

11234

Tesis

Título:

Comparación del efecto anti-inflamatorio de la dexametasona contra el diclofenaco en la cirugía de estrabismo.

The anti-inflammatory effect of dexametasone compared to diclofenac in strabismus surgery.

Autores:

Iván Leopoldo Morfín-Salido

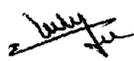
Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes. Asociación Para Evitar La Ceguera en México, IAP. Vicente García Torres #46, San Lucas, Coyoacán, 04030, México DF. Tel. 1084-1400.

Verónica Sohn Jakob

Rosario Gulías Cañizales

Tutor de Tesis

Matilde Rubio Lezama



Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes"; Asociación Para Evitar la Ceguera en México, I.A.P.

0351404



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Resumen	3
Summary	5
Introducción	7
Material y método	16
Resultados	19
Discusión	20
Conclusiones	21
Gráficas	22
Referencias	24

RESUMEN.

Introducción.

Dentro del protocolo para el cuidado postoperatorio inmediato en la cirugía de estrabismo en el Servicio de Estrabismo del “Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes,” la Asociación para Evitar la Ceguera en México, se indica la aplicación de medicamentos esteroideos tópicos, los cuales acarrearán altos riesgos oculares potenciales para el paciente. Se estudia un medicamento anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), el diclofenaco, como alternativa a estos medicamentos.

Método.

El Universo de estudio constó de todos los pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, fueron sometidos a cirugía de estrabismo en el Servicio de Estrabismo del hospital.

La Muestra constó de un total de 30 pacientes, a los cuales, en sus 15 ojos derechos postoperados les fue instilada una combinación de tobramicina+dexametasona (aplicación tópica ocular cada 4 horas por 5 días y, posteriormente, cada 8 horas por otros cinco días para suspenderla); y a sus 15 ojos izquierdos se les instiló tobramicina+diclofenaco tópica (con la misma posología).

Resultados.

La hiperemia conjuntival y el dolor ocular fueron menores con la dexametasona tópica que con el diclofenaco tópico a los tres días y a las dos semanas durante el periodo postoperatorio, aunque a las seis semanas, estos resultados para ambos medicamentos fueron similares.

Conclusión.

Aunque el diclofenaco tópico no fue un medicamento anti-inflamatorio tan eficaz como la dexametasona para el control postoperatorio de los pacientes operados de cirugía de estrabismo, éste es un medicamento más seguro con el que, finalmente, se obtienen los mismos resultados.

SUMMARY.

Introduction.

The protocol is that for the immediate postoperative care of patients operated of strabismus, in the Strabismus Department of the "Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes Clinic" of the Asociación para Evitar la Ceguera en México, the prescription of topical steroidal medication is indicated. Such medication carries high ocular risks for the patient. We study a non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), diclofenac, as an alternative drug to these medications.

Methods.

The study universe implied all patients that, applying with the inclusion criteria where operated of strabismus at the Strabismus Department of the clinic. 30 patients were included, in which their 15 right operated eyes where instilated with thobramicin+dexamethasone (ocular topical application every 4 hours for 5 days and, posteriorly, every 8 hours for another 5 days); their 15 left eyes where instilated with thobramicin+diclofenac (same posology as with their right eyes).

Results.

Conjunctival hyperemia and ocular pain where milder with topical dexametasone than with topical diclofenac at three days and two weeks during the postoperative period, nevertheless at 6 weeks, these results where similar for both medications.

Conclusions.

Though the effectiveness of the topical anti-inflammatory drug diclofenac was not as that obtained with dexametasone in the postoperative control of the patients operated of strabismus surgery, the former is a safer drug with which, same results are obtained at the end.

INTRODUCCIÓN.

