

El uso tópico del sulfato de atropina puede producir salivación en perros y gatos. Aparentemente el midriático sale a través del sistema nasolagrimal y cuando está en contacto con la mucosa lingual, produce salivación copiosa. La salivación se presenta con menor frecuencia en perros después del uso tópico de la tropicamida y es menos copiosa que la producida por la atropina (12,33).

#### 8.4 Usos Clínicos

Los midriáticos ayudan en la oftalmoscopia, en el diagnóstico del Síndrome de Horner y en el tratamiento de iridociclitis, opacidades corneales centrales, irritación ocular menor y ciertos tipos de glaucoma. Los efectos farmacológicos básicos y el pico y duración de la dilatación pupilar producida por los midriáticos individuales, ayudan en la selección de un agente específico para el uso clínico (35,42).

Los midriáticos simpaticomiméticos ayudan en el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Horner. Los signos de denervación ocular simpática son miosis, ptosis, protrusión de la membrana nictitante y enoftalmos. Una instilación de epinefrina al 1% ayuda a localizar la lesión en el sistema nervioso simpático y ayuda en determinar el pronóstico. Si la lesión está en el -

tórax anterior, espina, áreas cervicales o craneales, el pronóstico es reservado. El pronóstico es bueno cuando las lesiones están situadas entre los ganglios cervicales y el ojo, se puede esperar regeneración nerviosa dentro de 4-5 semanas (33, 40).

En el Síndrome de Horner cuando las lesiones son periféricas, el iris está hipersensitivo a la epinefrina al 1% y se dilata rápidamente. El Síndrome de Horner puede ser tratado sintomáticamente con epinefrina al 2% instilado tres veces al día. El iris no está hipersensitivo en casos de Síndrome de Horner central, debido a que están presentes pequeñas cantidades inefectivas de norepinefrina (16,40).

El Síndrome de Haw (protrusión bilateral de la membrana nictitante) en los gatos, está relacionada al Síndrome de Horner. Esta condición puede ser también tratada sintomáticamente con epinefrina al 2%. La membrana nictitante temporalmente se retrae a su posición normal unos pocos minutos después de la instilación de epinefrina (12,45).

Debido a que los midriáticos simpaticomiméticos constriñen los vasos conjuntivales, pueden ser utilizados en diagnosticar y tratar enfermedades oculares superficiales. Tanto la epinefrina al 1 y 2% y la fenilefrina al 0.12% son descongestionantes disponibles para tratar irritaciones oculares ligeras (4,16).

La epinefrina también es utilizada para ayudar a diferenciar la hiperemia por conjuntivitis de aquella por iridociclitis o

glaucoma. Para evitar falsos positivos, deberá hacerse una administración y leerse inmediatamente, debido a que la vasoconstricción es rápida después del uso de la epinefrina. La hiperemia en la conjuntivitis es superficial, se blanquea rápidamente después del uso tópico de epinefrina al 1%. En la iridociclitis, la epinefrina blanquea los vasos sanguíneos superficiales, pero los vasos profundos no son afectados. En glaucoma, - las venas episclerales agrandadas solamente son ligeramente alteradas por la epinefrina. Existe vasoconstricción de los pequeños vasos conjuntivales en el glaucoma canino (36,40).

La epinefrina, un antagonista adrenérgico alfa y beta, baja la presión intraocular en un gran número de especies, incluyendo al perro y gato. Las bajas concentraciones de epinefrina en el hombre bajan la presión intraocular sin afectar el tamaño de la pupila o la facilidad del flujo de salida sugiriendo una acción beta antagonista. Las concentraciones más altas de epinefrina en el hombre bajan la presión intraocular más extensamente aumentando la facilidad del flujo y produciendo midriasis, sugiriendo ésto una respuesta alfa (5,10,20).

Uno de los usos más importantes de los midriáticos es el tratamiento de la iridociclitis. El sulfato de atropina tópico es el más valioso en la mayoría de las inflamaciones. La duración de la dilatación pupilar producida por los midriáticos se ve muy reducida en el ojo inflamado. El dolor asociado con la iridociclitis primaria o secundaria, es parcial o totalmente liberado por una terapia de midriáticos anticolinérgicos. La irido

plegia y la cicloplegia resultante del uso de midriáticos para simpaticolíticos, previenen o reducen los espasmos de los músculos iridales o ciliares, los cuales se cree que son la fuente principal del dolor en la iridociclit~~is~~. El dolor, asociado con úlceras corneales, también se presenta por la iridociclit~~is~~ secundaria y es controlado por agentes midriáticos. Los midriáticos parasimpaticolíticos producen vasodilatación de los vasos sanguíneos y reducen el flujo de salida del humor acuoso. La estasis del humor acuoso facilita las concentraciones aumentadas celulares y de proteínas (12,33,44).

La posible formación de sinequias, particularmente posteriores, es minimizada cuando la pupila es dilatada. En iridociclit~~is~~, el volumen del iris se aumenta y la superficie del iris tiende a adherirse a las estructuras adyacentes. Cuando la pupila se constriñe, como en la iridociclit~~is~~, es más susceptible de ser obstruida por productos inflamatorios, humor vítreo o cristalino. La midriasis tiende a jalar el iris ligeramente hacia adelante del cristalino y reducir la posibilidad de sinequias -- posteriores. Si se desarrolla la sinequia posterior, se presentan en el cristalino periférico en lugar de en el cristalino central, lo cual es muy importante para la visión (45,48).

Los movimientos de la pupila pueden reducir también la oportunidad de desarrollo de la sinequia posterior. En iridociclit~~is~~ en perros, los intentos de controlar el tamaño de la pupila alternando el tratamiento con midriáticos y mióticos, son normalmente satisfactorios. Este efecto se obtiene alternando fenil-

efrina al 10% tópica y pilocarpina al 2% que parece ser más satisfactorio. La constricción pupilar puede ser también producida por medio de la reducción alternada y aumento de la dosis de la droga midriática. Después de que se ha formado la sinequia posterior, los midriáticos no tienen éxito para romperlas. Si la sinequia posterior ha estado presente por más de una semana en perros, los midriáticos son normalmente inefectivos, sin embargo, los midriáticos pueden ser utilizados con éxito para romper la sinequia posterior de mayor duración en gatos (9,16, 52).

