

11234
2/2/85



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

13
[Signature]

26/30
[Signature]

USO DE INDOMETACINA TOPICA EN
LA CIRUGIA EXTRACAPSULAR CRISTALINEANA

TEJIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. GONZALO MARTINEZ FRANCO



MEXICO, D. F.

HOSPITAL OFTALMOLOGICO
DE NTRA. SRA. DE LA LUZ
★ ENE. 2 1989 ★
EZEQUIEL MONTES 135
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.

1989



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

INDICE

Introducción	1
1. La catarata y su historia quirúrgica	3
2. La cirugía extracapsular	6
3. Las Prostaglandinas:	
A) Historia	9
B) Biosíntesis	10
C) Efectos oculares	10
4. La Indometacina:	
A) Historia	12
B) Química y propiedades farmacológicas	12
C) Usos en Oftalmología	13
5. Objetivos	17
6. Material y Métodos	18
7. Técnica quirúrgica	23
8. Resultados	25
9. Discusión	31
Bibliografía	34

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Edad (años).....	19
Tabla 2	Número y porcentaje de pacientes por sexo	19
Tabla 3	Tipo de catarata y medicación	21
Tabla 4	Dimensiones pupilares medias	26
Tabla 5	Diferencia de las medidas pupilares (H+V)/2 entre pre y postoperatorio (mm)	27
Tabla 6	Diferencia de las áreas pupilares entre pre y postoperatorio	27
Tabla 7	Respuesta inflamatoria a las 24 horas postoperatorias	29
Tabla 8	Presión intraocular a las 24 horas postoperatorias (mmHg)	30
Tabla 9	Regularidad pupilar al onceavo día postoperatorio	30

INTRODUCCION

La cirugía de catarata ha sufrido cambios significativos en los últimos quince años con el advenimiento de instrumental y nuevas técnicas quirúrgicas, que permiten al cirujano facilitar el procedimiento obteniendo mejores resultados postoperatorios.

Es por ello que algunos autores ¹, consideran que la técnica extracapsular se ha convertido en el método preferido de remoción cristalini²ana, y las contraindicaciones para su uso actualmente son pocas y parecen estar disminuyendo mientras más experiencia se gana con dicho proceso .

El éxito de las extracciones extracapsulares se consigue por una preparación cuidadosa del ojo en el preoperatorio para asegurar la máxima midriasis (introducida desde 1801 por Himly ³), una presión intraocular baja y una adecuada aquinesia y anestesia del paciente. Cuando la intervención quirúrgica comienza, la ejecución de los primeros pasos sienta la base que determina la facilidad o dificultad de toda la cirugía.

Se ha enfatizado con frecuencia que la clave del éxito de la cirugía extracapsular es una capsulotomía adecuada. Para conseguir esto, así como facilitar la subsiguiente extracción del núcleo y la aspiración de la corteza cristalini⁴ana, una pupila bien dilatada es más útil. Por el contrario, una pupila pequeña aumenta el riesgo de complicaciones .

No es infrecuente que exista una miosis progresiva que estorbe la visualización directa por el cirujano. Ha sido postulado que esto puede deberse, en parte, a la manipulación quirúrgica del iris con la consiguiente liberación de prostaglandinas⁵ (PG), las cuales tienen múltiples efectos en el tejido ocular, incluyendo una poderosa acción constrictora en el esfínter del iris⁶, que es independiente de los receptores colinérgicos⁷ y no es bloqueada por la atropina.

Algunos medicamentos como la epinefrina han sido utilizados intraocularmente durante el procedimiento para evitar dicho fenómeno constrictor, sin embargo, ha logrado demostrarse que esto produce un trauma tóxico en el endotelio corneal^{8,9}, así como también la posibilidad de inducir un edema macular cistoide¹⁰ y alteraciones cardiovasculares importantes durante el transoperatorio^{11,12}.

Este estudio examina el efecto del uso en el preoperatorio de indometacina tópica (un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas) en el tamaño de la pupila durante la extracción de la catarata, así como la respuesta inflamatoria y la presión intraocular en el postoperatorio.

1. LA CATARATA Y SU HISTORIA QUIRURGICA.

Una causa común de ceguera es la catarata, entidad considerada en la antigüedad como la caída de un humor proveniente del cerebro, el cual ocupaba el espacio comprendido entre el cristalino y la pupila, concepción aparentemente originada en la India de donde paso a la Escuela de Medicina de Alejandria donde expresaban este concepto humoral con el término "Hypochysis", traducido luego al latín clásico como "Suffusio" cuya traducción árabe fue "Nuzul-el-ma" (caída de agua).

Basándose en esta concepción, Constantinus Africanus, monje cartaginés perteneciente a Monte Casino, traductor de los escritos médicos árabes, al latín medieval, le dió el nombre de catarata.

Es en 1600, cuando Fabricius Ab Aquapendente, de Padua, localiza acertadamente la posición anatómica del cristalino, y no es hasta 1705 cuando el francés, Michel Pierre Brisseau, demostró que la catarata era una opacificación del cristalino y no un humor coagulado enfrente de él, corroborado por Charles Saint-Yves en 1707 al extraer uno opacificado el cual se encontraba luxado a cámara anterior.

Dicha patología, desde entonces y hasta la fecha, ofrece como único tratamiento el quirúrgico, siendo el Susruta-Samhita el primer libro médico que hace mención a la cirugía, en donde se describe el método de reclinación de la catarata (cataratotopiasis) usado por el noble cirujano hindú Susruta, quien se cree vivió

alrededor del año mil antes de Cristo, método que posteriormente reconocieron Galeno y Ceiso.

En la obra Contenido de medicina del siglo IX del médico árabe Rhazes (Al-Razi), se da el primer antecedente de la cirugía extracapsular por un contemporáneo de Galeno, Antylos, quien punciona una catarata succionando su contenido con una pipeta de cristal, técnica aparentemente seguida en el siglo X por Ammar.

El año de 1748 marca el inicio de una nueva era para la cirugía de la catarata. El médico francés Jacques Daviel (1696-1762) publica su técnica para la extracción de ésta, desde su posición original por detrás del iris, mediante maniobras extracapsulares.

Dichos procedimientos continúan evolucionando hasta llegar en 1752 a su extracción intracapsular por el londinense Samuel Sharp, técnica que recibe aportaciones con el tiempo por Mooren (1862) con sus iridectomías preliminares, Jacobson (1862) con incisiones lúmbicas, Bajardi (1875) con iridectomía periférica, Terson (1870) con extracción cristalíniana mediante su tracción capsular, W. Williams (1867) con su aportación de suturas corneoesclerales así como Kalt en 1897, Karl Koller (1884) la anestesia tópica, Van Lint (1914) la aquinesia orbicular, Elshing (1928) la anestesia regional, Barraquer (1917) el erisifaco y en 1958 la zonulolisis enzimática, hasta llegar al polaco Tadeus Krwawicz en 1961, quien contribuye con la maniobra de extracción con gas criógeno, realizándose desde entonces y con pocas

modificaciones dicha cirugía intracapsular como hasta ahora la
3,13
conocemos .