Dentro del protocolo para el cuidado postoperatorio inmediato en la cirugía de estrabismo en el Servicio de Estrabismo del “Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes,” la Asociación para Evitar la Ceguera en México, se indica la aplicación de medicamentos esteroideos tópicos. Debido a que los anti-inflamatorios esteroideos poseen, entre otros riesgos, el potencial de producir hipertensión ocular en los niños operados, se ha sugerido monitoreo de la presión intraocular durante el control postoperatorio para prevenir así dichas complicaciones. El problema radica que es verdaderamente difícil hacer una toma de la presión intraocular fidedigna en niños, y lo es más aún cuando el niño ha sido recientemente operado. El autor cree que no es necesario someter a los niños a este riesgo potencial, por lo que, en este estudio, plantea sustituir éstas drogas esteroideas por un medicamento más seguro para el protocolo de control postoperatorio de los niños operados de cirugía estrabismo: el diclofenaco tópico.

Los agentes anti-inflamatorios se clasifican en agentes anti-inflamatorios no esteroideos, o AINE's, y agentes anti-inflamatorios esteroideos. A continuación se realiza una breve revisión de ambos.

Agentes anti-inflamatorios

La inflamación ocular puede ser tratada con drogas administradas tópicamente, mediante inyección local, o sistémicamente. Estas drogas pueden ser clasificadas en glucocorticoides (una forma de corticoesteroides), anti-inflamatorios no esteroideos (AINE's), antihistamínicos, bloqueadores de la liberación de histamina, o antifibróticos.

Éste estudio se centra en los dos primeros grupos, por lo que ambos se describen brevemente a continuación¹.

Glucocorticoides

Los esteroides se utilizan tópicamente para prevenir o suprimir el rechazo a injerto corneal, reacción inflamatoria de la cámara anterior después de cirugía del segmento anterior, cicatrización de la vesícula (glaucoma), y uveítis e iritis inmunes o traumáticas. La terapia esteroidea sistémica se utiliza para tratar la arteritis de células gigantes y otras enfermedades inflamatorias severas. El tratamiento con esteroides de la neuritis óptica isquémica aguda esta aún sujeto a controversia y en investigación actual.

La acción anti-inflamatoria de los glucocorticoides se obtiene mediante efectos celulares específicos que se llevan a cabo por separado en los linfocitos, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales vasculares, fibroblastos, y en otras células. En cada uno de estos tipos celulares, los glucocorticoides deben: Penetrar la membrana celular, unirse a los receptores solubles en el citosol, provocar un cambio conformacional que permita la traslocación del complejo receptor-glucocorticoide hacia sus sitios específicos en el núcleo, e inducir o suprimir la transcripción de ácidos ribonucléicos específicos.

Las proteínas producidas en el ojo bajo el control de estos RNAm no son conocidas, y tan solo se han descrito sus efectos resultantes.

A nivel tisular, los glucocorticoides previenen o suprimen la hiperemia local, la congestión vascular, edema, y el dolor de las repuestas inflamatorias iniciales, ya sean de causa traumática (mecánica, química o por radiación), *quirúrgica*, infecciosa, o

inmunológica. Además suprimen las respuestas inflamatorias tardías de la proliferación capilar, proliferación de fibroblastos, deposición de colágena, y cicatrización.

En un nivel bioquímico, el efecto mas importante de los anti-inflamatorios sería la inhibición de la liberación del ácido araquidónico desde los fosfolípidos. El ácido araquidónico liberado se convierte en prostaglandinas, endoperóxidos de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, que son potentísimos mediadores de la inflamación. Los glucocorticoides también suprimen la liberación de las enzimas líticas contenidas en los lisosomas.

Los efectos de los glucocorticoides on la respuesta inflamatoria inmune son complicados. No afectan los títulos de IgE, que media los mecanismos alérgicos, o IgG, que media los mecanismos autoinmunes. Parece que tampoco interfieren con los procesos normales en la extremidad aferente de la respuesta inmune mediada por células, como en el rechazo a injertos y, aparentemente, interfieren, en cambio, con el extremo eferente de la reapesta inmune. Por ejemplo, previenen a los macrófagos de ser atraídos a sitios de inflamación interfiriendo con su capacidad de responder al factor inhibidor de migración liberado por los linfocitos, especialmente los linfocitos T que median la inmunidad celular.