Para tratar la iridociclitis, los midriáticos son usados tópicamente y subconjuntivalmente. La dosis depende de la respuesta pupilar. En general, los midriáticos son instilados cada hora hasta que se ha alcanzado la dilatación pupilar y después tres o cuatro veces al día. Se utilizan frecuentemente altas concentraciones de midriáticos. Cuando se combinan los midriáticos parasimpaticolíticos y simpaticomiméticos, probablemente tienen un efecto aditivo en el tratamiento de la iridociclitis (12,33,44).

La terapia con midriáticos es a menudo de gran valor para manejar la iridociclitis asociada con la reabsorción de las cataratas espontáneas. La midriasis frecuentemente ayuda al regreso de la visión. Si la iridociclitis se vuelve severa, se añaden corticosteroides tópicos y/o sistémicos en el tratamiento (12, 33,48).

Los agentes midriáticos pueden estar también indicados en que-

ratitis pigmentaria, cicatrización corneal, leucomas, pannus - avanzado, cataratas axiales (anterior, nuclear y posterior) y, atrofia retineal central progresiva para mantener la midriasis instilándose atropina al 1% una vez al día o cada tercer día y así poder tener paso de la luz periféricamente. Si se desarrolla alergia local, se puede sustituir la atropina por escopolamina al 0.25% (12,19,35).

La salivación producida por ciertos midriáticos tópicos es normalmente una molestia, sin embargo, en algunas ocasiones este efecto colateral es una ventaja. La atropina se utiliza para determinar la patencia del ducto parotideo después de la transposición del fornix conjuntival. Unas pocas gotas de atropina al 1% son colocadas en la lengua del perro o gato, normalmente dentro de un minuto la glándula parótida estimulada produce -- una marcada epífora. Durante el período inmediato postoperatorio, muchos perros se acondicionan a salivar cuando se aparece el clínico. La atropina aplicada en la lengua también puede -- ser utilizada preoperatoriamente para probar la habilidad de -- la glándula parotidea para secretar. Ocasionalmente, cuando se ha utilizado fluoresceína tópica para determinar la patencia -- del conducto nasolagrimal, la tinción aparece en la laringe. -- Cuando esto ocurre, la atropina puede ser utilizada en la lengua para inducir salivación y se puede utilizar una lámpara -- de luz ultravioleta para examinar la saliva en busca de la presencia de fluoresceína como una indicación del pasaje nasolagrimal interno (14,44).

Los midriáticos son útiles en seleccionar los tipos de glaucoma, pero pueden agravar la mayoría de las formas de la enfermedad. Así, los midriáticos específicos y los tipos de glaucoma se consideran juntos (5).

El glaucoma secundario a iridociclitis, frecuentemente responde a midriáticos tópicos, corticosteroides y diuréticos hipotensores oculares. Algunos casos de iris bombé, secundarios a una iridociclitis, pueden ser aliviados dramáticamente con una terapia intensiva midriática; otros pueden requerir intervención quirúrgica, especialmente si fallan en responder rápidamente al tratamiento médico. En glaucoma secundario a iritis, se utiliza normalmente atropina de 1 al 4% o ciclopentolato al 1 a 2%, combinado con fenilefrina al 10% (33,41,52).

Los cristalinos pueden obstruir totalmente la pupila, resultando en un iris bombé. El tratamiento preferido es fenilefrina al 10%, debido a que sus efectos son reversibles. Los diuréticos sistémicos osmóticos o hipotensores son administrados conjuntamente. Una vez que la pupila se ha empezado a dilatar, el bloqueo del cristalino es liberado y el humor acuoso deja la cámara posterior. El uso de midriáticos parasimpaticolíticos en lugar de fenilefrina al 10%, no es recomendado. En un ojo humano con ángulos iridocorneales estrechos, aún la fenilefrina al 10% puede precipitar un glaucoma agudo obstruyendo estructuralmente los ángulos (5,10,48).

Frecuentemente, los midriáticos son utilizados en los perros para prevenir la iridociclitis que ocurre después de la cirugía -

de ciclodíálisis o iridoendesis. Para este propósito, se ha encontrado preferible el uso de fenilefrina al 10% que midriáticos parasimpaticolíticos, ya que el efecto de la fenilefrina puede ser reversible por mióticos si se eleva la presión intraocular. Debido a que los músculos dilatadores del iris son estimulados, la midriasis puede facilitar el drenaje a través de la nueva abertura quirúrgica (2,20).

## CAPITULO IX

### ESTIMULADORES Y SUSTITUTOS DE LAGRIMA

#### 9.1 Sustitutos de Lágrima

El volúmen de lágrima puede aumentarse por lágrimas artificiales exógenas y por estimulación de lágrimas endógenas. Los sustitutos de lágrima y los agentes estimuladores de ésta suministran una fuente adicional (algunas ocasiones la única) de humectación al ojo. Los sustitutos de lágrima incluyen preparaciones artificiales como la metilcelulosa y el alcohol polivinil. Las drogas estimuladoras de lágrima incluyen ciertas drogas sistémicas parasimpaticomiméticas que pueden estimular directamente las glándulas lagrimales (26,39,45).

##### 9.1.1 Mecanismo de acción

En general, las soluciones acuosas como la solución salina normal no son adecuadas para sustituir la lágrima ya que estas soluciones hidrofílicas no se adhieren al epitelio corneal lipofílico. Por otra parte, los agentes viscosos, ponen en contacto la solución con el epitelio ya que en la película de lágrima normal, ésto se lleva a cabo por moléculas de mucopolisacáridos que tienen actividades lipofílicas e hidrofílicas (41, - 44).

