

FARMACOLOGIA PEROPERATORIA EN CIRUGIA OCULAR

Obtención y mantenimiento de la midriasis durante la cirugía intraocular

RAFAEL I. BARRAQUER, M. D.
Barcelona, España

1. INTRODUCCION

La división estructural del globo ocular en cámaras anterior y posterior hace del iris uno de los elementos clave en la topografía intraocular. Por ello el tamaño de la pupila es un factor determinante en casi toda la cirugía intraocular.

La oftalmología es pionera en la microcirugía no sólo por el uso de microscopios operatorios y de instrumentos micromecanizados cada vez más sofisticados, sino también por la introducción de sustancias farmacológicas que se emplean, más que como drogas, como instrumentos quirúrgicos capaces de actuar allí donde los de tipo mecánico difícilmente pueden ya ser útiles.

La necesidad de una pupila midriática o miótica no sólo difiere según los requerimientos de observación y maniobra propias de cada intervención, sino que suele variar según las sucesivas fases operatorias y o postoperatorias. Además, las preferencias personales de cada cirujano añaden otra causa de variabilidad a dichos requerimientos.

Si nos limitamos al problema de la midriasis peroperatoria, podemos distinguir tres posibles situaciones:

1a. Aquellas intervenciones en que se precisa una pupila dilatada *desde el principio* de la operación.

2a. Aquellas situaciones en que necesitamos dilatar la pupila *durante* la cirugía, sea por haber estado trabajando previamente con un iris miótico, sea

porque la pupila que teníamos dilatada desde el principio se contrae a nuestro pesar durante el curso de la operación.

3a. Aquellas ocasiones en que es preferible la midriasis *en el postoperatorio*.

El primer caso es el de cualquier intervención que precise la visualización y/o maniobra en la región retropupilar y segmento posterior del ojo. Ello incluye ambos tipos de cirugía de la catarata (aunque particularmente más en la extracapsular), cirugía convencional de retina y cirugía del vítreo. Aquí la midriasis se logra mediante tratamiento preoperatorio, generalmente con simpaticomiméticos tópicos, solos o bien combinados con parasimpaticolíticos (bloqueadores mecánicos). Lógicamente suelen preferirse los agentes de efecto rápido y duración no excesiva.

Sin embargo, la midriasis preoperatoria puede ser insuficiente, o la pupila puede contraerse durante la intervención (especialmente en los procedimientos más prolongados y que conlleven maniobras irritativas o traumáticas para con los tejidos intraoculares). En estos casos podrá requerirse el uso de un método per-(o intra)-operatorio para lograr la midriasis deseada y mantenerla. Más adelante revisaremos los factores que condicionan el mantenimiento o pérdida de la midriasis en el curso de la cirugía.

Aunque al final de una extracción intracapsular se prefiere una pupila miótica para obtener una buena reposición de la cara anterior del vítreo, es frecuente la instilación de atropina al concluir otras intervenciones. Esto puede responder a la necesidad de mantener la pupila dilatada para el control postoperatorio del fondo del ojo. En otras ocasiones se busca la relajación del músculo ciliar (cicloplegia) más que la dilatación pupilar, como en las operaciones filtrantes antiglaucomatosas y las extracciones extracapsulares del cristalino. En las primeras, el objetivo sería la profundización de la cámara anterior por retroposición del plano cilio-zónulo-cristalino (especialmente necesario cuando existe peligro de *glaucoma por bloqueo ciliar postoperatorio* o "glaucoma maligno"). En las segundas, se trataría de evitar la formación de sinequias posteriores o bloqueo pupilar, mediante la dilatación de la pupila y el efecto *tensor* de la cápsula posterior del cristalino que produce la relajación del músculo ciliar. Por último, los ciclopléjicos pueden minimizar la aparición de dolor iridoclitico en el postoperatorio.

2. METODOS PREOPERATORIOS PARA OBTENER MIDRIASIS: FACTORES DE VARIABILIDAD INDIVIDUAL.

Una simple gota de *fenilefrina* (Neo-Synefrina) al 10% o al 2.5%, de una a dos horas antes de la intervención, frecuentemente da lugar a una midriasis

suficiente para practicar la extracción intracapsular del cristalino. Aunque la respuesta individual puede variar ampliamente, una midriasis máxima no suele ser imprescindible para dicha operación. El erisíaco puede pasar a través de una pupila relativamente pequeña como un botón a través de su ojal, así como reducir ligeramente el diámetro ecuatorial del cristalino por el efecto de la presa al vacío sobre el córtex. Además, una midriasis extrema podría dificultar la práctica de una iridectomía periférica basal.

Otros procedimientos como la extracción extracapsular y la cirugía del vítreo requerirán el mantenimiento de una midriasis máxima con abolición de los reflejos pupilares. Una combinación tópica de fenilefrina al 2.5 o 10% con un parasimpaticolítico como *ciclopentolato* (Ciclogyl, Cicloplegic), *tropicamida* (Mydriacyl), o *atropina* (todos ellos en soluciones del 0.5 al 1%), o bien con *homatropina* al 5%, puede aquí ser más útil. En la práctica, la combinación específica y patrón de administración varía mucho según cada oftalmólogo, desde la gota única hasta las múltiples aplicaciones cada 5, 10, o 15 minutos, durante una o hasta dos horas previas a la cirugía.

Toda una serie de factores pueden influenciar la respuesta a los midriáticos, desde la concentración del fármaco, vehículo y vía de administración, tratamientos previos e interacciones farmacológicas, hasta la edad del paciente y la pigmentación del iris.

Según Haddad et al.¹, el efecto de una solución fresca de fenilefrina aumenta progresivamente desde el 0.1 al 5%. Por encima del 5% se obtiene muy escasa mejoría de la midriasis. Sin embargo, el efecto midriático de la solución comercial de fenilefrina al 10% sería equivalente al de una solución fresca al 2.25%.

La administración de la droga en forma de tampón conjuntival ha sido postulada como método para aumentar el efecto midriático y evitar la necesidad de aplicaciones reiteradas². Para lograr una midriasis máxima a lo largo de una vitrectomía, Michels propone (aparte del tratamiento tópico), la inyección subconjuntival de 0.2 a 0.3 ml de una combinación de fenilefrina al 0.5% y homatropina al 0.4%, con procaína en solución isotónica³. Sin embargo, el uso de tales métodos debe valorarse con cautela, en relación a los posibles efectos colaterales sistémicos⁴.

El tono simpático suele disminuir con la edad, por lo que las pupilas mióticas son más frecuentes en los pacientes seniles⁵. Sin embargo, puede obtenerse una dilatación similar en viejos y jóvenes con fenilefrina al 10%, y de hecho una

midriasis suficiente con una gota de fenilefrina al 2.5% se encontró más frecuentemente en sujetos de más de 60 años⁶. La *taquifilaxis*, un fenómeno consistente en la respuesta disminuida a una droga tras su uso repetido, (en este caso manifestada como tendencia a la miosis, tras el uso de fenilefrina en días sucesivos), puede ocurrir más frecuentemente entre los pacientes de mayor edad¹. El músculo dilatador del iris puede estar poco desarrollado en lactantes, lo que dará lugar (aparte de otras posibilidades, como la presencia de malformaciones o persistencia de membrana pupilar) a una mala respuesta a los midriáticos.