Efectos adversos. Los glucocorticoides pueden causar cierto número de efectos adversos en el ojo y en cualquier otra parte de la economía. Las complicaciones en el ojo son las siguientes:

Glaucoma, cataratas subcapsulares posteriores, exacerbación de infecciones bacterianas y virales (especialmente herpéticas) mediante la supresión de los mecanismos inmunes de protección, ptosis, midriasis, disolución escleral, atrofia de la piel palpebral.

En el cuerpo, las dosis sistémicas pueden causar supresión del eje pituitario-adrenal, hiperglucemia y diabetes fructos de la gluconeogénesis que resulta de la depleción de glucógeno hepático y muscular, osteoporosis, redistribución de la grasa desde la periferia hacia el tronco, efectos en el sistema nervioso central como euforia, insomnio, psicosis; necrosis aséptica de la cadera, úlcera péptica, entre otros.

La hipertensión ocular inducida por esteroides puede ocurrir con la terapia tópica, periocular, nasal, y sistémica. Los individuos difieren en calidad de respondedores: Aproximadamente 4% de ellos desarrollan presiones más altas de 31mmHg después de seis semanas de tratamiento con dexametasona. Estos altos niveles son generalmente reproducibles. El mecanismo mediante el cual los esteroides dificultan el flujo de salida al humor acuoso en la malla trabecular, permanece sin conocerse. Estudios in vitro han mostrado tanto una endoreplicación del ADN en las células trabeculares, como la producción de polipéptidos aberrantes que alteran su constitución².

La respuesta de cada individuo a los esteroides depende altamente de la duración, la fuerza, la frecuencia, y la potencia del agente esteroideo utilizado. La hipertensión ocular casi nunca ocurre en un lapso menor a cinco días, y raramente ocurre en uno menor a dos semanas. No se aprecia que las respuestas tardías a la terapia son comunes y que la falla de la presión intraocular de aumentar después de seis semanas de terapia no asegura que el paciente no desarrollará una marcada elevación de ésta después de muchos meses de ser tratados. Es por esta razón que se requiere un monitoreo de la presión intraocular en intervalos periódicos durante el curso completo de la terapia esteroidea crónica para prevenir daño glaucomatoso iatrogénico al nervio óptico.

La hipertensión ocular inducida por esteroides es usualmente reversible al discontinuar la terapia si la droga no ha sido utilizada durante un lapso mayor a un año, pero las elevaciones permanentes de la presión son comunes si la terapia ha sido continuada por dieciocho meses o más. La presión retorna a sus niveles basales en un lapso de dos semanas.

La dexametasona, utilizada en el control de la inflamación postoperatoria de los pacientes operados de estrabismo en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, tiene una potencia de 24 (relativa a la cortisona), y es la droga esteroidea de aplicación tópica que cuenta con el mayor potencial para elevar la presión intraocular, siendo de 22mmHg en los estudios in vitro.

Agentes Anti-inflamatorios No esteroideos (AINE's).

Los derivados del ácido graso esencial de veinte carbonos, ácido araquidónico, han mostrado ser mediadores de una amplia variedad de funciones biológicas, incluyendo la regulación del tono del músculo liso (en vasos sanguíneos, bronquios, útero, intestinos), agregación plaquetaria, liberación de hormonas (hormona del crecimiento, ACTH, insulina, renina y progesterona), e inflamación.

La cascada de síntesis que resulta en la producción de una amplia variedad de derivados (dependiendo del estímulo y el tejido) comienza con la formación de fosfolipasa A2, la encima que libera ácido araquidónico desde la membrana celular. (La fosfolipasa A2 es inhibida por los corticoesteroides). El ácido araquidónico es entonces convertido, ya sea en, endoperóxidos cíclicos por la ciclooxigenasa, (llamada también

prostaglandino sintetasa (PG-sintetasa), o en hidroperóxidos por la lipooxigenasa. Entre los productos subsecuentes de los endoperoxidos están las prostaglandinas, que median la inflamación y otras respuestas; la prostaciclina, que es vasodilatadora y antiagregante plaquetario; y los tromboxanos, vasoconstrictores y agregantes plaquetarios. Los hidroperóxidos forman un agente quimiotáctico y los leucotrienos C4, D4, y E4, previamente conocidos como sustancias de reacción retardada o anafilaxis³.