##### 9.1.2 Principio activo, dosificación y vía de administración

###### Metilcelulosa

Es un ester sintético de la celulosa, soluble en agua en forma coloidal. Es transparente y viscoso y, se adhiere bien a la --

córnea. La tensión superficial es mayor que la del alcohol polivinil. La metilcelulosa es un agente inerte químicamente, el cual es compatible con la mayoría de las drogas oftálmicas. Se encuentra disponible como solución al 0.5% y 1%. Puede ser esterilizada por autoclave pero no por filtración, no es irritante cuando se aplica al ojo en forma tópica, pero la aplicación intraocular causa edema del estroma y del endotelio corneal (12,24,33).

#### Alcohol polivinil

El alcohol polivinil es un polímero de cadena larga. Es un polvo granular blanco antes de ser mezclado en solución. Su tensión superficial y su viscosidad son menores en comparación con la metilcelulosa, pero el alcohol polivinil tiene buenas propiedades adhesivas que prolongan el contacto de la droga con la parte externa del ojo. El alcohol polivinil puede ser esterilizado por autoclave o filtración. Cuando es instilado tópicamente en conejos e inyectado subconjuntivalmente, intracameramente o intravitrealmente, el alcohol polivinil (1.4% en solución salina isotónica) no es irritante. Con el uso de una solución de 1.4% de alcohol polivinil, la inhibición de la regeneración del epitelio corneal puede ser menor que con 0.5% de metilcelulosa (24,26,37).

#### Hidroxietil celulosa e hidropropil metilcelulosa

Recientemente se han desarrollado otros agentes humectantes para lubricar y limpiar al ojo, prolongar el contacto corneal de las drogas y sustitutos de lágrima en el síndrome del ojo seco.

Idealmente, los agentes oculares humectantes deben bajar la -- tensión en la interfase agua-lípido y poseer cualidades pareci das a la mucina. La polivinil pirrolidona es un polímero solu ble que combinada con la hidroxietil celulosa, fueron desarrol ladas específicamente para el síndrome del ojo seco. El com puesto también es utilizado como vehículo oftálmico de otras - drogas. Las cualidades de la mucina son muy semejantes a la hi droxipropil metilcelulosa que disminuyen la tensión superfi - cial en la interfase de la lágrima, prolongan el contacto cor neal en el hombre y son mejores que las del alcohol polivinil (21,39,45).

Reportes recientes informan que los compuestos de metilcelulo sa y alcohol polivinil presentan un contacto corneal de 30 mi nutos o menos. La polivinilpirrolidona con la hidroxietil celu losa parecen tener casi dos horas de tiempo de contacto (44, - 52).

### 9.1.3 Usos Clínicos

Los sustitutos de lágrima son utilizados en casos de absoluta o relativa resequedad del ojo y a menudo en combinación con -- otras preparaciones oftálmicas. Las soluciones de metilcelulo sa, alcohol polivinil, hidroxipropil metilcelulosa e hidroxie til celulosa se añaden como agentes humectantes para aumentar el tiempo de contacto de la droga con la córnea reduciendo así la frecuencia de las instilaciones. La pilocarpina y la escopo lamina muestran acción más prolongada cuando son combinadas -- con agentes humectantes, que cuando se utilizan sin ellos (1,9, 12,16).

El alcohol polivinil y la metilcelulosa al 0.5% son utilizados como preparaciones de lágrima artificial para tratar la queratitis neurogénica, queratoconjuntivitis expuesta secundaria a exoftalmos y buftalmia (6,9,41,45).

Los sustitutos de lágrima pueden ser utilizados en las tiras de fluoresceína y así facilitar la colocación del tinte en la conjuntiva bulbar (14,36).

Las soluciones más viscosas de metilcelulosa al 1% son utilizadas para la gonioscopia (14,36).

Los agentes humectantes son útiles en prevenir o minimizar los efectos abrasivos del tonómetro de Schiotz en la córnea (14, 24,47).

Para mantener la humedad, puede ser necesaria la instilación frecuente de los sustitutos de lágrima. En caso de cese agudo de la secreción de lágrima, la instilación deberá ser por lo menos cada hora para alcanzar los efectos óptimos (12,33).

## 9.2 Estimuladores de lágrima

### 9.2.1 Mecanismo de acción

En el perro, la inervación de la glándula lagrimal no está totalmente entendida, sin embargo, los nervios lagrimal, facial y cervical simpáticos, juegan un papel muy importante. Existe consenso de que los nervios parasimpáticos afectan directamente los tejidos de la glándula lagrimal y que los nervios simpáticos pueden influenciar la glándula lagrimal a través de su -

efecto en el suministro de sangre a la glándula (40,44).

En los gatos, la estimulación de fibras parasimpáticas, en el ganglio esfenopalatino, produce cambios en el potencial de acción del nervio lagrimal y en los potenciales de membrana de las células de la glándula lagrimal. Esto incrementa el flujo de la secreción lagrimal. También se pueden causar ligeros cambios en la secreción lagrimal por estimulación de los nervios preganglionares simpáticos. Las glándulas lagrimales denervadas pueden ser más sensitivas a un número de drogas. La sensibilidad de la glándula lagrimal de los gatos a agentes parasimpaticomiméticos puede ser aumentada por denervación farmacológica de la glándula con agentes parasimpaticolíticos. La glándula lagrimal en gatos tiene mayor respuesta a la pilocarpina, acetilcolina y epinefrina cuando las fibras nerviosas postganglionares simpáticas han degenerado. No se sabe el por qué de que ambas drogas tanto simpáticas como parasimpáticas sean efectivas (12,33,40,44).

La principal producción de lágrimas en el perro se lleva a cabo por la glándula lagrimal y en un menor grado por la glándula superficial de la membrana nictitante. La remoción de ambas glándulas produce queratoconjuntivitis seca en el perro. En un estudio realizando la remoción quirúrgica de la glándula lagrimal, la glándula de la membrana nictitante o una combinación de ambas, se observó que la glándula lagrimal contribuyó aproximadamente en dos tercios del volumen de la lágrima y que la glándula nictitante contribuyó con un tercio. Otras glándulas

lagrimales accesorias, tales como aquellas en la conjuntiva, -- son incapaces de mantener el volumen requerido de lágrima, -- cuando las glándulas lagrimales y nictitantes son retiradas -- (12,33,40).