Los iris muy pigmentados tienden a ser resistentes a ambos tipos de midriáticos, y requieren dosis mayores o instilaciones repetidas. Algunos metabolitos de la melanina serían capaces de inactivar las catecolaminas, especialmente la epinefrina⁷. Diversas drogas como la atropina, ciclopentolato y afines, (entre muchas otras) tienden a ligarse a la melanina, lo que da lugar a un comienzo lento y duración prolongada de la cicloplegia en los ojos de iris más pigmentados⁸.

La *cocaína*, como simpaticomimético indirecto, sensibiliza el músculo dilatador del iris a las catecolaminas, de modo que este puede responder ante mínimas dosis de fenilefrina o epinefrina exógena. Sin embargo, la cocaína reduce en realidad la fuerza contráctil de dicho músculo⁹, por lo que su asociación con catecolaminas no tiene realmente utilidad. La *epinefrina* asociada a la anestesia retrobulbar puede tener por sí sola un cierto efecto dilatador, y en todo caso favorecerá la acción de los midriáticos tópicos. Los pacientes que usan crónicamente *mióticos*, así como en diversas patologías y en algunos de los pacientes seniles, la pupila tiende a ser pequeña y fibrótica, sin respuesta a los midriáticos (inclusive tras varias semanas de cese en el uso de mióticos). La dilatación peroperatoria de la pupila en dichos pacientes sólo podrá lograrse mediante métodos mecánicos.

3. FACTORES QUE AFECTAN AL TAMAÑO PUPILAR DURANTE LA CIRUGIA

Para comprender las variaciones en el tamaño pupilar durante la cirugía, debemos evaluar las diversas influencias fisiológicas y farmacológicas que concurren sobre el iris en estas situaciones.

El tamaño de la pupila depende normalmente del equilibrio entre dos sistemas: el *constrictor*, por efecto del músculo esfínter de la pupila, innervado por el sistema parasimpático, y el *dilatador*, por acción del músculo radial del iris, innervado por el sistema simpático. Durante una operación, este equilibrio

fisiológico (de por sí tendente a la miosis, por la fuerte iluminación del campo operatorio) se verá modificado, además de por los fármacos midriáticos o mióticos que el cirujano emplee exprofeso, por otros factores como los anestésicos, la ventilación o la reacción local al trauma quirúrgico, con las consiguientes interacciones (Fig. 1).

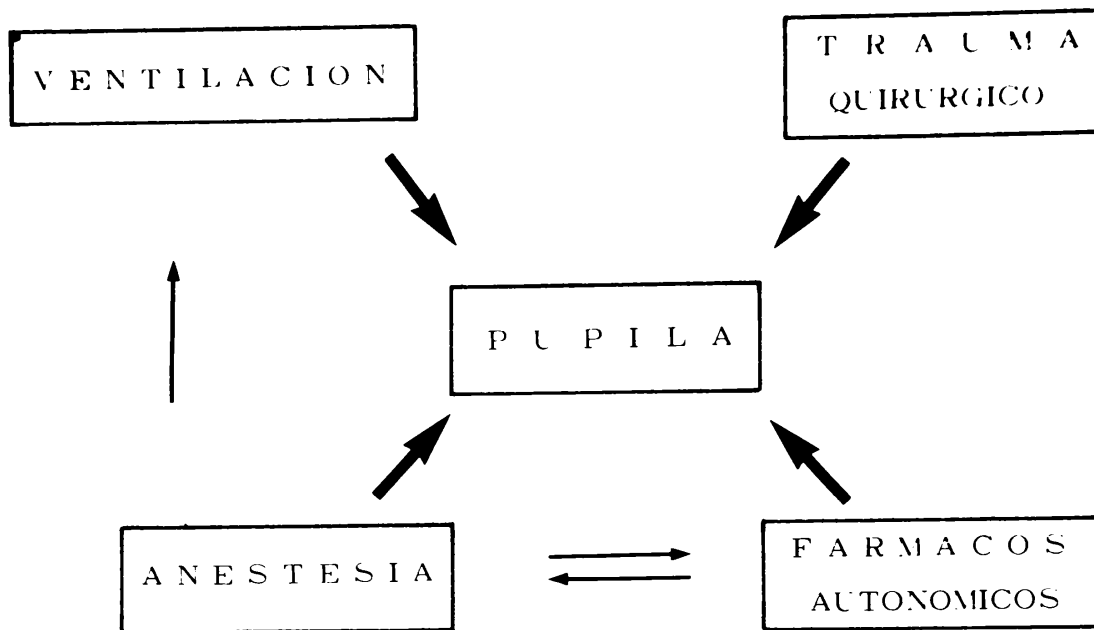


FIGURA 1

Factores que influyen sobre el tamaño pupilar durante la cirugía

3.1. Anestesia

La descripción clásica de los planos de la anestesia general según Guedel incluye una progresiva dilatación de las pupilas con su profundización^{10, 11}. Sin embargo, estas observaciones se basaron sobre todo en el uso de éter (éter dietílico), que tiene propiedades de activador del simpático^{12, 13}. Por el contrario, la mayoría de los agentes inhalatorios usados hoy día, como el halotano (Fluothane), enflurano (Ethrane), o metoxiflurano (Penthrane), inducen una depresión de la actividad simpática y predominio del parasimpático, dando lugar a miosis e inclusive acomodación^{14, 15}, (Fig. 2). El óxido nítrico (N₂O), ciclopropano, y el fluroxeno (Fluoromar) son también estimuladores simpáticos y podemos esperar que favorezcan (en grado menor que el éter) la midriasis, aunque estos efectos pueden ser enmascarados por la tendencia miótica inducida por otras drogas que suelen asociarse a la anestesia.

Dado que en la práctica la anestesia quirúrgica se logra mediante la asociación de múltiples fármacos, es difícil predecir el efecto neto sobre el tamaño pupilar.

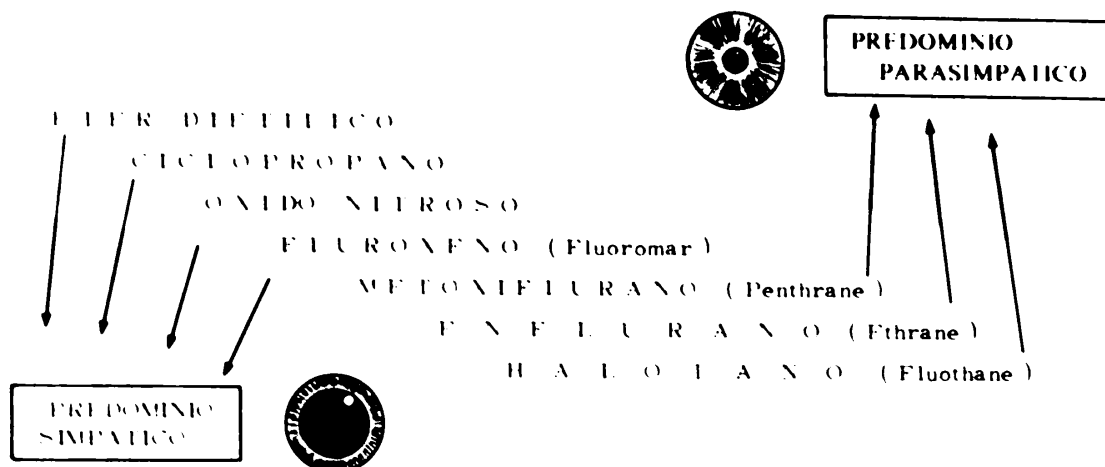


FIGURA 2

Clasificación de los anestésicos generales según su efecto preponderante sobre la pupila

resultante de las interacciones que tengan lugar según parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos complejos y variables según el caso. Entre las drogas que suelen asociarse a los agentes inhalatorios, comentaremos los posibles efectos de los barbitúricos, atropina, relajantes musculares, analgésicos y ansiolíticos.