Clasificación de los AINE's. Los AINE's disponibles actualmente inhiben la producción, y por ende, los efectos inflamatorios inducidos por las prostaglandinas, bloqueando la vía de la ciclooxigenasa. Con base en sus estructuras químicas, los AINE's pueden ser clasificados como:

- Salicilatos: ácido acetil salicílico, ácido etofenámico, ácido flufenámico, meclofenamato, ácido mefenámico.
- Índoles: Indometacina, sulindaco, tolmetina.
- Ácidos fenilalcanóicos: **Diclofenaco**, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno, piroxicam, sutoprofeno.
- Pirazolonas: Oxifenbutazona, fenilbutazona⁴.

Agentes. Se ha encontrado que la aspirina y algunos otros compuestos, inactivan la ciclooxigenasa en los megacariocitos y plaquetas circulantes. Inhiben una serie de reacciones biológicas del huésped, incluyendo los signos locales de inflamación (calor local, vasodilatación, edema, inflamación), así como el dolor y la fiebre, y tienen complejos efectos en la coagulación. A bajas dosis (300mg cada día), la aspirina inhibe la ciclooxigenasa en las plaquetas, la cual es esencial para la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina G₂ (PGG₂) y tromboxano. La inhibición de la producción de tromboxanos previene la coagulación. Las plaquetas tienen una vida media de 7-10 días y, ya que las plaquetas anucleadas no pueden producir nueva ciclooxigenasa durante su tiempo de vida, este efecto anticoagulante dura de 7-10 días aún después de discontinuar la administración de aspirina.

En contraste, la producción de prostaciclina por el endotelio vascular es sólo suprimido medianamente. Esto se debe a que la ciclooxigenasa puede ser repletada por estas células nucleadas. Como consecuencia, la aspirina como terapia para el dolor posoperatorio o el dolor asociado con hifema traumático puede incrementar el riesgo de hemorragia. Sin embargo, la terapia con aspirina en dosis bajas puede beneficiar a los pacientes que tienen émbolos plaquetarios (como en algunos casos de amaurosis fugax). La desviación del ácido araquidónico a la vía de la lipooxigenasa mediante la inhibición de la ciclooxigenasa podría explicar por qué el uso de la aspirina puede asociarse con ataques de asma y reacciones de hipersensibilidad (mediadas por los leucotrienos C₄, D₄ y E₄) en personas susceptibles.

Altas dosis de aspirina, tales como las empleadas en el tratamiento de la artritis, pudieran, ocasionalmente, tener efectos tóxicos como cefalea, mareo, tinnitus, visión

disminuida, confusión mental, mareo, hiperventilación, náusea, y vómito. Estos efectos pueden ser potenciados por el uso concomitante de inhibidores de la anhidrasa carbónica utilizada a dosis suficientes para causar acidosis sistémica. Durante la acidosis metabólica, una mayor proporción de moléculas de aspirina son intercambiadas a su forma más lipó-soluble no ionizada, que penetra la barrera hematoencefálica con mayor facilidad.

Flurbiprofeno. Fue el primer AINE comercialmente disponible para uso tópico ocular. Cuando se aplica preoperatoriamente, ayuda a retardar la constricción pupilar mediada por prostaglandinas que pudiera, de otro modo, interferir con la extracción extracapsular de catarata.

Diclofenaco. Es otro AINE tópico. Está aprobado por la FDA como indicación en la profilaxis posoperatoria y tratamiento de la inflamación ocular, y también se ha utilizado exitosamente para prevenir y tratar el edema macular quístico.

El papel de los AINE's tópicos en el tratamiento de la inflamación ocular y en la prevención del edema macular quístico afáquico está bajo investigación. AINE's como la indometacina pueden ser efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias orbitarias con efectos adversos mínimos. Se ha reportado que el uso profiláctico de la indometacina en los pacientes con catarata reduce la incidencia de edema macular quístico detectado fluorangiográficamente, pero su efecto en el edema macular quístico clínicamente significativo.