El uso de agentes parasimpaticomiméticos para aumentar la secreción de lágrima depende de la presencia de tejidos funcionales productores de lágrima. Si los tejidos parenquimales son inadecuados o están atrofiados, la respuesta a las drogas estimuladoras de lágrima será mínima. Por otra parte, si la secreción reducida de lágrima se debe a la interrupción del suministro nervioso parasimpático, la respuesta a drogas estimuladoras de lágrima puede ser mayor de lo normal (4,35,42).

#### 9.2.2 Principio activo, vía de administración y dosificación

Los agentes colinérgicos pueden ser usados para estimular la producción de lágrima. Las preparaciones de mióticos oculares son convenientes y se encuentran disponibles en diferentes concentraciones. La pilocarpina ha sido la más usada en concentraciones que van de 0.25 al 4% (9,12,33,44).

La droga puede ser administrada por vía oral o instilada por vía tópica en el ojo afectado; ambas rutas presentan ventajas y limitaciones (33,42).

El comienzo del ptialismo cerca de los 30 a los 60 minutos después de la primera administración oral de la pilocarpina, es un indicador útil de que es una dosis adecuada para estimular la formación de lágrima (4,35).

Para un efecto óptimo, la dosis de pilocarpina oral debe ser -  
ajustada para cada perro. Como una regla general, una o dos go-  
tas de pilocarpina oral son administradas tres veces al día --  
con alimentos; la concentración varía con el peso del paciente  
por ejemplo, una concentración de 0.25% a 0.5% se utiliza en -  
perros de 2 a 4 kg de peso, de 1 a 2% en perros de 5 a 10 Kg -  
de peso y de 2 a 4% en pacientes de 11 a 20 kg de peso (4,33,  
35).

El efecto de la pilocarpina administrada tanto tópica como ---  
oralmente, es de 6 a 8 horas en la estimulación directa de las  
glándulas productoras de lágrima (12,42,44).

Los efectos estimuladores de lágrima por la pilocarpina varían  
en casos espontáneos de queratoconjuntivitis seca. Para eva---  
luar la droga apropiadamente, deberá ser administrada de 4 a 6  
semanas. Presumiblemente, durante este tiempo ocurre la regene-  
ración glandular o la hipertrofia. El retorno de la secreción  
de lágrima es gradual y sutil, pero puede ser determinado por  
el aumento en los valores de la prueba de Schirmer y el retor-  
no del brillo de la córnea (14,26,45).

En queratoconjuntivitis seca, el éxito con la pilocarpina de--  
pende por lo menos parcialmente de la cronicidad de la enferme-  
dad. Generalmente, mientras más tiempo ha estado presente la -  
enfermedad, se tiene menor éxito. En casos agudos o subagudos,  
las oportunidades de recuperar la producción de lágrima son --  
buenas (1,3,6,9).

La administración crónica parenteral de pilocarpina en conejos produce hipertrofia de las glándulas lagrimales (12).

### 9.2.3 Efectos Secundarios

Antes de la administración de pilocarpina, debe ser evaluada - la condición física del perro o del gato, dando especial atención a los sistemas cardiovascular y respiratorio, particularmente en pacientes seniles. La presencia de enfermedad en cualquier sistema puede contraindicar el uso de pilocarpina sistémica (12,33,44).

Los signos de intoxicación con pilocarpina de ligeros a severos son: salivación, emesis, diarrea, taquicardia, bloqueo cardíaco y edema pulmonar. El contacto abrupto de la pilocarpina no diluida con la mucosa del estómago del perro usualmente produce vómito (4,12,33,35).

La pilocarpina tópica frecuentemente irrita el ojo, dando como resultado hiperemia conjuntival, quemosis y blefaroespasma. La miosis que se presenta cuando existen opacidades de la córnea en el eje axial o en el cristalino, puede producir falta de visión o ceguera total. La pilocarpina tópica también puede intensificar la iridociclitis secundaria que acompaña a la queratoconjuntivitis seca aguda. Para minimizar estos efectos colaterales, la concentración de pilocarpina deberá ser baja, generalmente de 0.25 a 1% (3,16,52).

Cuando a un perro o a un gato se les va a dar pilocarpina oralmente, se deberá evitar el contacto con otros medicamentos co-

mo antihelmínticos organofosforados, collares antipulgas y mió-  
ticos. Estos medicamentos aumentan la sensibilidad a la pilo-  
carpina (4,35).

#### 9.2.4 Usos Clínicos

Las drogas estimuladoras de lágrima ofrecen otra opción al tra-  
tamiento de queratoconjuntivitis seca y queratitis pigmentaria  
secundaria por exposición a exoftalmos, anormalidades del pár-  
pado y buftalmos. Las secreciones aumentadas de lágrima pueden  
reducir los efectos agudos o crónicos de la exposición corneal  
proporcionando buenos resultados (12,33;41,45).

## CAPITULO X

### TINCIONES OFTÁLMICAS TOPICAS Y SISTEMICAS

#### 10.1 Tinciones oftálmicas tópicas

Las tinciones oftálmicas se usan comunmente en la oftalmología veterinaria como ayuda diagnóstica en las enfermedades de la - conjuntiva, córnea y el sistema nasolagrimal. La fluoresceína tópica y en menor grado el rosa de Bengala, han sido utiliza-- dos en la oftalmología veterinaria. El azul de ancian tópico, el azul de metileno y el azul de trypan, han sido usados solo experimentalmente (14,36).

##### 10.1.1 Mecanismo de tinción

La fluoresceína es un tinte soluble en agua que fluoresce de - color verde brillante en solución en un pH mayor de 5 y puede ser detectado por su fluorescencia en soluciones conteniendo - cantidades tan bajas como 1 ppm (24,39,47).