Aunque el efecto teórico de la *atropina* es obviamente midriático, a las dosis sistémicas usadas para la prevención de la hipersecreción bronquial o los efectos colaterales cardíacos de los anestésicos (0.5 mg, lo que equivale a 1 gota de un colirio al 1%, distribuida por toda la circulación), no podemos esperar que afecte mucho al tamaño de la pupila.

Se ha demostrado el efecto antiadrenérgico central de los *barbitúricos*, a las dosis anestésicas¹⁶. Por otra parte, en las intoxicaciones por barbitúricos se suele observar midriasis, aunque también puede darse la miosis, y es frecuente el *hippus*¹⁷. Sin embargo, los barbitúricos usados comúnmente para la inducción de la anestesia, como el *tiopental* (Pentothal), poco afectarán el tamaño pupilar durante la cirugía, dada su acción ultracorta.

Ambos tipos de *relajantes musculares* — competitivos o estabilizantes, como la *d-tubocurarina* (Mioflex, Tubarine), *gallamina* (Galaflex, Flexidil), o *pancuronio* (Pavulon), y no competitivos o despolarizantes, como la *succinilcolina* (Anectane, Scoline) o el *decametonio* (Syncurine) — tienen acción sobre las uniones neuromusculares de las fibras estriadas (esqueléticas y extraoculares), pero no sobre las del músculo liso o mioepitelial, caso del iris. Aunque la *d-tubocurarina* tiene cierto efecto bloqueante de los receptores

nicotínicos a nivel de los ganglios autonómicos (lo que inhibiría por igual las actividades simpática y parasimpática), no afecta a las uniones neuromusculares vegetativas (adrenérgicas o colinérgicas de tipo muscarínico)^{18, 19}.

La asociación de ansiolíticos del tipo de las *benzodiazepinas*, o de analgésicos del grupo de los *opiáceos* puede dar lugar a miosis, sobre todo con estos últimos. El suplemento analgésico de una anestesia con *pentazocina* (Fortral, Talwin) o *meperidina* (Petidine), o el empleo de *neuroleptoanalgesia* con Innovar — una asociación de un neuroléptico, el *droperidol* (Inapsine), con un analgésico opiáceo, el *fentanil* (Sublimaze)—, puede dar lugar a disminución espasmódica de la pupila, con la consiguiente dificultad para la extracción de catarata o visualización del segmento posterior, y sin respuesta a fenilefrina 10% y atropina 1%²⁰. Esta resistencia a los midriáticos se explicaría por el efecto directo de los opiáceos sobre el esfínter pupilar, independiente de los receptores colinérgicos.

Los anestésicos locales bloquean la generación y conducción del impulso nervioso probablemente por interferencia en los mecanismos de transporte iónico de la membrana axonal^{21, 22}. También pueden bloquear las sinapsis ganglionares por acción tanto sobre las terminaciones preganglionares como sobre las células ganglionares. La sensibilidad de las fibras nerviosas a los anestésicos locales depende de su calibre (las fibras amielínicas son bloqueadas antes y durante más tiempo)²³, y tipo (algunas fibras mielinizadas Delta A pueden bloquearse antes que las fibras de tipo C)²⁴, por tanto podría esperarse un efecto de bloqueo diferencial. Sin embargo esto sólo ocurre en los primeros minutos tras la inyección. Sólo pudo demostrarse bloqueo diferencial absoluto cuando el segmento nervioso expuesto al anestésico se limitó a unos milímetros²⁵.

Con estas premisas, la inyección retrobulbar de un anestésico local debería bloquear tanto fibras simpáticas como parasimpáticas, además de las somáticas (o, en todo caso, afectar más a las simpáticas, que son amielínicas). Sin embargo, es frecuente observar midriasis a pesar del teórico efecto intervencional indiferente. Esto podría explicarse por un predominio mecánico del músculo dilatador, cuando ambos músculos iridianos se ven privados de estimulación nerviosa, o por efecto de la epinefrina, cuando esta se asocia al anestésico retrobulbar para prolongar la duración de su efecto. Estamos en el campo de las hipótesis (Fig. 3).

El único anestésico local de probada actividad simpaticomimética es la *cocaína*, por su capacidad de bloquear la recaptación presináptica de las catecolaminas (que por tanto permanecen más tiempo en el espacio sináptico y

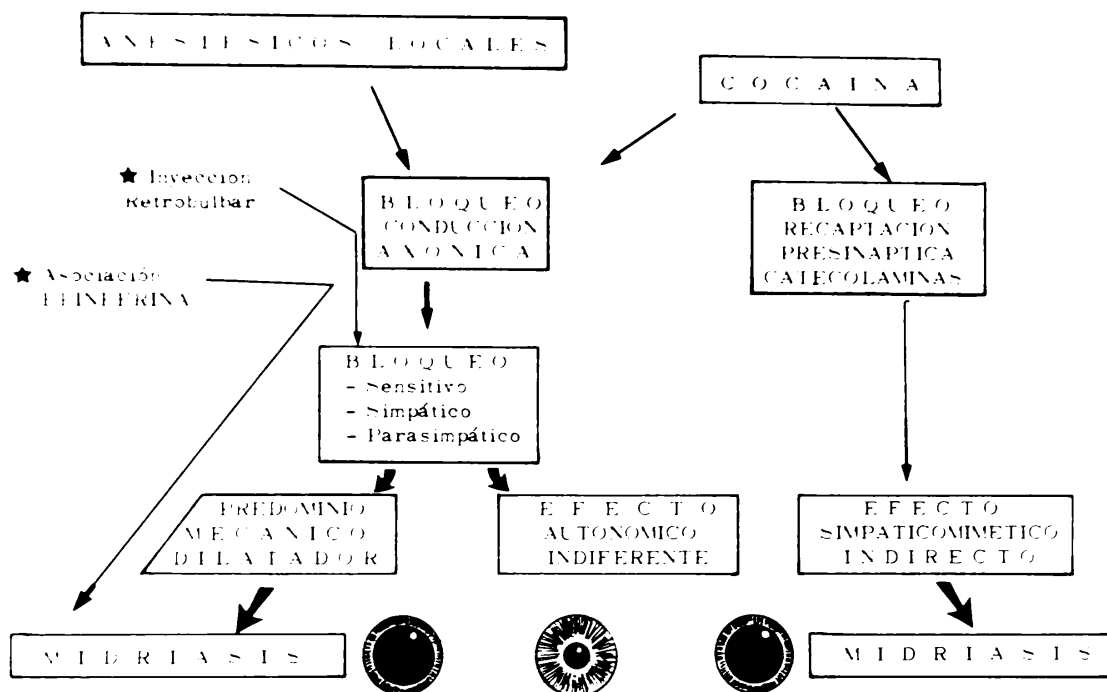


FIGURA 3

Mecanismo de acción de los anestésicos locales y su efecto sobre la pupila

así estimulan más los receptores postsinápticos). Es, por tanto, un efecto indirecto que precisa de la normal inervación o del aporte exógeno de catecolaminas²⁶.