Ketorolaco. Es un AINE que bloquea el metabolismo del ácido araquidónico mediante la ciclooxigenasa. Los metabolitos del ácido araquidónico están presentes en mayores cantidades en las lágrimas de los pacientes con enfermedades oculares alérgicas.

Dos estudios doble-enmascarados revelaron que los pacientes que fueron tratados con ketorolaco trometamina tuvieron, significativamente, menor inflamación conjuntival, prurito ocular, y lagrimeo, comparándolos con los pacientes placebo⁴.

La inflamación severa, la conjuntivitis, y la celulitis orbitaria (1 en 1900 casos) se encuentran entre las principales complicaciones del postoperatorio inmediato en cirugía ocular. Es por ello que, dentro de los protocolos de el cuidado postoperatorio inmediato, se indican combinaciones medicamentosas que contengan tanto componentes antibióticos como anti-inflamatorio de tipo esteroideo.

Los anti-inflamatorios esteroideos han mostrado ser eficaces; sin embargo su prescripción acarrea el riesgo potencial de producir hipertensión ocular como es demostrado en algunos estudios: se han demostrado hipertensiones intraoculares niveladas 22mmHg por encima de la presión basal⁵; y así mismo, distintos autores han referido que el uso de esteroides produce un aumento de la presión intraocular de 31mmHg por encima de la presión basal en 5 a 6% de la población después de 4 a 6 semanas de la terapia con esteroide tópico, así como marcado aumento de la presión intraocular en niños menores de 10 años al administrárseles dexametasona tópica al 0.1%^{6,7}.

Debido a todos los riesgos que acarrea la administración de esteroides tópicos, se decidió estudiar la eficacia anti-inflamatorio del diclofenaco administrado en el postoperatorio de los niños operados de estrabismo.

MÉTODO.

Diseño. Se realizó un estudio prospectivo, abierto, longitudinal, experimental, y comparativo. En el cual se planteó la siguiente hipótesis.

Hipótesis. El diclofenaco es un medicamento anti-inflamatorio tan eficaz como la dexametasona para el control postoperatorio de los pacientes operados de cirugía de estrabismo.

El Universo tomado constó de todos los pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, fueron sometidos a cirugía de estrabismo en el Servicio de Estrabismo del “Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes,” de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.

La Muestra constó de un total de 30 pacientes, a los cuales, en sus 15 ojos derechos postoperados les fue instilada una combinación de tobramicina+dexametasona (aplicación tópica ocular cada 4 horas por 5 días y, posteriormente, cada 8 horas por otros cinco días para suspenderla); y a sus 15 ojos izquierdos se les instiló tobramicina+diclofenaco (con la misma posología).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes a quienes, siendo operados de cirugía de estrabismo, fueran sometidos a la misma cirugía en ambos ojos en el mismo tiempo quirúrgico;
- Apegamiento al tratamiento;
- Pacientes debían participar en el estudio voluntariamente;
- Pacientes quienes no tuvieran antecedente de cirugía ocular previa;

- Pacientes quienes no tuvieran antecedente de traumatismo ocular severo;
- Pacientes quienes no tuvieran antecedente de alergias a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Los criterios de exclusión fueron estos:

- Pacientes quienes, siendo operados de cirugía de estrabismo, no fueran sometidos a la misma cirugía en ambos ojos en el mismo tiempo quirúrgico;
- Pacientes quienes no se apegaran al tratamiento;
- Pacientes quienes no quisieran participar en el estudio;
- Antecedente de cirugía ocular previa;
- Antecedente de traumatismo ocular severo;
- Antecedentes alérgicos a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Los pacientes se eliminarían* del estudio de acuerdo con los siguientes criterios:

- No concluir el tratamiento
- No acudir a cualquiera de las revisiones postoperatorias

*De los 30 pacientes incluidos en el estudio, ninguno cumplió con los criterios de eliminación.