La tinción con fluoresceína es controlada por el pH y la solu- bilidad debido a que la fluoresceína es soluble en el agua, - los tejidos hidrofílicos en el ojo en la porción externa son - atravesados y teñidos de verde. La película precorneal y los - fluidos conjuntivales y lagrimales en la mayoría de los anima- les normalmente se tiñe con un verde ligero que es más notable en las áreas de contacto entre el ojo y los párpados. El epite- lio corneal selectivo a líquidos, es una barrera a la fluores- ceína por lo que, no la tiñe, sin embargo, la pérdida o altera- ción del epitelio corneal permite una mejor presentación de la fluoresceína, la cual se difundirá rápidamente a través del es

troma corneal hidrofílico. La membrana de Descemet no se tiñe con la fluoresceína. Para determinar exactamente el tamaño de los defectos del epitelio corneal, la córnea deberá ser examinada poco después de la administración de fluoresceína ya que el tinte se difunde rápidamente a través del estroma corneal - (21,41,42,44,45).

El rosa de bengala es una tinción vital que da un color rojo brillante a las células degeneradas o muertas y al moco. Las células epiteliales muertas retienen el rosa de bengala, mientras que las células vivas no lo hacen. El rosa de bengala no tiñe la córnea normal. Ocasionalmente, cuando se utiliza la luz de hendidura del biomicroscopio, se pueden observar ciertas áreas focales con retención del tinte en el epitelio corneal y la conjuntiva bulbar y palpebral superior no retienen la tinción, mientras que la conjuntiva ventral normalmente se tiñe ligeramente de rosa (4,12,33).

#### 10.1.2 Principio activo, dosificación y vía de administración

##### Fluoresceína

La fluoresceína es un ácido dibásico débil del grupo de los xantenos, de peso molecular de 330, que fue sintetizada por primera vez por Baeyer en 1872. Este es un colorante muy oscuro que puede ser detectado en diluciones que van de 1:10 a 1:10<sup>9</sup> (21,47).

La conversión de la luz absorbida por la fluoresceína a la luz fluorescente, es casi de un 100%. El espectro de absorción tie

ne un pico de 490 mu (de la zona azul) y la luz emitida por la fluoresceína excitada, tiene un pico de 520 mu (verde) (24,39).

La fluoresceína es un ácido muy débil, tanto que en el pH fisiológico es amortiguada y no se ioniza. En efecto, en este pH la fluorescencia por esta sustancia es solo llevada a cabo en sus valores máximos. La fluoresceína no es afectada por los niveles de oxígeno o por los tejidos. La insignificante unión a los tejidos, por la fluoresceína probablemente explica su baja toxicidad. La dosis letal de fluoresceína en el conejo es de - 2.5 gr/kg de peso corporal (12,33).

La fluoresceína está disponible en soluciones del 0.5 al 2%. - Las soluciones tópicas de fluoresceína frecuentemente han sido incriminadas como la causa de infecciones iatrogénicas oculares, ya que en una investigación realizada, el 54% de 50 soluciones de fluoresceína probadas por oftalmólogos humanos estaban contaminadas; y en 6 de estas muestras se aisló Pseudomona auroginosa. Este organismo puede provocar destrucción de la -- córnea y es probable que resista a una amplia gama de antibióticos, lo que dificulta el tratamiento y muchos de los conservadores comunes como el cloruro de benzalconio y clorbutanol-- se inactivan con la tinción y el acetato de clortrexidina es - incompatible con la fluoresceína, pero la fluoresceína es estable al calor, por lo que, puede ser esterilizada por medio del autoclave (14,21,33).

Debido a que las soluciones de fluoresceína son susceptibles a la contaminación, no se recomienda su uso en esta presentación

sino la de tiras impregnadas con fluoresceína (estériles). Esta presentación es más práctica y segura (14,21,33).

La fluoresceína es aplicada tópicamente en el ojo por medio de una tira impregnada en solución del 0.5% al 2%, que se coloca en el saco conjuntival inferior o en la conjuntiva bulbar dorsal. Se puede adicionar una gota de metilcelulosa al 0.5% o al alcohol polivinil en la tira de fluoresceína para facilitar la transferencia de la tinción (14,36,42).

### Rosa de Bengala

El rosa de bengala difiere de la fluoresceína en que tiñe las células muertas y sus núcleos. Además, tiñe selectivamente, -- las células de la córnea sin vida, las de la conjuntiva así como el moco que se tiñen fácilmente de un rojo intenso (9,26, - 45,52).

Se instila tópicamente una sola gota de la tinción en solución al 0.5% después de un examen cuidadoso del ojo, incluyendo los valores de la prueba de lágrima de Schirmer, debido a que el rosa de bengala se usa casi exclusivamente en el diagnóstico de aproximación clínica de la producción inadecuada de lágrima. Después de un minuto de haber aplicado la gota, el exceso de la tinción se retira aplicando gentilmente una solución --- irrigante oftálmica o solución salina (14,36,44).

Debido a que los anestésicos tópicos pueden producir destrucción epitelial, su uso anterior al rosa de bengala puede producir falsos positivos. De la misma forma, si se desea aplicar

fluoresceína, ésta deberá ser instilada primero ya que la intensa tinción del rosa de bengala enmascarará la de la fluoresceína (6,16).

En la queratoconjuntivitis seca leve, la retención del rosa de bengala es mínima y consiste de pequeñas áreas punteadas del colorante, por lo que, el uso de la lámpara de hendidura del biomicroscopio facilitará su observación. En los casos más severos, la retención es excesiva, lo que facilita su detección sin la magnificación de la lámpara biomicroscópica (14,33,47).

#### 10.1.3 Efectos secundarios

La tinción de fluoresceína rara vez irrita el ojo, pero se pueden presentar en algunas ocasiones blefaroespasmos, quemosis o hiperemia conjuntival (12,41,42).

El rosa de bengala frecuentemente irrita el ojo en el hombre y en los animales, pero no lo suficiente como para no utilizarla. La solución al 1% produce irritación ocular y molestias en el 70% de los ojos en humanos, pero el uso al 0.5% en perros no produce irritación excesiva (21,35,39).