Una de las técnicas más recientemente concebidas es la faco-
emulsificación, publicada en 1967 por Charles D. Kelman ¹⁴,
un año después del inicio de cirugías extracapsulares con
aspiración-irrigación ¹⁵, siendo una variante la facocriolisis,
¹⁶
descrita por John P. Shock en 1974 .

Desde entonces y cada vez más frecuentemente, la cirugía
extracapsular es el procedimiento quirúrgico para la extracción
15
de la catarata más comunmente utilizado en los últimos años .

2. LA CIRUGIA EXTRACAPSULAR.

Múltiples avances en instrumentación¹⁷, técnica y el uso de medicamentos intraoculares¹⁸, han minimizado la dificultad de la cirugía extracapsular, lográndose con ello aportar al paciente mejores resultados.

Es así como esta técnica mediante irrigación-aspiración según reporte estadístico de Dowling en los Estados Unidos en 1985¹⁹, ocupa el 55.6% de las extracciones cristalínicas con tendencia a un incremento al igual que los implantes intraoculares en un 66.8% de las cirugías y conducta ambulatoria en el 14.5% de los casos, en contraste al reporte hecho en 1969 por el Doctor Hyde²⁰, donde la cirugía intracapsular ocupaba más del 95% de las extracciones, con una estancia hospitalaria de dos a cuatro días.

Algunos de los beneficios que otorga dicha cirugía, y motivo por el cual ha ido aumentando su preferencia al conservar intacta la barrera cápsulo-zonular posterior, es el prevenir la pérdida vitrea⁴, disminuir el edema macular cistoide^{21,22}, proveer alguna protección contra la endoftalmitis²³, y reducir el riesgo de desprendimiento de retina²² y notablemente el de neovascularización iridiana en casos de retinopatías proliferativas²⁴, complicación extensamente referida^{25,26,27,28} al realizar extracciones cristalínicas con retiro o ruptura de la cápsula posterior, la cual según Moffat²⁹ y Thompson³⁰ sirve de barrera para impedir la migración de un factor vasoproliferativo no identificado del vítreo o la retina al segmento anterior del

ojo. Dicha hipótesis ha sido experimentalmente comprobada por algunos autores ^{30, 31}.

En dicho procedimiento, han sido reportadas como causas predisponentes de debilitamiento capsular posterior lo cual condiciona su ruptura transoperatoria, la miopía alta, catarata avanzada ³², pupila pequeña ³³, ausencia de hipotonicidad preoperatoria ^{32,34} y apertura corneal insuficiente, así como el síndrome de exfoliación en el cual espontáneamente se presenta dislocación y desplazamiento cristalino ^{35,36}.

Otros autores atribuyen la ruptura capsulo-zonular posterior, a errores quirúrgicos o inexperiencia ³⁷, excepto en casos de catarata traumática ³².

⁴
El doctor Guzek, en un estudio realizado en mil casos operados mediante técnica extracapsular con cánula de Simcoe o facoemulsificación, reportó estadísticamente como complicaciones transoperatorias la pérdida vítrea en un 4.3% y la ruptura capsulo-zonular posterior en el 5.7%, encontrando significativamente como único factor de riesgo condicionante de las complicaciones, el decremento del tamaño pupilar. La incidencia de pérdida vítrea en pacientes con pupilas mayores a 6 mm fue únicamente del 2.8%, comparado al 5.9% en aquellos con pupilas más pequeñas, concluyéndose que los pacientes con dilatación pupilar máxima menor a 4.5 mm, tienen cinco veces mayor riesgo que aquellos que poseen una pupila mayor. Los pacientes con presiones mayores a 20 mmHg en el

preoperatorio, sólo mostraron un pequeño incremento como factor de riesgo para la presencia de complicaciones.

Se ha reportado que el tejido más vulnerable durante el procedimiento es el endotelio corneal, el cual puede sufrir un daño irreversible ³⁸. Ejemplos de trauma físico a dicho órgano son el doblamiento y estiramiento corneal ³⁹, contacto directo con instrumentos ^{40,41}, contacto vitreocorneal ⁴² y el flujo fuerte de las soluciones de irrigación ^{43,44}.

Se ha documentado desde hace más de veinticinco años, a partir del primer reporte hecho en 1962 por Gormáz ⁴⁵, que existe un incremento agudo de la presión intraocular después de la extracción cristaliniana, tanto en la técnica intracapsular ^{46,47} como con la extracapsular ^{48,49,50}.

El mecanismo exacto de dicho fenómeno es aún desconocido, pero se piensa pueda ser ocasionado por una obstrucción de la red trabecular por fragmentos zonulares, deformación de las estructuras angulares, o bien una liberación de prostaglandinas por el proceso inflamatorio, lo cual condiciona una ruptura de la barrera hematoacuosa ⁵⁰.

3. LAS PROSTAGLANDINAS.

A) Historia

Fue en 1935 cuando las prostaglandinas fueron llamadas por este nombre por el sueco Euler, debiendo pasar varias décadas antes de que éstos autacoides fueran ubicados como hormonas locales, sintetizadas por todos los tejidos del cuerpo y pudiendo afectar a éstos de diversas maneras ⁵¹.

Las prostaglandinas son ácidos carboxílicos no saturados de 20 carbonos con un anillo de ciclopentano y no fue hasta a partir de 1973 cuando se empieza a comprender que las "clásicamente conocidas" (PGE₂ y PGF₂ ^{alfa}) constituyen tan sólo una fracción de los productos fisiológicamente activos del metabolismo del ácido araquidónico ⁵².

⁵³
Ambache fue el primero en demostrar su síntesis por tejidos intraoculares. En estudios buscando mediadores de la respuesta irritativa ocular, se encontró en iris de conejos una mezcla de sustancias biológicamente activa a la cual llamaron "Irin". Tales extractos mostraron posteriormente contener prostaglandinas de los tipos E y F ^{54,55}, aunque en recientes estudios del metabolismo del ácido araquidónico por la uvea anterior ⁵⁶ se asume que el "Irin" contiene otros eicosanoides aún no identificados, por lo cual los efectos biológicos no únicamente ^{57,58} son atribuidos a este tipo de prostaglandinas.

En la década pasada, fue también identificada la síntesis de

productos ciclooxigenados lábiles tales como el tromboxano A₂ y las prostaciclina⁵¹s, los cuales han demostrado ser los productos más activos del metabolismo del ácido araquidónico.

B) Biosíntesis.

En el hombre, el ácido araquidónico deriva del ácido linoléico de la dieta, siendo liberado de los fosfolípidos por la fosfolipasa A₂. Posteriormente este se metaboliza a productos oxigenados por medio de dos mecanismos enzimáticos, una ciclooxigenación y una lipooxigenación. En la primera, la enzima microsomal principal se denomina ciclooxigenasa de los ácidos grasos, produciendo con su interacción derivados endoperóxidos cíclicos (PG G, H), los cuales al isomerizarse dan origen al resto de las prostaglandina⁵²s.

C) Efectos oculares.