Los pacientes se valoraron un día antes de la cirugía, y en el postoperatorio, las visitas subsecuentes se realizaron al tercer día, a las 2 semanas, y a las 6 semanas, tomándose en cuenta, durante estas visitas, las siguientes variables:

1. Hiperemia conjuntival, valorada y documentada como +/+/+/, o una cruz, dos cruces y tres cruces, respectivamente.

2. Dolor, valorado y documentado en una escala análoga de dolor estimada por el paciente en una escala del 0 al 10, en donde cero equivale a “no dolor,” y 10 equivale a “mucho dolor.”

RESULTADOS.

En los pacientes tratados con diclofenaco, la escala análoga según el grado del dolor fue estimada en 10 al tercer día en el postoperatorio, pero bajó hasta 5 cuando se cumplió la segunda semana del estudio, y desapareció por completo a las 6 semanas. Con la dexametasona, la escala análoga del dolor fue estimada como 4 al tercer día en el postoperatorio, como 3 a las 2 semanas, y como 0 a las 6 semanas, (gráfico 1).

En los pacientes tratados con diclofenaco, la hiperemia a los tres días en el postoperatorio fue de +++, a las dos semanas de ++, y a las 6 semanas la hiperemia había desaparecido; con la dexametasona la hiperemia se valoró de ++ al tercer día del postoperatorio, de + a las 2 semanas y a la sexta semana la hiperemia había desaparecido, (gráfico 2).

DISCUSIÓN.

El tratamiento con esteroides continúa siendo una causa común de pérdida visual secundaria, y los médicos deben ser concientes de las consecuencias devastadoras potenciales de su uso incorrecto y,⁸ aunque los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con esteroides es más efectivo que el tratamiento con diclofenaco al tercer día y a las dos semanas, los resultados concluyentes obtenidos a las seis semanas fueron similares para ambos medicamentos. Es por esto último que el autor se plantea la pregunta, ¿es necesario someter a nuestros pacientes, los cuales son niños, a este riesgo?

El autor está convencido de afirmar un no por respuesta. El diclofenaco, aunque no lo es tanto como la dexametasona, es un anti-inflamatorio potente que, como plus, posee la bondadosa característica de no influir o interferir con la presión intraocular. El poder de este medicamento podría potenciarse si se administra otro AINE por otra vía, llámese vía oral, pudiendo alcanzar niveles anti-inflamatorios y analgésicos aún mayores que la dexametasona tópica sola, previniendo así que el paciente sea sometido al riesgo esteroideo, ya que los AINE's son fármacos más seguros.

CONCLUSIÓN.

En este estudio el diclofenaco tuvo una acción anti-inflamatoria menor en relación con la dexametasona en el control postoperatorio de los pacientes operados de cirugía de estrabismo; no por ello el diclofenaco es inefectivo y no debe descartarse su uso por ser una alternativa más segura en manejo postoperatorio de estos pacientes.

Como una alternativa para no someter a los pacientes a los efectos adversos de los medicamentos anti-inflamatorios esteroideos, el autor sugiere que a la utilización de AINE tópico se le aúne otro anti-inflamatorio de la misma índole administrado vía oral para potencial el efecto de ambos.

Gráfico 1.