#### 10.1.4 Usos clínicos

##### Tinción de fluoresceína

El principal uso de la fluoresceína tópica es para detectar úlceras corneales. Una vez que la barrera epitelial corneal ha sufrido algún daño, la fluoresceína penetra rápidamente, presentándose como una intensa fluorescencia de color verde, el color exacto varía un poco con la acidez de la capa de lágrima

precorneal. La capa de lágrima normal ligeramente ácida, se tiñe de un color amarillo anaranjado y los fluidos más alcalinos se tiñen de color verde. Si las tiras impregnadas con fluoresceína son aplicadas directamente en la córnea, el exceso de la tinción puede cubrir algunas lesiones pequeñas o producir falsos positivos. Después de que ha sido aplicada la fluoresceína, la córnea deberá ser examinada inmediatamente ya que si no se hace así, el tamaño de la úlcera se puede sobreestimar debido a que la fluoresceína se difunde rápidamente y se puede teñir el estroma adyacente, la luz ultravioleta o el azul de cobalto pueden exacerbar la fluorescencia de esta tinción y así permitir la detección de la fluoresceína en úlceras muy pequeñas (3,14,33,35,42,44).

La fluoresceína es útil en delimitar cuerpos extraños en la córnea, especialmente los de tipo alcalino. Cuando la cámara anterior ha sido parcialmente penetrada, la fluoresceína tópica puede ser utilizada para demostrar el goteo del humor acuoso alrededor del cuerpo extraño (12,14,36).

La fluoresceína es útil en la detección de la patencia del conducto nasolagrimal. Se coloca una tira de fluoresceína en el saco conjuntival inferior hasta que se humedece adecuadamente. Se puede instilar una o dos gotas de solución salina estéril si la lágrima no es suficiente para humedecer la tira. La cabeza del paciente puede ser inclinada levemente para ayudar al drenaje de las lágrimas a través del sistema nasolagrimal. La solución de fluoresceína generalmente aparece en las fosas na-

sales de 1 minuto a 5 minutos en perros y gatos. Se debe comparar el tiempo de pasaje en ambos lados. En muchas razas braquicefálicas se presentan falsos negativos a esta prueba porque la tinción pasa del sistema nasolagrimal al orificio interno (de la nariz) para entrar a la nasofaringe. La inspección de la lengua en su porción caudal y de la faringe con una luz ultravioleta puede confirmar el paso en las razas braquicefálicas o en gatos que parpadean inmediatamente y remueven rápidamente la tinción de las fosas nasales (14,33,36,44).

La fluoresceína es utilizada en forma tópica en el hombre y animales para medir la presión por el método de tonometría por aplanación. La impregnación con fluoresceína en la córnea es necesaria para prevenir una sobreestimación de la presión intraocular en las lecturas del tonómetro por aplanación. La concentración óptima de la fluoresceína es de 0.25% (14,21,39).

#### Rosa de Bengala

El uso del rosa de bengala es aplicable a muchas de las condiciones externas del ojo en el perro incluyendo queratoconjuntivitis seca, ciertos tipos de queratitis pigmentaria, úlceras corneales, daño a la córnea después del uso de anestésicos tópicos y queratitis por exposición (14,52).

La tinción de rosa de bengala es más sensitiva y confiable para el diagnóstico de queratoconjuntivitis seca que con la prueba de Schrimmer. Ya que se han observado tinciones corneales con rosa de bengala en algunos perros donde los valores de la prueba de Schrimmer en estos animales fueron normales y uno a -

dos años después, algunos de estos perros desarrollaron queratoconjuntivitis seca y mostraron valores de Schrimmer muy bajos. También en algunos casos de queratitis pigmentaria canina donde no se determina la causa y la tinción de rosa de bengala ha sido positiva y los valores de la prueba de Schrimmer están dentro de los límites aceptables, puede indicar que la córnea esté posiblemente expuesta o que exista un deficiente parpadeo, lo que puede ocasionar una queratitis central con una pigmentación corneal como resultado (12,16,33).

## 10.2 Tinciones oftálmicas sistémicas

La angiografía con fluoresceína de la retina y de la coroides ha constituido una verdadera revolución ya que permite pasar de la observación morfológica del fondo del ojo a una observación dinámica, basada en el estudio de los distintos estadios del paso del contraste fluoresceínico por la circulación ocular (21,47).

### 10.2.1 Mecanismo de acción

La fluorescencia es la propiedad que tienen ciertos cuerpos para emitir radiaciones de una longitud de onda superior en cuanto reciben radiaciones de una longitud de onda dada; así, la fluoresceína estimulada por una luz azul de 4900 Å emite una radiación amarillo verdosa de unos 5200 Å. La angiografía con fluoresceína del fondo de ojo utiliza esta propiedad, estudiando las variaciones de fluorescencia a nivel de los vasos oculares (14,21,47).

Una vez aplicada la fluoresceína por vía endovenosa, ésta se -

liga en un 60% de sus moléculas a la albúmina sérica y la restante queda libre. La fluoresceína libre entra a la coriocapilar y empieza a filtrarse desde la capa vascular debido a la alta permeabilidad de los poros fenestrados de estas estructuras. Esta tinción se difunde a través de las capas coroidales y esclera, e incluso penetra las membranas basales del epitelio pigmentario retineal y de Bruch. Sin embargo, las zonulas ocluyentes entre las células epiteliales retineales pigmentarias adyacentes previenen que la fluoresceína entre a la retina neurosensora. La angiografía con fluoresceína se divide en varias fases: coroidal, arteriolar-capilar-venula retineal y recirculación (12,21,33,44).

Tanto la fluoresceína libre como la ligada, atraviezan la secuencia venula-capilar-arteriola de la vasculatura retineal. La tinción es retenida entre el lumen de estos vasos por las estrechas uniones entre las células endoteliales. Cuando existe daño a una o a ambas de estas barreras, la fluoresceína entra a la retina (12,14,46).

#### 10.2.2 Principio activo, dosificación y vía de administración

En un estudio comparando 10, 25 y 50 mg/kg de fluoresceína por vía endovenosa en el perro, se encontró que la dosis de 25 mg produce la óptima fluorescencia y los mínimos efectos colaterales (primariamente emesis y fluorescencia del humor acuoso y del cuerpo vítreo). La dosis de fluoresceína para el gato de una solución al 10% es de 2 ml. La dosis óptima para la fluoresceína se basa en la fluorescencia máxima de los vasos, los mínimos efectos colaterales sistémicos y oculares y la observa

ción de la fase de recirculación (12,14,33).