Evidencias sugieren, que ciertas prostaglandinas son mediadoras de algunos tipos de inflamaciones intraoculares experimentalmente inducidas mediante su introducción intracamerular, o bien sintetizadas a partir de un trauma uveal anterior^{59,60}, iridotomias con láser⁶¹, trabeculoplastia⁶², o cirugías de segmento anterior y extracción de catarata⁵, produciendo en los conejos, los tipos E y F una ruptura de la barrera hemato-acuosa lo cual condiciona un aumento de la presión intraocular^{63,64}, así como también una acentuada miosis pupilar con hiperemia iridiana^{6, 66}, siendo la fracción E porcentual-²

mente la más elevada en humor acuoso.

Sin embargo, múltiples estudios en los últimos cinco años han demostrado que algunas prostaglandinas como la F⁶⁵ ₂ mediante su aplicación tópica en humanos, tiene un potente efecto hipotensor ocular ocasionado por un incremento en el flujo de salida uveoescleral, con la única salvedad de producir como efecto secundario gran hiperemia conjuntival y sensación de cuerpo extraño^{66,67}. Este efecto hipotensor fue observado con mayor frecuencia en pacientes con glaucoma exfoliativo⁶⁸.

Así mismo, se ha demostrado la mediación de prostaglandinas E₂ y E₁ en procesos inflamatorios oculares externos, induciendo liberación de leucocitos polimorfonucleares en el fluido lagrimal⁸⁰, lo cual las propone como factor patogénico de la neovascularización corneal¹⁰⁵.

4. LA INDOMETACINA.

A) Historia.

La indometacina fue el resultado de una búsqueda exhaustiva, para encontrar un medicamento con propiedades antiinflamatorias. Fue introducida inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide y transtornos afines en 1963, difundiéndose posteriormente su uso para el tratamiento de inflamaciones generales siendo limitado a menudo su empleo por su alta toxicidad. El desarrollo, química y la farmacología, fueron extensamente reseñados por Shen y Winter en 1977 ⁶⁹.

⁷⁰
Perkins y MacFaul en 1965, son los primeros en utilizarla con fines oculares mediante su administración oral para disminuir la uveitis, el dolor y la inflamación que siguen a la cirugía ocular.

Las primeras aplicaciones oculares tópicas, fueron realizadas en conejos en 1967 por Merck and Co., con el fin de valorar su efecto en procesos inflamatorios externos ⁷¹.

B) Química y propiedades farmacológicas.

La indometacina es un derivado metilado del indol con un peso molecular de 357.78 y un Ph de 4.6, la cual posee notables propiedades antinflamatorias y analgésico-piréticas ⁷² semejantes a la de los salicilatos, siendo más potente que la aspirina, aunque las dosis toleradas son menores por su gran toxicidad ⁵².

Es uno de los inhibidores más potentes de la prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa)⁷³, enzima que cataliza el primer paso del ácido graso precursor (ácido araquidónico), al intermediario endoperóxido inestable PG G₂, el cual lleva a la síntesis del resto de prostaglandinas hasta la formación de leucotrienos.

Al igual que la colchicina, inhibe la movilidad de los leucocitos polimorfonucleares, así como también desacopla la fosforilación oxidativa en concentraciones supratrapéuticas y deprime la biosíntesis de los mucopolisacáridos⁵².

C) Usos en Oftalmología.

La indometacina, siendo un inhibidor de la prostaglandina sintetasa⁷², penetra al ojo humano lo suficientemente bien después de su administración tópica para mantener adecuados niveles en cámara anterior que inhiban la síntesis de prostaglandinas⁷⁴. Reportes indican⁶³ que después de su aplicación en el saco conjuntival, ésta penetra rápidamente al ojo obteniéndose mayores concentraciones que bajo su administración oral; necesitándose intraocularmente una concentración de cinco a seis microgramos por mililitro para producir un efecto inhibitorio del 70% en el metabolismo del ácido araquidónico en uvea anterior; resultados muy similares a los obtenidos por Green y Bowman⁷⁵, quienes también sugieren la necesidad de aplicaciones múltiples al día (cada dos o tres horas) para mantener concentraciones por arriba de cuatro microgramos por mililitro, argumentando a la vez una mejor

penetración de la indometacina al polo posterior, cuando es asociada su administración con epinefrina.

Inhibidores específicos de la ciclooxigenasa (síntesis de PG), como la indometacina ^{73,76,77}, flurbiprofen ^{73,77} y la aspirina ^{73,77,78,79}, han demostrado inhibir o reducir algunos signos de inflamación en uveitis provocadas experimentalmente, así como también procesos inflamatorios oculares externos condicionados por prostaglandinas en el fluido lagrimal ⁸⁰.

⁸¹
Sawa y Masuda, encuentran que la indometacina inhibe la síntesis de prostaglandinas, pero no antagoniza sus efectos una vez que se han presentado.

Por todo esto, se han desarrollado gran cantidad de estudios en el uso de este medicamento para el tratamiento del edema macular cistoide no afaquico ^{5,82,83} y afaquico ^{84,85,86,87}, el cual fue inicialmente identificado por Irvine ¹¹⁰ en 1953, y en 1966 descritas sus manifestaciones por Gass y Norton ¹⁰⁶. Se cree, esto es inducido por la liberación de prostaglandinas del iris durante el procedimiento en el 40 a 45% de las cirugías cristalinianas no complicadas ⁸⁸, siendo evitado en más de un 50% según Miyake ⁸⁴, con la administración tópica del medicamento al 1%.

Así mismo, se ha investigado profilácticamente en otro tipo de inflamaciones oculares como son las secundarias a cirugía intracapsular cristaliniana e implantes intraoculares ^{89,90} con excelentes resultados.

Estudios comparativos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, como son la indometacina, el ácido acetilsalicílico y el flurbiprofen de manera tópica en conejos, han demostrado que a dosis de 0.50%, éstos tienen una inhibición en la síntesis de prostaglandinas de más de un 70% tanto en uvea anterior como en conjuntiva, siendo en orden decreciente de efectividad la aspirina, la indometacina y el flurbiprofen. Así mismo, se logró demostrar que al administrar intraperitonealmente concentraciones de 100 miligramos por Kg. los tres lograron inhibir en casi el 100% la producción prostaglandínica de E⁷⁷ .
2

Reportes previos demuestran que la indometacina y el flurbiprofen, después de aplicación local en conejos penetran en cámara anterior en suficiente cantidad para inhibir la síntesis prostaglandínica^{91,92} .

Otros estudios reportan que existe liberación de prostaglandinas durante la iridotomía con laser⁶¹ y la trabeculoplastia⁶² , presentando como principales complicaciones iritis, hifema, formación de sinequias periféricas anteriores e incremento de la presión intraocular⁹³ , las cuales disminuyen moderadamente mediante la administración profiláctica de indometacina al 1% antes del procedimiento⁹⁴ .

La indometacina ha sido también utilizada en asociación oral con prednisolona para el tratamiento de casos resistentes de escleritis difusas o nodulares con excelentes resultados⁹⁵ .

Otra aplicación ha sido su uso tópico en neovascularizaciones corneales inducidas en conejos, lográndose inhibir completamente el desarrollo vascular por bloqueo de células inflamatorias (polimorfonucleares), las cuales han sido asociadas con el inicio del proceso neoangiogénico ^{96,105}.