Aunque la cocaína fue el primer anestésico local usado en oftalmología, desde su introducción por Koller hace 100 años²⁷, su uso ha decaído por su toxicidad sobre el epitelio corneal (mayor que la de otros anestésicos tópicos) y su potencial adictivo (que complica su obtención, almacenamiento y uso hospitalario). La cocaína tendría las ventajas de su simplicidad y efectos simpaticomiméticos (midriasis, vasoconstricción) asociados. Sin embargo ya hemos mencionado que, aunque sensibiliza el músculo dilatador a las catecolaminas exógenas, reduce en realidad su fuerza contráctil⁹ (Fig. 4).

3.2. Ventilación

El estado ventilatorio del paciente anestesiado es otro factor que no debe olvidarse. Una buena ventilación, con pO_2 correcta y niveles moderados de pCO_2 , favorece la relajación y tendencia a la miosis. Por el contrario, la hipoventilación causará estimulación simpática y midriasis. Cuando se utiliza ventilación asistida mecánicamente se asegura la buena oxigenación pero existe mayor riesgo de hiperdosificación de los anestésicos inhalados, así como de congestión venosa por hiperpresión intratorácica (Fig. 5). Si para evitar estos

FARMACOLOGIA PEROPERATORIA EN CIRUGIA OCULAR

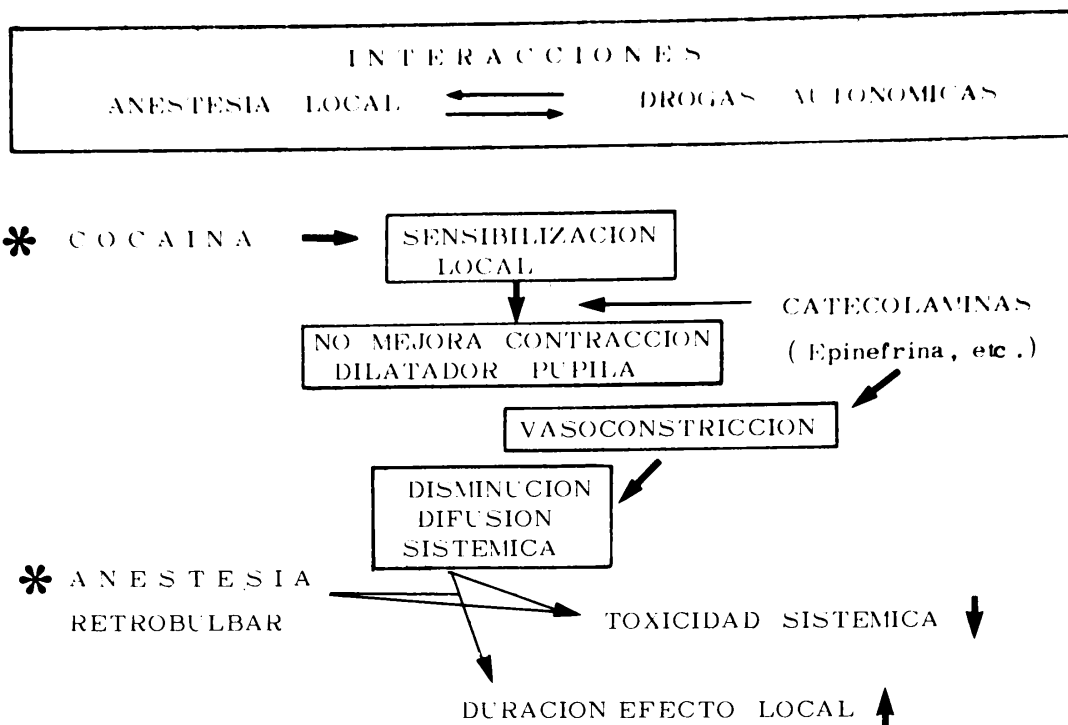


FIGURA 4.

Interacciones farmacológicas entre la cocaína y otros anestésicos locales, y las catecolaminas.

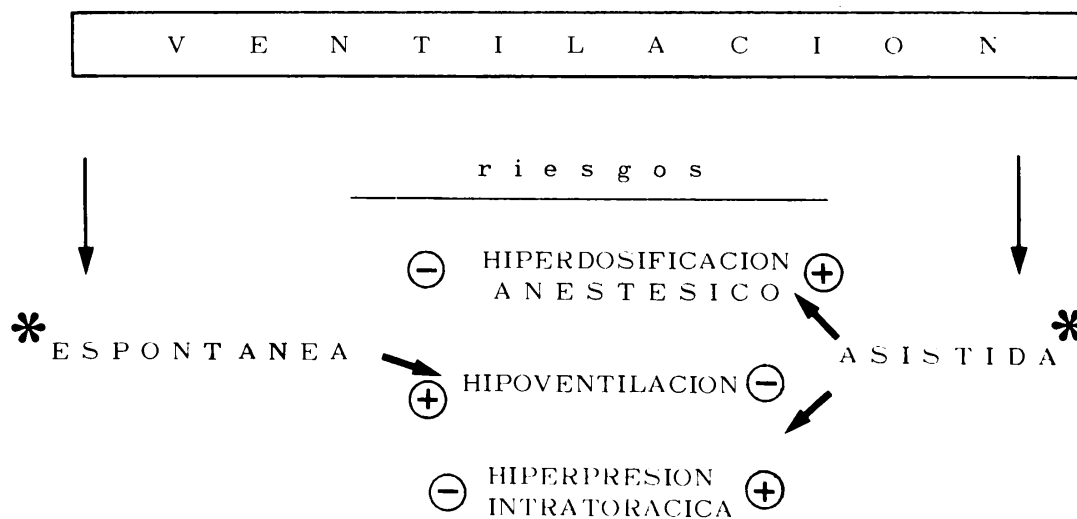


FIGURA 5

Ventajas y riesgos de los métodos de ventilación durante la anestesia

riesgos se emplea la ventilación espontánea, se puede caer más fácilmente en la hipoventilación, pues el principal estímulo ventilatorio será la hipercarbía — que por otra parte es causa de vasodilatación cerebral y también uveal.