La tinción es inyectada rápidamente en la vena cefálica. Una sujeción adecuada es crítica para la angiografía con fluoresceína ya que el proceso se desarrolla en segundos y cualquier movimiento del paciente puede interrumpir la secuencia fotográfica. Se prefiere la sedación o tranquilización que la anestesia general, debido a que ésta última causa enoftalmia, miosis, rotación ventromedial y protrusión de la membrana nictitante. Una sujeción adecuada se obtiene con la sedación a base de acepromazina (0.5 mg/kg I.V.) e hidrocloreuro de ketamina (10 mg/kg I.M.) Una técnica diferente de administración para la angiografía con fluoresceína en el gato es por administración arterial rápida de un volumen pequeño de solución de la tinción al 10% (12,14,33).

La pupila debe estar ampliamente dilatada antes de la angiografía. El lapso entre la inyección endovenosa del colorante y su aparición en el fondo de ojo es variable, pero está entre 4 a 12 segundos (12,14,21,33).

### 10.2.3 Efectos Secundarios

Aunque las complicaciones más frecuentes por la aplicación de la fluoresceína endovenosa son las náuseas y el vómito, también se pueden presentar reacciones alérgicas. Se han reportado en el hombre reacciones en la piel, hasta reacciones más alarmantes que incluyen edema laríngeo, vasodilatación cutánea y conjuntival y edema de las extremidades, en donde fue necesario la hospitalización para controlar estas reacciones. Como -

medida de seguridad debe usarse un cateter endovenoso rutinariamente cuando se aplique fluoresceína endovenosa, así como tener disponible una sonda endotraqueal, soluciones de corticosteroides y fluidos (14,21,24,39,47).

Los dueños deberán estar conscientes de la coloración transitoria de la piel y la orina después de la aplicación de esta tintura en forma endovenosa (12,33).

#### 10.2.4 Usos clínicos

La fluoresceína endovenosa es una valiosa ayuda para el diagnóstico de lesiones en la vasculatura retineal y uveal. La fluoresceína no atravieza normalmente la barrera sanguínea de la retina, ni penetra la vasculatura normal del iris, sin embargo, se difunde de los vasos coroidales y escleróticos, caudal al epitelio pigmentario de la retina. La fluoresceína atravieza la vasculatura retineal cuando existen alteraciones en los vasos sanguíneos retineanos o en el epitelio pigmentario, como ocurre durante la coroidoretinitis. Este goteo de la fluoresceína puede ser registrado fotográficamente u observado por oftalmoscopia indirecta y con filtros apropiados (12,14,33,44).

En enfermedades inflamatorias activas, el goteo de la fluoresceína es detectado como en: la toxoplasmosis, peritonitis infecciosa felina, distemper canino, infecciones fungales (blastomycosis o criptococosis), retinopatía hipertensiva y otras entidades capaces de alterar la permeabilidad de los sistemas vasculares uveales o retineales (12,14,33,44).

LITERATURA CITADA

- 1.- Aguirre, G.: Medicamentos utilizados en oftalmología veterinaria. Apuntes del curso de oftalmología en pequeñas especies. México, D.F. 1979. AMNVEPE Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. (1979).
- 2.- Bistner, S.I., Aguirre, G. and Batik, G.: Atlas of Veterinary Ophthalmic Surgery. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1977.
- 3.- Bistner, S.: Terapéutica Ocular, Terapéutica Veterinaria, Práctica Clínica en Especies Pequeñas, Tomo I, Editado -- por: Kirk, R.W., 522-531, Ed. CECSA, México 1984.
- 4.- Brightman, H.A.: Current Concepts in Ocular Pharmacology. The Veterinary Clinics of North America. 10: 261-280 W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980.
- 5.- Brooks, E.D., Dziejyc, J.: The Canine Glaucoma: Pathogenesis, Diagnosis & Treatment. Comp. Cont. Ed. Pract. Vet., 5: 292-298 (1983).
- 6.- Bryan, M.G.: Introduction to Comparative Ophthalmology. - Washington State University, Pullman, Washington, 1981.
- 7.- Cooley, M.P.: Manual de Cirugía Oftálmica en Pequeñas Especies; Revisión Bibliográfica. Tesis de Licenciatura. - Fac. de Med. Vet. y Zoot., Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. 1981.
- 8.- Covino, G.B.: Farmacocinética de Anestésicos Locales. Farmacocinética de los Anestésicos. Editado por Prys-Roberts C y Hug C. Carl 232-244 Editorial El Manual Moderno, México, 1986.
- 9.- Dziejyc, J.: Ocular Therapeutics. University of Florida - Veterinary Ophthalmology Notes. University of Florida, Florida, 1985.
- 10.- Flores, E.B.: Glaucoma canino y felino, diagnóstico y tratamiento. Estudio Recapitulativo. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot., Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. 1985.
- 11.- Gabriel, L.: The Action and Toxicity of Local Anesthetic Agents. Textbook of Veterinary Anesthesia. Edited by Soma R. Lawrence 443-449. The Williams Wilkins Company, Baltimore, 1971.
- 12.- Gelatt, K.N.: Veterinary Ophthalmic Pharmacology and Therapeutics 2nd Ed. V.M. Publishing, Inc., Manhattan, Kansas 1978.