Doce estudios practicados entre 1974 y 1976 72, han evaluado los efectos de la suspensión oftálmica en inflamaciones en el postoperatorio inmediato de cirugías antiglaucomatosas (ciclocrioterapia, trabeculectomía) y extracción de catarata, así como también en blefaroconjuntivitis crónicas, uveitis agudas, hiperemia inducida por epinefrina y queratitis herpética activa con buenos resultados.

Otra utilidad, ha sido el inhibir la ruptura de la barrera hematoacuosa producida secundariamente por la epinefrina a los dos meses de su aplicación en la terapia antiglaucomatosa ⁹⁷ mediante su administración combinada .

5. OBJETIVOS.

La presente revisión y estudio clínico-práctico, evalúa la utilidad de la indometacina aplicada tópicamente en suspensión oftálmica, preoperatoriamente a la cirugía extracapsular cristaliniana. Con esto se busca su efecto inhibitorio en la producción prostaglandínica, para evitar la miosis pupilar transoperatoria, la cual condiciona una inadecuada visualización de la catarata y dificulta las maniobras de extracción nuclear, aspiración de masas e implante intraocular, lo que traduce un incremento de las complicaciones trans y postquirúrgicas.

Otra de las finalidades, es el valorar la disminución en la inflamación y la presión intraocular en el postoperatorio, así como la regularidad pupilar que resulte de manera permanente.

6. MATERIAL Y METODOS.

Para este estudio, fue preparada una suspensión oftálmica conteniendo una dilución de indometacina al 0.5%, constituida por:

En 100 ml.:

- * Alcohol polivinílico 1.4 gr.
- * Indometacina (ácido-3-acético-1-[p-clorbenzoil]-2-metil-5-metoxi-indol) 500 mg.
- * Cloranfenicol Levógiro 0.125 gr.

El antibiótico fue utilizado para evitar que se contaminara la muestra.

Estudios reportados ⁵⁶, han utilizado tópicamente la indometacina para usos oculares en concentraciones de 0.01%, 0.10%, 0.50% y 1%, diluida en solución salina, encontrándose la mayor inhibición prostaglandínica conjuntival en concentraciones al 0.5% y en uvea anterior al 1%. Otros autores ^{81,98} han utilizado como vehículo de dilución aceite de ajonjolí.

Treinta pacientes sometidos a cirugía "electiva" de catarata por el autor de esta investigación, fueron divididos equitativamente en un grupo control y otro bajo tratamiento en un estudio doble ciego. El medicamento utilizado como placebo fue alcohol polivinílico.

La edad de los pacientes fluctuaba de los 57 a los 82 años, con una media de 69.5 años, siendo porcentualmente los hombres ligeramente más jóvenes que las mujeres (Tabla 1). El sexo predominante fue el femenino, con un 60% de los casos (Tabla 2).

TABLA 1. EDAD (AÑOS)

	HOMBRES	MUJERES
RANGO	57 - 59	62 - 82
PROMEDIO	68	71

TABLA 2. NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES POR SEXO

	HOMBRES		MUJERES	
	No.	%	No.	%
CASOS	12	40	18	60

Dichos datos epidemiológicos, con lo que respecta a la cirugía de catarata, son muy similares a reportes previos ^{99,100} donde encuentran como rango quirúrgico de edad los sesenta y seis a setenta y siete años, con una mayor incidencia de las mujeres en un 64%.

De los treinta pacientes, once padecían cataratas metabólicas y los restantes diecinueve seniles, quedando indistintamente distribuido el medicamento en estudio en ambos grupos (Tabla 3).

No fueron incluidos en el estudio los pacientes con intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos, lo mismo aquellos que necesitaban terapia concomitante con antiinflamatorios o padecían alguna anomalía pupilar que pudiera interferir con las medidas del estudio. Todos los pacientes se encontraban libres de procesos inflamatorios, así como de cirugía ocular previa o antecedentes de glaucoma en el ojo a tratar.

Ambos grupos, según el caso, recibieron la indometacina o el placebo cada seis horas iniciando 48 horas previas a la cirugía (ocho aplicaciones).

La dilatación pupilar preoperatoria se inició en todos los pacientes una hora antes con cuatro aplicaciones (60, 45, 30 y 15 minutos antes de la intervención), de clorhidrato de ciclo-pentolato al 1% y clorhidrato de fenilefrina al 10%, dosis recomendada por Duffin ¹⁰¹ para mantener una midriasis más prolongada durante la cirugía.

TABLA 3. TIPO DE CATARATA Y MEDICACION

	METABOLICA	SENIL
INDOMETACINA	4	11
PLACEBO	7	8
TOTAL	11	19

En todos los casos fue administrada intravenosamente una carga de 250 ml. de manitol al 20% una hora antes de la cirugía, hipotensión ocular preoperatoria originalmente propuesta por Robbins y Galin en 1969¹⁰².

El diámetro pupilar fue medido en su diámetro horizontal y vertical bajo el microscopio de operaciones con el compás de Castroviejo. La medición en el preoperatorio fue tomada inmediatamente antes de que fuera hecha la peritomia, y la postoperatoria después de que el cristalino fue completamente extirpado.

A todos los pacientes les fue tomada la presión intraocular con tonometría por aplanación con el tonómetro de Goldmann a las primeras 24 horas postoperatorias, así como valorada la reacción inflamatoria en segmento anterior subjetivamente mediante el grado de inyección vascular conjuntival, el edema corneal y el Tyndall o flare intracamerular. Otro de los parámetros valorados fue la regularidad pupilar resultante evaluada al onceavo día postoperatorio.

7. TECNICA QUIRURGICA.

De las treinta cirugias, veinticinco fueron practicadas bajo anestesia general balanceada con inducción barbitúrica y succinilcolina endovenosa, con mantenimiento a base de fluotano y oxígeno endotraqueal, así como fentanil intravenoso. Las cinco restantes, se realizaron con anestesia local mediante inyección retrobulbar de 3.5 ml. de xylocaina, y aquinesia según técnica de Van Lint-Rochat ¹⁰³.

Todas las cirugias se realizaron bajo microscopia, siendo utilizada la iluminación coaxial en la gran mayoría de los casos.

El método quirúrgico consistió en:

- a) Dculopresión (maniobra originalmente publicada por Vorosmarthy en 1966 [104])
- b) Fijación ocular con toma de recto superior
- c) Peritomia conjuntival base fornix
- d) Escarificación y cauterización esclerolimbica
- e) Primer plano de incisión corneoescleral de 10 mm. de longitud de cuerda (130 grados) y 50% de espesor
- f) Paracentesis con cistotomo (aguja de insulina calibre 25 doblando la punta en sentido contrario a su luz)
- g) Capsulotomía anterior con técnica en "abrelata" (107)
- h) Luxación del núcleo cristalino
- i) Segundo plano de incisión corneoescleral 107
- j) Extracción del núcleo con maniobra de expresión
- k) Colocación de dos puntos corneoesclerales simples
- l) Extirpación con irrigación y aspiración de masas

cristalinianas con cánula de Pearce y solución de Hartmann, la cual fue colocada a 20 pulgadas por encima del ojo (5 pulgadas corresponden a 10 mmHg de presión intraocular) según sugerencia de Michels (108)

- m) Cierre de herida corneoescleral faltante (aprox. 6 puntos con nylon 10-0), o parcial en caso de implante de lente intraocular de cámara posterior, con reformación previa de cámara anterior con burbuja de aire lo cual, según Bourne (109), disminuye el daño endotelial (12 pacientes)
- n) Retiro de fijación ocular, con reposición conjuntival sin puntos de sutura
- o) Oclusión con cloranfenicol

8. RESULTADOS.

El medicamento fue bien tolerado por todos los pacientes, no reportándose casos de irritación durante su uso. Únicamente dos pacientes refirieron ligero ardor pasajero inmediato a su instilación conjuntival.