Si la intubación endotraqueal es incorrecta o existe una obstrucción parcial por exceso de secreciones, (lo que puede darse más fácilmente en niños, ya que aquí el pequeño calibre es un factor concurrente), se producirá un sobre esfuerzo respiratorio con entrada en funcionamiento de la musculatura respiratoria accesoria y también una estimulación simpática, con tendencia a la midriasis (Fig. 6).

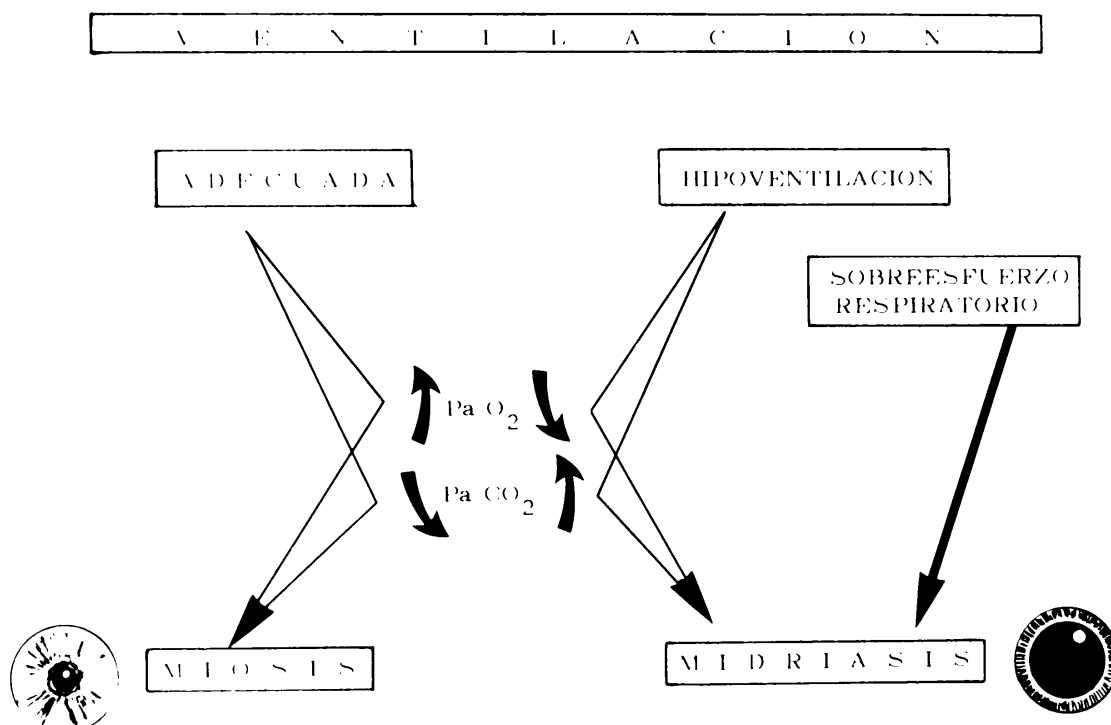


FIGURA 6
Influencias del estado ventilatorio sobre la pupila

3.3. Reacción local al trauma quirúrgico

No es infrecuente observar cómo una pupila bien dilatada en el preoperatorio se vuelve progresivamente miótica durante la cirugía, lo que dificultará la visualización del segmento posterior o cualquier maniobra *transpupilar*.

Se han postulado varios mecanismos fisiológicos para explicar este fenómeno: el reflejo fotomotor a la intensa iluminación del campo operatorio, un efecto miótico de los anestésicos, la hipotonía, y la liberación de agentes locales a partir de los tejidos lesionados. Entre estos, la *histamina* y las *prostaglandinas* fueron las primeras sustancias propuestas. 25 mg de *prometacina* (Phenergan) dados 2 horas antes de la intervención, mantuvieron bien dilatada la pupila en 12 de 14 extracciones de catarata (en comparación con 8 de 13 ojos control)*

Más recientemente, la *sustancia P* (SP), un neuropéptico hallado en diversas estructuras nerviosas, incluidas las terminaciones sensitivas oculares²⁹, parece jugar un papel relevante en la respuesta nociceptiva ocular, que incluye miosis, hiperemia y pérdida de la barrera hemato-ocular como respuesta a los estímulos dolorosos^{30, 31, 32}. Toda irritación mecánica (instrumental, por la turbulencia de las irrigaciones, o por el roce de una burbuja), o química (por las drogas, soluciones de irrigación o gases intraoculares) puede producir esta respuesta. El componente miótico no depende de la actividad simpática o parasimpática. Al parecer, SP actúa directamente sobre el esfínter de la pupila, y por tanto su efecto no puede ser antagonizado con el uso de parasimpaticolíticos como la atropina o el ciclopentolato. Los simpaticomiméticos, como la fenilefrina o epinefrina podrían, al menos teóricamente, contrarrestarlo por contracción del músculo dilatador, al parecer insensible a SP³¹.

Se ha demostrado en conejos la necesidad de una inervación sensitiva intacta para obtener una reacción miótica a la *prostaglandina E₁* o a la *bradikina*³³. Esto indicaría que estos agentes no actúan directamente, sino mediante la liberación de SP a partir de los nervios sensitivos. La estimulación antidrómica del trigémino produce liberación de SP, detectable en cámara anterior³⁴, y miosis. Este efecto no es inhibido por el tratamiento previo de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas como la *indometacina*^{35, 36}. Por tanto, la irritación sensitiva sería otro mecanismo “directo” (o por reflejo axónico) de liberación de SP y miosis, sin necesidad de liberación previa de prostaglandinas o bradikina por parte de los tejidos lesionados (Fig. 7).

En suma, cuanto mayor sea el traumatismo quirúrgico de los tejidos oculares, mayor uso de irrigaciones intraoculares, prolongadas maniobras con instrumentos intraoculares, ultrasonidos, etc., mayor será la probabilidad de un efecto de miosis peroperatoria, difícilmente evitable con los midriáticos habituales. Podemos esperar cierto grado de miosis a pesar de haber cuidado al máximo nuestras maniobras para minimizar el trauma directo sobre el iris y liberación de agentes locales: si la miosis nociceptiva depende también de la liberación de SP como respuesta a un reflejo axónico, el simple estímulo doloroso causado por la incisión corneoescleral ya será un desencadenante — si bien la respuesta irá aumentando a medida que irriteemos, más adelante, el iris y demás tejidos intraoculares inervados.