- 13.- Gelatt, K.N., Gum, G.G., Williams, W.L. and Gwing, M.R.: Ocular Hypotensive Effects of Carbonic Anhydrase Inhibitors in Normotensive and Glaucomatous Beagles. J. Am. Vet. Res., 40: 334-345 (1979).
- 14.- Gelatt, K.N.: Ophthalmic Examination and Diagnostic Procedures. Textbook of Veterinary Ophthalmology. Edited by: Gelatt, K.N. 230-237 Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
- 15.- Gelatt, K.N., Gum, G.G., Brooks, E.D., Wolf, E.D. and -- Bromberg, M.N.: Dose response of topical pilocarpine-epinephrine combinations in normotensive and glaucomatous Beagles. J. Am. Vet. Res., 44: 2018-2028 (1983).
- 16.- Gelatt, K.N.: Terapeuticas oculares. Apuntes del curso de oftalmología en pequeñas especies. México, D.F. 1984. Fac de Med. Vet. y Zoot., Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. (1984).
- 17.- Goodman, G.A., Goodman's, S.L. and Gilman, A.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6a. Ed. Medica Panamericana, México, D.F., 1981.
- 18.- Greene, E.C., Gene, O.K., Barsanti, A.J.: Antimicrobial - Chemotherapy. Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat. Edited by Greene, E.C. 144-183. - W.B. Saunders Company, Philadelphia 1984.
- 19.- Guerrero, G.L.: Queratitis Ulcerativa en Perros y Gatos - Diagnóstico y Tratamiento. Estudio Recapitulativo. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot., Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. 1984.
- 20.- Gwin, R.M.: Veterinary Ophthalmic Pharmacology, Part III, Pharmacologic Agents that reduce intraocular pressure, -- edited by: Gelatt, K.N. 181-204, Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
- 21.- Herreman, C.R.: Oftalmología. Ed. Interamericana. México 1977.
- 22.- Jenkins, L.W.: Pharmacologic Principles in Therapeutics. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat, Tomo I, 2nd Ed. Edited by: Ettinger 321-323 W.B. Saunders, Philadelphia, 1983
- 23.- Kaminer, T.M.: Manual sobre el uso de antimicrobianos en la clínica de pequeñas especies. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot., Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. 1982.
- 24.- Leitman, W.M., Gartner, S. y Henkind, P.: Examen y diagnóstico oftalmológico. Manual de oftalmología básica. 2a. ed. Ediciones P.L.M., México, 1982

- 25.- Lumb, V.W.: Anestesia Veterinaria. Editorial Continental México, 1979.
- 26.- Magrane, W.G.: Canine Ophthalmology. 3rd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
- 27.- Marlin, L.C.: Ocular infections. Clinical Microbiology - and Infectious Diseases of the Dog and Cat. Edited by: - Greene, E.C. 301-318 W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1984.
- 28.- Moller, I., Cook, S.C., Peiffer, L.R., Nasisse, P.M. and Harling, E.D.: Indications for and Complications of Pharmacological Ablation of the Ciliary Body for the treatment of Chronic Glaucoma in the Dog. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 22: 319-326 (1986).
- 29.- Moses, A.R.: Adler's Physiology of the eye clinical application 5th ed. The C.V. Mosby Company. Saint Louis, 1970.
- 30.- Nasisse, P.M.: Manifestations, Diagnosis and Treatment of Ocular Herpesvirus Infection in the Cat. Comp. Cont. Ed. - Pract. Vet. 4: 962-968 (1982).
- 31.- Ocampo, C.L., Sumano, L.H.: Anestesia Veterinaria en Pequeñas Especies. McGraw Hill, México, 1985.
- 32.- Peiffer, R.L., Stowe, M.C.: Veterinary Ophthalmic Pharmacology Part I Principles. Edited by: Gelatt, K.N. 160-167, - Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
- 33.- Pfeiffer, R.L.: Veterinary Ophthalmic Pharmacology, Part - II, Antimicrobial and Antiinflammatory agents. Edited by: Gelatt, K.N. 167-181 Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
- 34.- Piercy, T.W.D.: Therapeutics in Practice. The Vet. Rec. - 116: 99-104 (1985).
- 35.- Quinn, J.: Ocular Therapeutics AAHA's 46th Annual Meeting Proceedings (1979).
- 36.- Ramírez, O.L.: Procedimientos y Técnicas de Diagnóstico de las Enfermedades Oftálmicas en Perros y Gatos. Estudio Re-capitulativo. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y - Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. 1984.
- 37.- Records, E.R.: Gentamicin in Ophthalmology. Ophthalmology. Sur., 21: 49-56 (1976).
- 38.- Rubin, F.L. and Gelatt, K.N.: Analgesia of the eye. Text-book of Veterinary Anesthesia, Edited by: Soma R. Lawrence 489-498 The Williams & Wilkins Company, Baltimore, - 1971.

- 39.- Saraux, H., Chevabraud, J.: ABC de Técnicas en Oftalmología. Fondo editorial de Masson, Barcelona 1984.
- 40.- Schmidt, M.G., Coulter, D.B.: Physiology of the eye. Text book of Veterinary Ophthalmology. Edited by: Gelatt, K.N. 129-157, Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
- 41.- Sciveres, A.I.: Tratado de Oftalmología Veterinaria. Editorial Albatros, Argentina, 1980.
- 42.- Severin, G.A.: Veterinary Ophthalmology Notes, 2nd. Ed. - Colorado State University, Fort Collins, Colorado, 1976.
- 43.- Short, E.C.: Clinical Veterinary Anesthesia. A guide for the practitioner. The C.V. Mosby Company. Saint Louis, - 1974.
- 44.- Slatter, D.H.: Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. Ed. W.B.Saunders, Philadelphia, 1981.
- 45.- Startup, F.G.: Diseases of the canine eye. Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1969.
- 46.- Vale, J., Cox, B.: El ojo y los medicamentos. Ediciones P L.M., México 1984.
- 47.- Vaughan, D., Asbury, T.: Oftalmología General 4a. Ed. Editorial El Manual Moderno, México, 1976.
- 48.- Villa, L.M. de: El cristalino y sus enfermedades. Estudio Recapitulativo. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. 1985
- 49.- Warren, G.R.: Small Animal Anesthesia. The C.V. Mosby Co. St. Louis, Missouri, 1986.
- 50.- Wulfing, B.: Anestesia superficial de la córnea y conjuntiva. Manual Ilustrado de Anestesia Local Eriksson Ejnar 26-30. Astra Chemicals. Edo. de México, 1969.
- 51.- Wyman, M.: Anti-infectives in Ophthalmology. The veterinary clinics of North America. Edited by: Powers, E.T. 5(1): 71-80 W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1975.
- 52.- Wyman, M.: Ocular Therapeutics. Current Veterinary Therapy IX, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.