Los resultados obtenidos entre el grupo de pacientes con cataratas seniles y el grupo con cataratas metabólicas sometidos a la indometacina, no fueron significativamente diferentes.

Un resumen de los valores pupilares se expone en la Tabla 4. La dilatación pupilar preoperatoria en el grupo bajo tratamiento y el grupo placebo fueron muy similares (media 8.0 mm.), sin embargo, postoperatoriamente dicho diámetro únicamente disminuyó en promedio 0.75 mm. en el primero, en comparación a los 2.25 mm. del segundo (Tabla 5).

Así mismo, el área pupilar disminuyó 14.11 mm^2 (17.87%) en el grupo de indometacina, frente a 38.17 mm^2 (51.65%) en el grupo placebo (Tabla 6). La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($P = 0.001$), siendo marcadamente favorable a indometacina sobre placebo en el mantenimiento de la dilatación pupilar.

Otro de los parámetros investigados, fue la respuesta inflamatoria a las 24 horas postoperatorias, valorada subjetivamente mediante el método de las "cruces". Dicha respuesta fue considerada mediante la evaluación de tres

TABLA 4. DIMENSIONES PUPILARES MEDIAS

	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO
HORIZONTAL (mm)		
INDOMETACINA	8.0	7.5
PLACEBO	8.0	6.0
VERTICAL (mm)		
INDOMETACINA	8.0	7.0
PLACEBO	8.0	5.5
AREA (mm ²)		
INDOMETACINA	78.95	64.84
PLACEBO	78.95	40.78

TABLA 5. DIFERENCIA DE LAS MEDIDAS PUPILARES (H+V)/2
ENTRE PRE Y POSTOPERATORIO (MM)

INDOMETACINA	0.75	P = 0.001
PLACEBO	2.25	

TABLA 6. DIFERENCIA DE LAS AREAS PUPILARES
ENTRE PRE Y POSTOPERATORIO

	MM ²	Z
INDOMETACINA	14.11	17.87
PLACEBO	38.17	51.65

aspectos: la inyección vascular conjuntival, el edema corneal y el Tyndall intracamerular. En todos ellos, el grupo de indometacina mostró la mínima reacción inflamatoria (+), a diferencia de la obtenida en el grupo placebo, donde en los dos primeros parámetros fue de leve (++) y en el tercero de moderada (+++). Tabla 7.

Otro hallazgo importante, fue la menor presión intraocular cuantificada a las 24 horas postoperatorias en el grupo bajo indometacina, en un rango de 17.3 ± 8.6 mmHg, en relación a los 22.1 ± 6.8 mmHg del grupo placebo, lo que demuestra significativamente el decremento de dicho fenómeno hipertensivo con el uso de este medicamento (Tabla 8).

Finalmente, fue considerada la regularidad pupilar resultante al onceavo día postoperatorio, verificándose en un 73.4% de los pacientes en el grupo de tratamiento, mucho mayor al 46.8% del grupo control, en el cual se presentó un número superior de sinequias posteriores (Tabla 9).

TABLA 7. RESPUESTA INFLAMATORIA A
LAS 24 HORAS POSTOPERATORIAS

	INYECCION CONJUNTIVAL	EDEMA CORNEAL	CELULAS EN CAMARA ANTERIOR
INDOMETACINA	+	+	+
PLACEBO	++	++	+++

+ MINIMA

++ LEVE

+++ MODERADA

++++ SEVERA

TABLA 8. PRESION INTRAOCULAR A LAS
24 HORAS POSTOPERATORIAS (mmHg)

INDOMETACINA	17.3 \pm 8.6
PLACEBO	22.1 \pm 6.8

TABLA 9. REGULARIDAD PUPILAR
AL ONCEAVO DIA POSTOPERATORIO

INDOMETACINA	73.4 %
PLACEBO	46.8 %

9. DISCUSION.

Los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de las prostaglandinas^{73,77} son, en la actualidad, tema de gran interés. Las prostaglandinas son sintetizadas a partir de ácidos grasos⁵² precursores en varios tejidos del cuerpo, incluyendo algunos oculares como son la conjuntiva, el iris, el cuerpo ciliar y la retina¹¹¹.

El ácido araquidónico, un antecesor de las prostaglandinas, administrado tópicamente en los ojos del conejo crea, en relación a la dosis administrada, un aumento de las prostaglandinas en el humor acuoso, así como la inducción de signos cardinales de inflamación, miosis, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular^{6,64} (ocasionando hiperemia y ruptura de la barrera hematoacuosa⁵⁰, lo que condiciona un aumento en la producción de acuoso), leucotaxis e incremento de la presión intraocular^{63,64,112}.

Se ha descubierto a raíz de las investigaciones, que muchos antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofén, aspirina, flurbiprofen e indometacina) modifican esta respuesta inflamatoria inhibiendo la ciclooxigenasa que transforma el ácido araquidónico^{77,113} en prostaglandina.

Existe un sistema de transporte ocular para la eliminación de las prostaglandinas del ojo. Laslo Bito, usando prostaglandinas marcadas, localizo este sistema de arrastre en el epitelio del cuerpo ciliar y, posiblemente, también en el epitelio pigmentario

114

posterior del iris . Parece probable que si se inhibe la síntesis de prostaglandinas, cualquier residuo de éstas puede ser activamente eliminado del ojo si este sistema continúa funcionando.

Los antiinflamatorios no esteroideos han sido estudiados como medio de tratamiento de uveitis¹¹⁵, quemaduras corneales quí-
micas^{116,117}, neovascularización corneal^{96,105,118} e hipertensión
ocular producida por irislaserterapia^{61,119}, así como tratamiento
y prevención del edema macular quístico (5, 82, 83, 84, 85, 86 y
87) y múltiples padecimientos inflamatorios oculares.

Algunos autores han mostrado gran interés en la miosis producida por las prostaglandinas, especialmente la PGE⁶, la cual ocasiona una contracción en el músculo del esfínter iridiano del conejo, equivalente a cinco veces la causada por acetilcolina sin que actúe en los receptores colinérgicos. Esta reacción no es bloqueada por la atropina, pero puede ser inhibida por la indo-
metacina¹²⁰.

En la literatura mundial hasta la actualidad, sólo pudieron ser encontrados dos trabajos que utilizaban a la indometacina con fines similares a los perseguidos en el presente estudio, con algunas variantes como fueron su dosificación y el método quirúrgico^{81,121}. Estos reportan resultados muy semejantes a los que aquí se refieren, lo cual sugiere un papel potencial de los inhibidores de las prostaglandinas, facilitando la cirugía extracapsular mediante un mantenimiento de la dilatación pupilar,

lo que traduce una disminución de las complicaciones transoperatorias como aspiración del iris, extracción incompleta del cristalino, ruptura de la cápsula posterior y una menor reacción inflamatoria de los tejidos oculares.