Para evitar los efectos del reflejo nociceptivo, además de una técnica lo más atraumática posible, podemos emplear (al menos teóricamente) antagonistas farmacológicos de sus mediadores. Hemos comentado cómo algunos trabajos experimentales han demostrado la incapacidad de la indometacina para inhibir

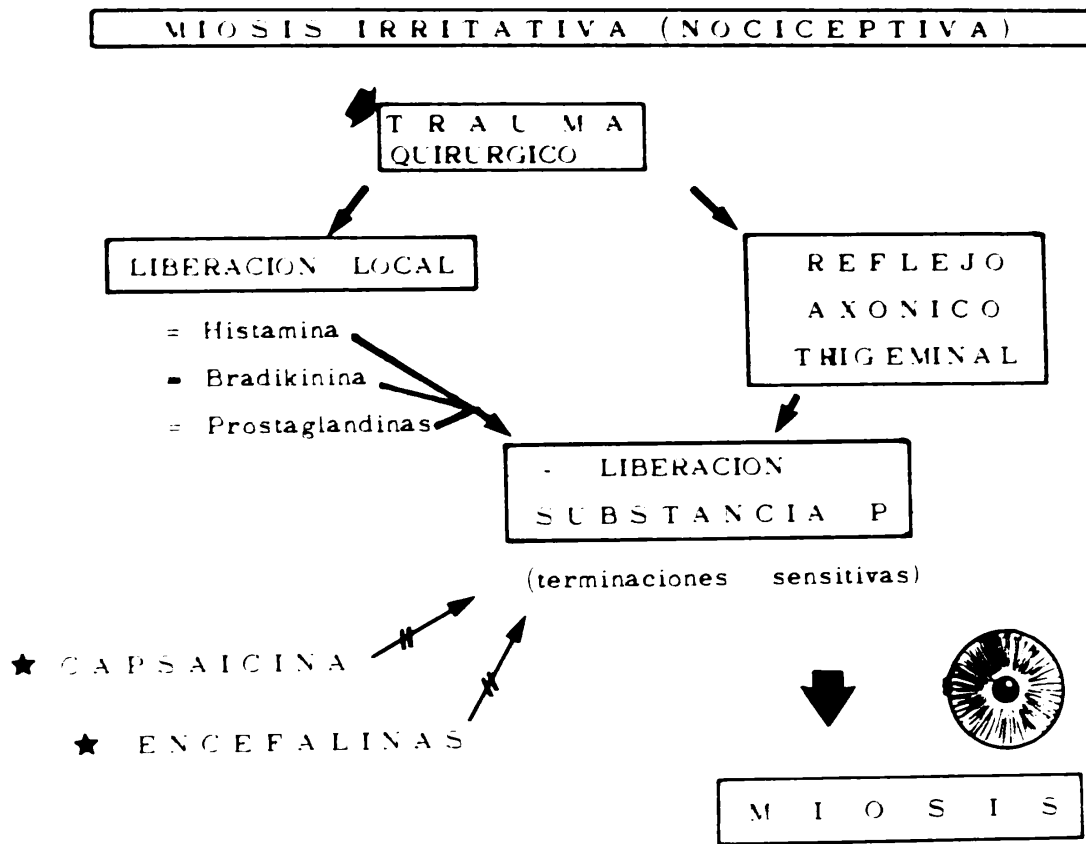


FIGURA 7
Posibles mecanismos fisiopatológicos de la respuesta miótica nociceptiva

la miosis nociceptiva^{35, 36} inducida por estimulación antidrómica del trigémino. Esto no descarta que parte de esta respuesta sea iniciada, en las condiciones de la cirugía, por la liberación, ante el estímulo del traumatismo local (iris, etc.), de prostaglandinas con efecto miótico (inclusive en el caso de que su acción deba necesariamente ser mediada por SP). En este caso, la indometacina (u otros inhibidores de la síntesis y liberación de prostaglandinas) podrían tener utilidad en el mantenimiento de la midriasis.

Otra probabilidad, en apariencia más directamente eficaz, sería el empleo de antagonistas de SP. En algunos modelos (extraoculares) se ha visto la capacidad de ciertas *encefalinas* para inhibir la liberación de SP. Sin embargo, las experiencias preliminares de Stjernschantz y Sears y de Bill³⁷, no han podido demostrar ninguna atenuación significativa de la respuesta del iris del conejo a la estimulación antidrómica del trigémino.

La *Capsaicina* es un derivado del ácido vanílico presente en los frutos de diversas plantas solanáceas empleadas como especias picantes (ají, chile,

guindilla, etc.). Tiene un efecto *depletor de SP* sobre las terminaciones nerviosas sensitivas³⁸, y se ha comprobado su capacidad para prevenir en los conejos la elevación inicial de la presión intraocular que sigue, (como parte de la reacción nociceptiva), a la aplicación tópica de mostaza nitrogenada³⁹. Su efecto tremendamente irritante parece sin embargo descartar toda posibilidad de uso clínico. Actualmente se está investigando sobre el uso de *análogos de SP* como antagonistas competitivos de esta⁴⁰, vía que, en caso de ser efectiva, parece más aplicable.

4. MIDRIASIS PEROPERATIVA

Ante la eventualidad de una miosis indeseada en el curso de una intervención, ¿cuáles son nuestras alternativas? En esencia, dos: emplear técnicas de redilatación farmacológicas o bien quirúrgicas (Fig. 8).

MIDRIASIS INTRAOPERATORIA

MÉTODOS:

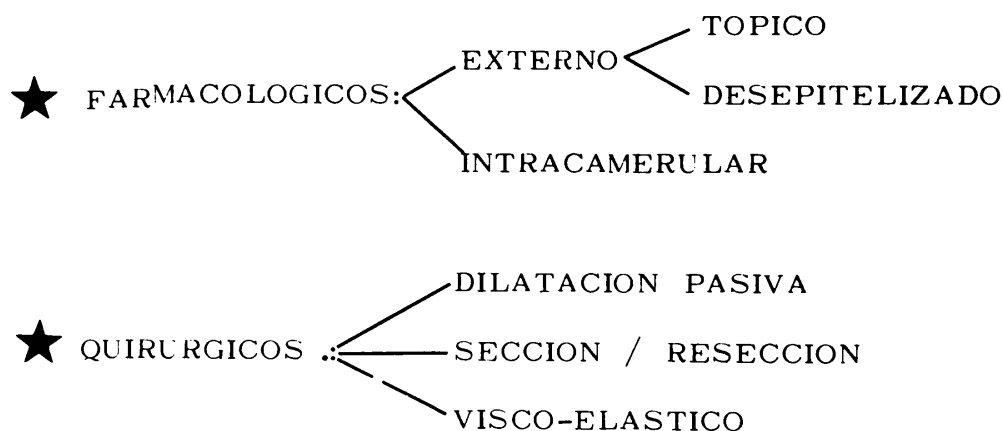


FIGURA 8

Métodos para dilatar la pupila en el curso de la intervención

4.1. Métodos farmacológicos

En primer lugar, podemos insistir en la instilación tópica de midriáticos (especialmente con la fenilefrina). En este caso debemos tener en cuenta los posibles efectos indeseables locales o sistémicos (Fig. 9). En el caso de la simple forma tópica, la absorción sistémica puede ser extremadamente rápida, inclusive comparable a la intravenosa^{41, 42} —en especial, si parte de los fármacos instilados pasan a la cavidad nasofaríngea, o si empleamos la vía subconjuntival—.