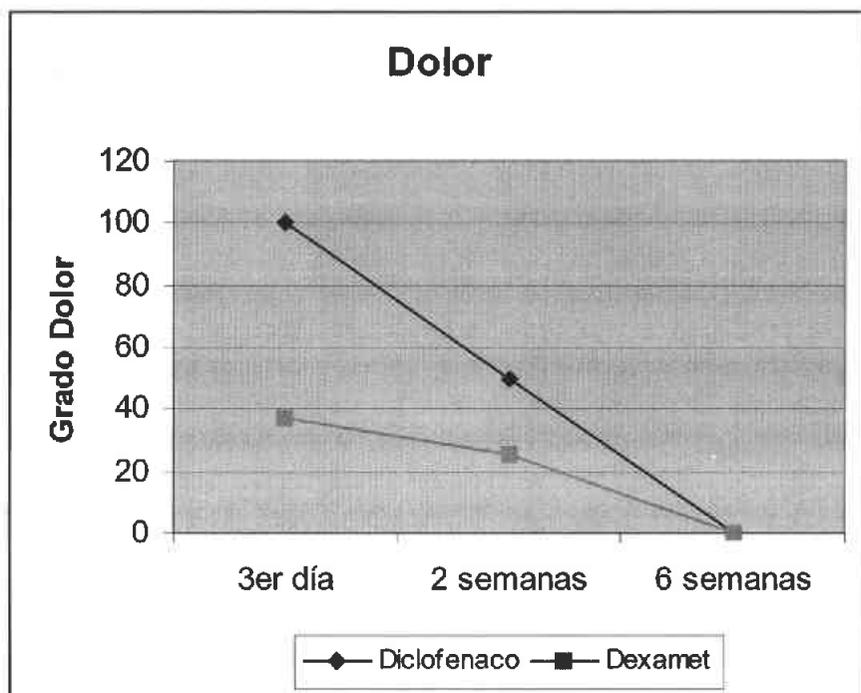
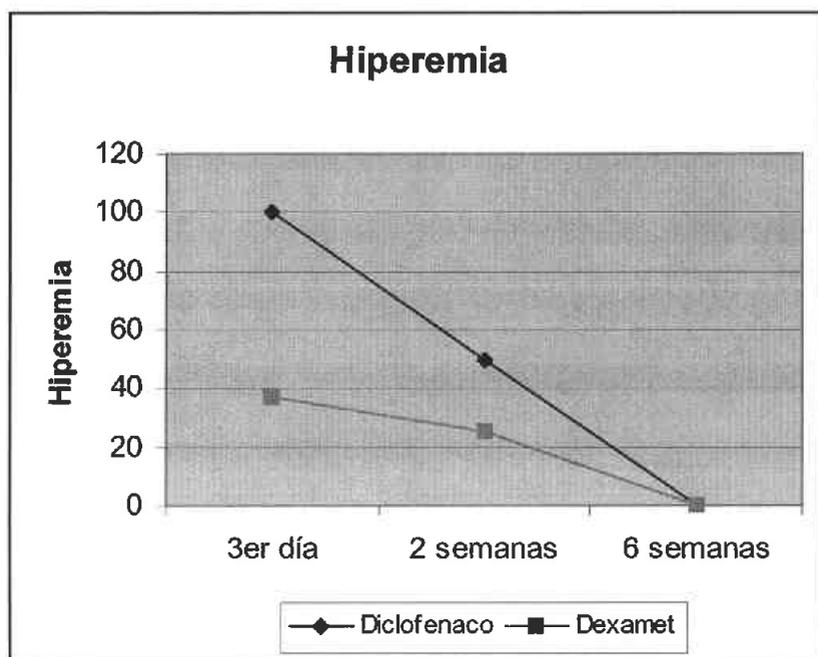


Gráfico 2.



REFERENCIAS.

1. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology. BCSC2:2003-04 pp. 422-26
2. Tripathi BJ, Millard CB, Tripathi RC. "Corticosteroids induce a sialated glycoprotein (Cort-GP) in trabecular cells in vitro." *Exp Eye Res.* 1990;51:735-37
3. Bito LZ. "Prostaglandins: Old concept and new perspectives." *Arch Ophthalmol.* 1987;105:1036-39
4. Flach AJ. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs." In: Zimmerman TJ, Kooner KS, eds. *Ophthalmol Clin North Am.* 1989;151-161
5. Mindel JS. "Comparative ocular pressure elevation by medrysone, fluorometholone and dexamethasone phosphate." *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1577-205
6. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology. BCSC2:2003-04 pp. 427-29
7. Becker B. "Intraocular pressure response to topical corticosteroids." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1965;4:198-205
8. Arrig C.A.: "Corticoesteroid – Induced Glaucoma". En Albert D.M., Jakobiec F.A: *Principles and practice of Ophthalmology*, Boston, W.B. Saunders Company, 1994, pag 1462 -1466.)