El único agente antiinflamatorio no esteroideo para aplicación tópica ocular en el mercado farmacéutico, es el flurbiprofen (Ocufer), medicamento unicamente disponible en los Estados Unidos de América, cuyo costo y accesibilidad dificulta su uso en nuestro país. Es por ello que en este estudio, se investigó la preparación y posología de otro antiinflamatorio no esteroideo, la indometacina, la cual ha demostrado poseer experimentalmente una mayor inhibición en la síntesis prostaglandínica⁷⁷, lo cual fue significativamente evidenciado en esta investigación al obtenerse gran efectividad en los objetivos propuestos. Al mismo tiempo, esta preparación formulada por nosotros no produjo reacciones secundarias y contó con la cualidad de poder ser adquirida a muy bajo costo.

Esta revisión e investigación, propone como una alternativa a dicho medicamento, siempre y cuando no exista alguna contraindicación, como coadyuvante en la preparación preoperatoria de la cirugía intraocular, ofreciendo ostensiblemente las ventajas anteriormente señaladas.

BIBLIOGRAFIA

1. Jaffe, N.S.: Catarat Surgery and its Complications, 4th ed. St. Louis, C.V. Mosby, 1988, pp 68-73.
2. Worst, J.G.F.: Extracapsular surgery and lens implantation. Ophthalmic Surg. 1977; 8: 33.
3. Lozano Alcázar, J.: Tres mil años de cirugía de la catarata. Boletín del Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz. 1977; 96: 132-138.
4. Guzek, J.P.: Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular catarat cases. Ophthalmology, 1987; 94: 461-466.
5. Miyake, K., Sugiyama, S., Norimatsu, I.: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical Indomethacin. Radioimmunoassay measurement of prostaglandins in the aqueous during and after lens extraction procedures. Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol. 1978; 209: 83-88.
6. Waitzman, M.B.: Possible new concepts relating prostaglandins to various ocular functions. Surv. Ophthalmol. 1970; 14: 301.
7. Van Alphen, G: Effect of prostaglandins on isolated intraocular muscle preparations of the human eye. Presented at ARVO, April 27, 1973.
8. Hull, D.S., Chemotti, M.T.: Effect of epinephrine on the corneal endothelium. Am. J. Ophthalmol. 1975; 79: 245.
9. Edelhauser, H.F., Van Horn, D.L.: Comparative toxicity of intraocular irrigating solutions on the corneal endothelium. Am. J. Ophthalmol. 1976; 81: 473.
10. Kriegstein, G.K., Cepahector, W.: The dose-response relationships of Dipivalyl epinephrine in open angle glaucoma. Albrecht Von Graefes. Arch Klin Exp. Ophthalmol. 1978; 205(3): 141-146.
11. Vaughan, R.W.: Ventricular Arrhythmias after topical vasoconstrictors. Anesth Analg., 1973; 52:161-165.
12. Lansche, R.K.: Systemic reactions to topical epinephrine and phenylephrine. Am. J. Ophthalmol., 1966; 61: 95-98.
13. Merah, R.K.S.: Cataract surgery performed before 800 B.C. Brit. J. Ophthalmol. 1975; 59: 171.

14. Kelman, C.D.: Phaco-emulsification and aspiration. A new technique of cataract removal. Am. J. Ophthalmol. 1967; 64: 22.
15. Girard, Louise J.: Current Concepts in Cataract Surgery. Ed. by Jared M. Emery. The C.V. Mosby Co. St Louis, 1976, p 109-118.
16. Shock, J.F.: Phacocryolysis combined with phacofragmentation and irrigation for removal of cataracts. Am. J. Ophthalmol. 1974; 77: 860.
17. O'Grady, G.E., Alfonso, E: Comparison of low- and high-volume irrigation-aspiration systems for extracapsular cataract extraction. Am. J. Ophthalmol., 1984; 102: 91-94.
18. Prosdocimo G., De Marco, D.: Intraocular Dapiprazole to Reverse Mydriasis During extracapsular cataract extraction. Am. J. Ophthalmol. (Letter), 1987; 105: 321-322.
19. Dowling, J.L.: Survey of current cataract surgical technics. Am. J. Ophthalmol., 1985; 99: 35-39.
20. Hyde, L.L.: Modern cataract extractions. In Welsh, R., and Welsh, J. (eds): The New Report on Cataract Surgery. Miami, Educational Press, 1969, pp 490-501.
21. Jaffe, N.S.: A fluorescein angiographic study cystoid macular edema. Am. J. Ophthalmol., 1981; 92: 775-777.
22. Wetzing, F.C.: The intracapsular versus the extracapsular cataract technique in relationship to retinal problems. Trans Amer. Ophthylal Soc., 1979; 77: 339-347.
23. Beyer, T.L.: Protective barrier effect of the posterior lens capsule in exogenous bacterial endophthalmitis: an experimental primate study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984; 25: 108-112.
24. Poliner, L.S.: Neovascular glaucoma after intracapsular and extracapsular cataract extraction in diabetic patients. Am. J. Ophthalmol., 1985; 100: 637-643.
25. Gartner, S., Henkind, F.: Neovascularization of the iris (rubeosis iridis). Surv. Ophthalmol., 1978; 23: 291.
26. Aiello, L.M., Wand, M.: Neovascular glaucoma and vitreous hemorrhage following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. Ophthalmology, 1983; 90: 814.
27. Rice, T.A., Michels, K.G.: Defect of lensectomy on the incidence of iris neovascularization and neovascular glaucoma after vitrectomy in diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol., 1983; 95: 1-11.

28. Weinreb, R.N.: Neovascular glaucoma following neodymium-YAG laser posterior capsulotomy. Arch Ophthalmol, 1986; 104: 730-731.
29. Moffat, K: The influence of the lens capsule in vitreous surgery, abstracted. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983; 24 (suppl): 240.
30. Thompson, J.T.: Role of lensectomy and posterior capsule in movement of tracers from vitreous to aqueous. Arch. Ophthalmol, 1985; 103: 420-421.
31. Cullota, F.J.: Effect of neodymium-YAG laser capsulotomy on rubeosis iridis, Abstract. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984; 25 (suppl): 246.
32. Yang, H.K.: Posterior-Chamber Lens Implant Surgery, New York, Raven Press, 1983, p. 21.
33. Duke-Elder, S.: System of Ophthalmology. Vol XI: Disease of the lens and vitreous; glaucoma and hypotony. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1969: 297-299.
34. Osher, R.H.: Surgical management of zonular dehiscence and posterior capsular lens. Am. Intraocular Implant Soc J., 1983; 9: 186-189.
35. Raitta, C., Setälä, K.: Intraocular lens implantation in exfoliation syndrome and capsular glaucoma. Acta Ophthalmol, 1986; 64: 130-133.
36. Tarkkamen, A.H.A.: Exfoliation syndrome. Trans Ophthalmol Soc, UK, 1986; 105: 233-236.
37. O'Donnell, F.E. : Posterior capsular-zonular disruption in planned extracapsular surgery. Arch Ophthalmol, 1985; 103: 652-653.
38. Bourne, W.M., Kaufman, H.E.: Cataract extraction and the corneal endothelium. Am. J. Ophthalmol, 1976; 82: 44.
39. Bahn, C.F., et.al.: effect of Healon on feline corneal endothelium. ARVO Abstracts. Supplement to Invest Ophthalmol Vis Sci, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1983, p. 175.
40. Binder, F.S., Sternberg, H.: Corneal endothelium damage associated with phacoemulsification. Am. J. Ophthalmol, 1976; 82: 48.
41. Sugar, J.: Endothelial trauma and cell loss from intraocular lens insertion. Arch Ophthalmol, 1978; 96: 449.