MIDRIÁTICOS : TOXICIDAD

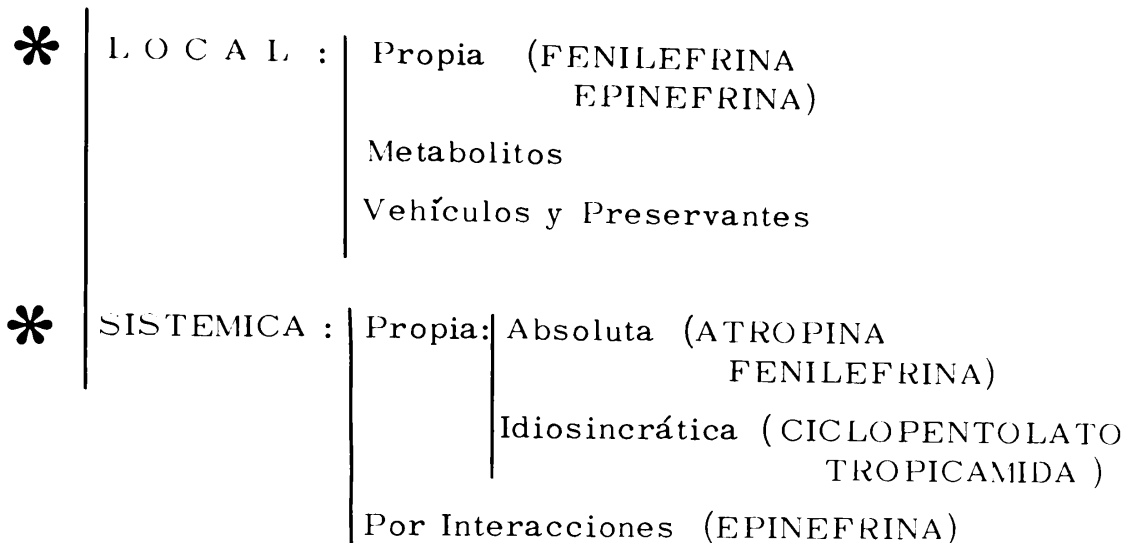


FIGURA 9
Tipos de toxicidad por midriáticos

Aunque el uso clínico de los colirios de fenilefrina raramente da lugar a efectos colaterales, se han recogido una cincuentena de casos (entre 1956 y 1978^{43, 44, 45, 42, 46, 4}) de reacciones diversas que incluían desde crisis hipertensivas a hemorragias subaracnoideas e infartos de miocardio que en 11 casos causaron la muerte del paciente, y en otros 7 requirieron maniobras de resucitación cardiopulmonar. Aunque no es posible establecer con certidumbre una relación causa-efecto, en todos los casos los accidentes ocurrieron a los 20 minutos de la aplicación tópica, en tampón conjuntival, subconjuntival, o tras irrigación del saco lagrimal con fenilefrina al 10%. Los autores de esta reseña desaconsejan especialmente el empleo de estas últimas técnicas⁴.

El efecto sistémico esperable de un alfa-adrenérgico como la fenilefrina es una brusca subida de la presión arterial, y recordemos que mientras el límite máximo de seguridad para la administración intravenosa de fenilefrina en un adulto joven es de sólo 1.5 mg (10 mg por vía subcutánea)⁴⁷, una sola gota de fenilefrina al 10% contiene de 3.3⁴⁵ a 6.7 mg⁴³ de la droga. Aunque la hipotensión resultante de la anestesia general con agentes halogenados podría proteger al paciente contra su efecto vasopresor, dos de los casos antes referidos tuvieron lugar bajo anestesia general. Uno de ellos tuvo un paro cardíaco 1 a 2 minutos después de la inyección subconjuntival de 0.1 ml de fenilefrina al 10%. El otro tuvo una severa hipertensión postoperatoria (240/160) que duró 8 horas.

FARMACOLOGIA PEROPERATORIA EN CIRUGIA OCULAR

En el caso de la epinefrina, el efecto preponderante sería beta-adrenérgico, con la taquicardia como principal resultado (y una secundaria hipertensión arterial). Los anestésicos halogenados y el ciclopropano sensibilizan el miocardio a las catecolaminas y su asociación produce riesgos de severas arritmias ventriculares. (Fig. 10). En este aspecto, el riesgo sería mayor con halotano (Fluothane) o enflurano (Ethrane) que con el metoxiflurano (Penthrane) o el isoflurano (Forane). Este último, sin embargo se ha empleado muy poco por su potencial carcinogénico⁴⁸. En el caso de un paciente atropinizado, los riesgos presores de la fenilefrina o de la taquicardia estarían además potenciados por la incapacidad de respuesta adaptativa parasimpática del lecho vascular.

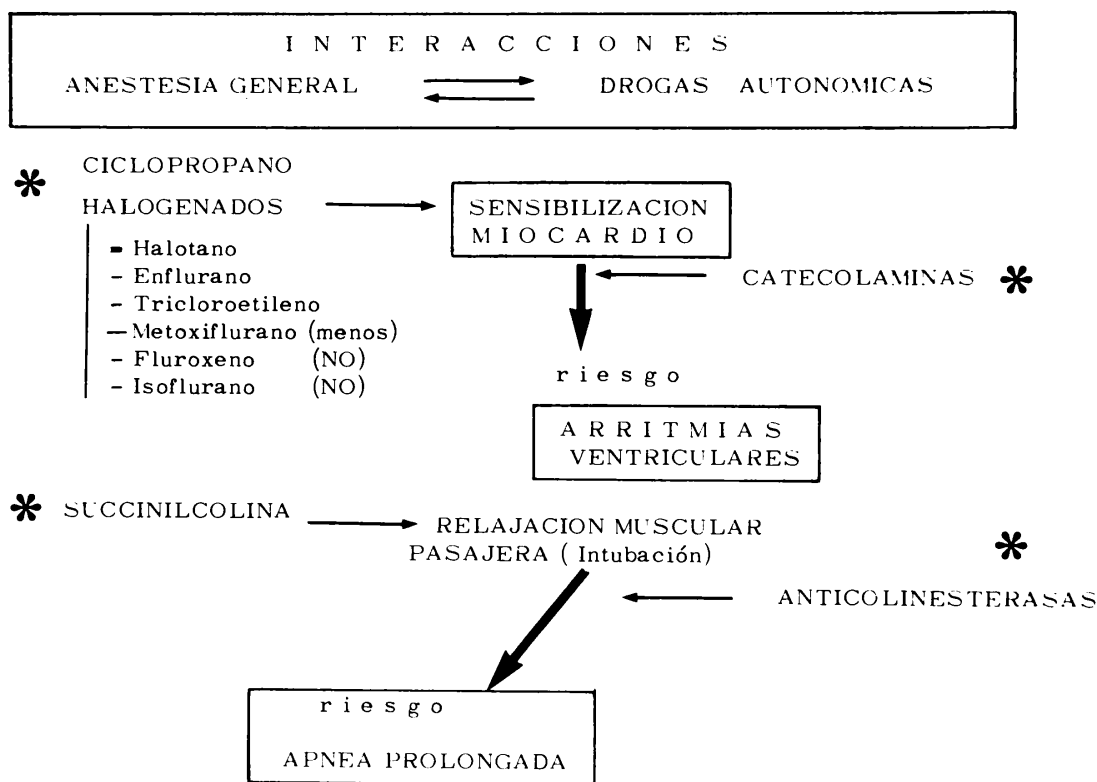


FIGURA 10

Interacciones farmacológicas indeseables entre drogas empleadas en la anestesia general y midriáticos o mióticos.