42. Boruchoff, S.A.: Corneo-vitreous contact. Trans. Ophthalmol. Soc. U.S., 1975; 95: 417.
43. Mannis, M.J.: Effect of hypothermic perfusion on corneal endothelial morphology. Br. J. Ophthalmol., 1983; 67: 804.
44. McCarey, B.E., Edelhauser, H.F.: Functional and structural changes in the corneal endothelium during in vitro perfusion. Invest. Ophthalmol., 1973; 12: 410.
45. Gormaz, A.: Ocular tension after cataract surgery. Am. J. Ophthalmol., 1962; 53: 832.
46. Anderson, D.R.: Experimental alpha chymotrypsin glaucoma studied by scanning electron microscopy. Am. J. Ophthalmol., 1971; 71: 470.
47. Campell, D.G.: Trabecular deformation and reduction of outflow facility due to cataract and penetrating keratoplasty sutures. ARVO Abstracts, supplement to invest. Ophthalmol Vis Sci, St. Louis, C.V. Mosby, 1977, p. 126.
48. Hollands, R.H.: The effect of acetylcholine on early postoperative intraocular pressure. Am. J. Ophthalmol., 1987; 103: 749.
49. Ruiz, R.S. Wilson, C.A. et.al., Management of increased intraocular pressure after cataract extraction. Am. J. Ophthalmol., 1987; 103: 487-491.
50. Gross, J. B., Meyer, D.R.: Increased intraocular pressure in the immediate postoperative period after extracapsular cataract extraction. Am. J. Ophthalmol., 1988; 105: 466-469.
51. Laszlo Z. Bito: Prostaglandins: old concepts and new perspectives. Arch. Ophthalmol., 1987; 105: 1036-1039.
52. Gilman, A.G., Goodman, L.S.: The pharmacological basis of therapeutics, 6ed. New York, Macmillan Publishing Co. Inc., 1981, pp. 660-673.
53. Ambache, N: Properties of irin, a physiological constituent of the rabbits iris. J. Physiol., 1957; 135: 114-132.
54. Ambache, N.: Thin-layer chromatography of spasmogenic unsaturated hydroxy acids from various tissues. J. Physiol., 1966; 1985: 77-78.
55. Amgard, E.: Smooth muscle stimulating lipids in sheep iris: The identification of prostaglandins F2 alpha: Prostaglandin and related factors 21. Biochem Pharmacol., 1964; 13: 281-283.
56. Pulfarni, P.S.: The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in ocular inflammatory conditions, in Lewis A. J. Furst De

- (eds.): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. New York, Marcel Dekker Inc, 1987, Capt. 7.
57. Bito, L.Z.: Prostaglandins and related compounds as potential ocular therapeutic agents, en Cohen M.M. (ed): Biological Protection With Prostaglandins, Boca Raton, Fla, C.R.C. Press Inc, 1985, pp 231-252.
 58. Bito, L.Z.: Prostaglandins, other eicosanoides, and their derivatives as potential antiglaucoma agents, en Drance, S.M., Neufeld A.H. (eds): Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas, New York, Graune & Stratton, 1984, pp 477-503.
 59. Eskins, K.E: Prostaglandin and non-prostaglandin mediated breakdown of the blood-aqueous barrier: In the ocular and cerebrospinal fluid, Exp Eye Res, 1977; 25 (suppl): 483-498.
 60. Bhattacharjee, P.: Prostaglandin and inflammatory reactions in the eye. Methods find Exp Clin. Pharmacol, 1980; 2: 17-31.
 61. Unger, W. G.: The response of the rabbit eye to laser irradiation of the iris. Exp Eye Res, 1974; 19: 367.
 62. Weinreb, R.N.; Immediated intraocular pressure response to argon laser trabeculoplasty. Am. J. Ophthalmol, 1983; 95: 279.
 63. Conquet, P.H.: Arachidonic acid-induced elevation of intra-ocular pressure and antiinflammatory agents. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1975; 14: 772-5.
 64. Beitch, B.R., Eskins, K.E.: The effects of prostaglandins on the intraocular pressure of the rabbit. Br. J. Pharmacol, 1969; 37: 158-167.
 65. Giuffre, G.: The effects of prostaglandin F2 alfa in the human eye. Græfes Arch Clin exp Ophthalmol, 1985; 222: 139-141.
 66. Alm, A, Villumsen, J.: Intraocular pressure and ocular side effects after prostaglandin F2 eye drops: A single dose-response study in humans. Proc. Int soc Eye Res, 1987; 4: 14.
 67. Kerstetter, J.R.: Prostaglandin F2 alfa-1-Isopropylester effects on aqueous humor dynamics in human subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987; 28 (suppl): 378.
 68. Villumsen, J.: The effect of prostaglandin F2 alfa eye drops in open angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987; 28(suppl): 378.

TESTS NO OVER
AT IA BIBLIOTECA

69. Shen, T.Y., and Winter, C.A.: Chemical and biological studies on indomethacin, sulinac and their analogues. Adv. Drug Res., 1977; 12: 90-245.

70. Perkins, E.S. and Mac Faul, P.A.: Indomethacin in the treatment of uveitis. A double-blind trial. Trans. Ophthalmol. Soc. U.K., 1965; 85: 53-58.

71. Unpublished data on file at Merck Sharp & Dohme Research Laboratories. Vid, Katz, I.M., "Pharmacology of ocular drugs. Indomethacin". en Ophthalmology, 1981; 88: 455-458.

72. Katz, I.M.: Pharmacology of ocular drugs. Indomethacin. Ophthalmology, 1981; 88: 455-458.

73. Podos, S.M., Becker, B.: Comparison of ocular prostaglandin synthetase inhibitors. Invest. Ophthalmol Vis Sci, 1976; 15: 841-844.

74. Sanders, D.R.: Aqueous penetration of oral and topical indomethacin in humans. Arch. Ophthalmol, 1983; 101: 1614.

75. Green, K., Bowman, I.: Penetration of topical indomethacin into phakic and aphakic rabbit eyes. Arch. Ophthalmol, 1983; 101: 284-288.

76. Camras, C.B., Bito, L.Z.: The pathophysiological effects of nitrogen mustard on rabbit eye: The biphasic intraocular pressure response and the role of prostaglandins. Exp Eye Res, 1980; 30: 41-52.

77. Prasad, S., Kulkarni: Comparative in vivo inhibitory effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on prostaglandin synthesis in rabbit ocular tissues. Arch Ophthalmol, 1985; 103: 103-106.

78. Miller, J.D., Eakins, K.E.: Release of prostaglandin E2- like activity into the aqueous humor after paracentesis and its prevention by aspirin. Invest. Ophthalmol Vis Sci, 1973; 12: 939-942.

79. Neufeld, A.H.: Aspirin prevents the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. Nature, 1972; 238: 158-159.

80. Srinivasan, B.D., Kulkarni, P.S.: The role of arachidonic acid metabolites in the mediation of polymorphonuclear leucocyte response following corneal injury. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1980; 19: 1087-1093.

81. Sawa M., Masuda, K.: Topical indomethacin in soft cataract aspiration. Jpn J. Ophthalmol, 1976; 20: 514-9.

82. Miyake, K.: Prostaglandins as a causative factor of cystoid macular edema after lens extraction. Jpn. J. Ophthalmol, 1978; 32: 217-222.
83. Kraft, M.C.: Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. Ophthalmology, 1982; 89: 885-890.
84. Miyake, K.: Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin, a preliminary report. Albrecht von Graefes, Arch Klin Exp Ophthalmol, 1977; 203: 81-88.
85. Tennant, J.L.: Prostaglandins in ophthalmology. en Emery J.M. (ed), Current concepts in cataract surgery, Selected proceedings of the fifth biennial cataract surgical congress, St Louis: C.V. Mosby, 1978; 360-362.
86. Klein, R.M.: The effect of indomethacin pretreatment on aphakic cystoid macular edema. Am. J. Ophthalmol, 1979; 87: 487-9.
87. Yannuzzi, L.A.: Incidence of aphakic cystoid macular edema with topical indomethacin. Ophthalmology, 1981; 88: 947-954.
88. Peymay, G.A.: Complications of cataract surgery. Int Ophthalmol Clin, 1978; 18(2): 179-205.
89. Mochizuki, M., Sawa, M.: Topical indomethacin in intra-capsular extraction of senile cataract. Jpn J. Ophthalmol, 1977; 21: 215-226.
90. Sanders, D.R.: Breakdown and reestablishment of the blood-aqueous barrier following implant surgery. Arch Ophthalmol, 1982; 100: 558-590.
91. Hanna, C., Sharp, J.D.: Ocular absorption of indomethacin by the rabbit. Arch Ophthalmol, 1972; 88: 196-198.
92. Anderson, J.A.: Disposition of topical flurbiprofen in normal and aphakic rabbit eye. Arch Ophthalmol, 1982; 100: 642-645.
93. Thomas, J.V.: Complications of argon laser trabeculoplasty. Glaucoma, 1982; 4: 50.
94. Pappas, H.R.: Topical indomethacin therapy before argon laser trabeculoplasty. Am. J. Ophthalmol, 1985; 99: 571-575.
95. Mondino, B.J.: Treatment of scleritis with combined oral prednisone and indomethacin therapy. Am. J. Ophthalmol, 1988; 106: 473-479.
96. Robin, J.B.: The histopathology of corneal neovascularization inhibitor effects. Arch Ophthalmol, 1985; 103: 284-287.

97. Miyake, I.: Long-term effects of topically applied Epinephrine on the blood-ocular barrier in humans. Arch Ophthalmol, 1987; 105: 1360-1363.
98. Mishima, S., Masuda, K.: Clinical implications of prostaglandins and synthesis inhibitors. En, Leopold, I.H. (eds), Symposium of ocular therapy, Vol 10. New York: John Wiley and sons, 1977:1- 19.
99. Morgan, L.W.: Epidemiologic aspects of senile cataract extraction stratified by visual acuity, age and sex. Am. J. Ophthalmol, 1985; 100: 520-522.
100. Nadler, D.: Cataract surgery in the United States, 1968-1976. A descriptive epidemiologic study. Ophthalmology, 1980; 87: 10.
101. Duffin, R.M., Pettit, T.H.: 0.5% vs.10% Phenylephrine in maintaining mydriasis during cataract surgery. Arch Ophthalmol, 1980; 101: 1903-1906.
102. Robbins, R., Galin, M.: Effect of osmotic agents on the vitreous body. Arch Ophthalmol, 1969; 82: 694.
103. Arruga, H.: Cirugia ocular. 4 ed., Barcelona, Espaha, Salvat Editores, S.A., 1958, p. 461.
104. Vorosmarthy, D.: Oculopression. Bibl. Ophthalmol, 1966; 69:42.
105. Ben Ezra, D.: Neovascuogenic ability of prostaglandins growth factors and synthetic chemoattractants. Am. J. Ophthalmol, 1978; 86: 455-461.
106. Gass, J.D.M., Norton, E.W.D.: Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. Arch. Ophthalmol, 1966; 76: 646-661.
107. Engelstein, J.M.: Mechanic extracapsular extraction. en Cataract surgery current options and problems. New York, Grune Straton Inc. 1984. pp. 203-210.
108. Michels, R.: Vitreous surgery. St Louis, Mosby, 1981, p. 405.
109. Bourne, K.: Use of air to decrease endothelial cell loss during intracocular lens implantation. Arch Ophthalmol, 1979; 97: 1473.
110. Irvine, S.K.: A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. Am. J. Ophthalmol, 1950; 26: 599-619.

111. Bhattacharjee, P., Eakins, K.E.: Inhibition of prostaglandin synthetase systems in ocular tissue by indomethacin. Br. J. Ophthalmol. 1974; 40: 227.
112. Bhattacharjee, P., Eakins, K.E.: Inhibition of the ocular effects of sodium arachidonate by antiinflammatory compounds. Prostaglandins 9, 2 Feb. 1975, 175-182.
113. Nozu, K.: Flurbiprofen: highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. Biochim et Biophys Acta, 1978; 443-496.
114. Bito, L.A., Salvador, E.V.: Intraocular fluid dynamics, III: The site and mechanism of prostaglandine transfer across the blood-intraocular fluid barriers. Exp Eye Res, 1972; 14: 233.
115. Fodos, S.M.: Prostaglandins, non-steroidal antiinflammatory agents and eye disease. Trans Am Ophthalmol Soc, 1977; 74: 637-660.
116. Paterson, C.A.; Pfister, R.R.: Prostaglandin-like activity in the aqueous humor following alkali burns. Invest Ophthalmol, 1975; 14: 177-183.
117. Paterson, C.A., et al.: The ocular hypertensive response following experimental acid burns in the rabbit eye. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1979; 18, 1: 67-74.
118. Exra, D.B.: Neovasculogenesis. Triggering factors and possible mechanism. Survey Ophthalmol, Nov-dic, 1979; 24, 3: 167-176.
119. Unger, W.G., Bass, M.S.: Prostaglandins and nerve-mediated response of the rabbit eye to argon laser irradiation of the iris. Ophthalmologica, 1977; 175, 3: 153-158.
120. Takats, I.: Effect of prostaglandin E2 on the isolated rabbit iris sphincter. Albrecht von Graefes Arch Clin Ophthalmol, 1976; 200, 3: 257-262.
121. Keats, R.H., McGowan, K.: The effect of the indomethacin ophthalmic solution to maintain midriasis during lens surgery. Brit. J. Ophthalmol. 1987; 16: 1116-1121.