Para incrementar la absorción local de estos fármacos y disminuir su absorción sistémica se pueden emplear maniobras como:

1o. La compresión de los puntos lagrimales, para evitar el paso a la cavidad nasofaríngea de las drogas instiladas.

2o. La aplicación de anestésicos tópicos, que disminuirían la capacidad de barrera del epitelio corneal⁴⁹, probablemente por un efecto tóxico sobre el mismo, previa a la instilación de los midriáticos.

3o. La desepitelización quirúrgica de la córnea previa a dicha instilación.

4o. La inyección, o instilación intracameral a cielo abierto, de los midriáticos.

Las dosis máximas clásicamente admitidas para la inyección local de epinefrina, en asociación con anestésicos halogenados, son mínimas⁵⁰: 10 ml de una solución 1:100.000 (100 microgramos) en cada período de 10 minutos, con un máximo de 3 veces por hora. Sin embargo, en la cámara anterior estas dosis podrían elevarse hasta 68 microgramos por kilo de peso (lo que en un adulto medio significa casi 5 mg, o 50 ml al 1:1.000) debido a la rica inervación adrenérgica del iris, capaz de recaptar rápidamente las catecolaminas exógenas introducidas en la cámara anterior, y prevenir así su difusión sistémica⁵¹. En la práctica, muchos anestesiólogos especializados en oftalmología permiten su empleo sin excesivos reparos.

Por otro lado, cuanto mayor sea la absorción local, mayor el riesgo de toxicidad local, en especial sobre el epitelio y endotelio corneales. Se ha achacado dicha toxicidad al pH del vehículo comercial⁵² y a la presencia de preservativos como el cloruro de benzalkonio⁵³. Sin embargo, la fenilefrina al 2.7%, preparada isotónicamente en agua destilada, también sería tóxica para las células del estroma y endotelio corneal del conejo, al aplicarla tras desepitelización⁵⁴. Esto descartaría el factor vehículo. Asimismo, se han detectado catabolitos de la fenilefrina presentes en soluciones tamponadas, capaces de efectos osmóticos tóxicos para la córnea⁵⁵.

El uso intracameral de fenilefrina en extracciones intracapsulares de cristalino, en comparación con otros fluidos (BSS, Aire, Acetilcolina 1%) daría lugar a mayor pérdida endotelial⁵⁶. Los autores de este estudio no indican, empero, la solución final empleada.

Se han reportado casos de edema corneal consecutivos al uso intracameral de epinefrina comercial (del tipo para uso intracardiaco)⁵⁷. Estudios experimentales demostraron que a la concentración del 1:1.000, esta era claramente lesiva para el endotelio corneal⁵⁸. Posteriormente se vio que el verdadero responsable era el preservativo (Bisulfito sódico) que acompaña dichas soluciones comerciales: el daño endotelial podría evitarse empleando la droga al 1:1.000 sin bisulfito, o al 1:5.000 con dicho aditivo⁵⁹. Las concentraciones al 1:10.000 o

menos, han sido halladas como eficientes midriáticos intracamerales⁶⁰. Debe, por otra parte, recordarse la posibilidad de toxicidad del epitelio pigmentado de la retina y maculopatía inducida por este fármaco⁶¹.

Por último, en cuanto a los *parasimpaticolíticos*, recordemos que no pueden revertir el efecto de las sustancias como la SP, que probablemente actúan sobre el esfínter iridiano por mecanismos no mediados por los receptores muscarínicos. Por ello, *su utilidad para combatir la miosis nociceptiva intraoperatoria es dudosa*.

En cuanto a su toxicidad sistémica, es difícil que resulte del manejo por personal sanitario cualificado. Pero téngase en cuenta que una simple gota de colirio de atropina al 1% tiene entre 0.5⁶² y 0.75⁶³ mg del fármaco, y que la dosis letal para un adulto está sobre los 100 mg y *en sólo 10 mg para los lactantes*. Por otro lado, se han descrito (sobre todo en niños) efectos adversos a pequeñas dosis de atropina⁶⁴, homatropina⁶⁵, escopolamina⁶⁶ y especialmente, de ciclopentolato 2%^{67, 68, 69, 70, 71, 72}: desde disartria, desorientación, y alucinaciones, hasta reacciones psicóticas y convulsiones. Suelen considerarse reacciones idiosincráticas del sistema nervioso central. Su incidencia disminuye al emplear la solución de ciclopentolato al 1%⁶⁹, pero se han visto *inclusive con Tropicamida* (en un caso de un niño de 5 años, con rigidez muscular generalizada, opistótonos, palidez y cianosis)⁷³.

4.2. Métodos quirúrgicos

En la práctica, muchos cirujanos emplean métodos no farmacológicos para dilatar la pupila intraoperatoriamente. Existirían tres tipos principales:

1o. *La dilatación mecánica (instrumental) de la pupila:*

Una pupila relativamente miótica pero con una elasticidad iridiana conservada permitirá la “midriasis pasiva” inducida por el paso del erisífacio y la ulterior salida del cristalino a su través. Lo mismo ocurrirá, en el caso de emplear la criosonda, previa ayuda de instrumentos “midriáticos”, como el pincel, la esponja de silicona o los diversos espéculos iridianos. En el caso de la técnica de Smith, el único “instrumento” es el propio cristalino...

2o. *Iridotomías e iridectomías:*

Es éste un método más agresivo, pero puede ser la única opción en el caso de una pupila fija o fibrótica en miosis, cuya dilatación mecánica también acarrearía roturas del esfínter y distorsión de la misma. Pueden emplearse desde pequeñas iridotomías radiales (esfínterotomías), hasta la clásica iridectomía en sector (o la sectorialización de una iridectomía periférica), siempre susceptibles

de restitución anatómica al final de la intervención, mediante suturas del iris (Nylon o Prolene 10/0). En la cirugía del vítreo es más frecuente la necesidad de resecciones de iris, que se realizan con el propio vitrófago en forma sectorial⁷⁴, o marginal (a nivel del reborde pupilar)⁷⁵.

3o. *Midriasis viscoelástica:*

La inyección intracameral de soluciones visco-elásticas como el hialuronato sódico al 1% (Healon) favorecen mecánicamente una midriasis más completa. Una pupila dilatada subtotalmente puede aumentar todavía más al ser empujada hacia atrás y hacia afuera por una bola de Healon llenando la cámara anterior que contribuirá, además, a mantener el iris en esta posición durante el acto quirúrgico.

RESUMEN

La obtención y mantenimiento de una pupila dilatada es un aspecto necesario de muchos tipos de cirugía intraocular. Se revisan las técnicas, indicaciones, factores de variabilidad, y problemas de toxicidad e interacciones farmacológicas en relación al uso intraoperatorio de midriáticos, así como las influencias de la propia situación quirúrgica (anestesia, ventilación, trauma...) sobre el tamaño pupilar.

PALABRAS CLAVE: Farmacología quirúrgica, pupila, midriasis.

SUMMARY

A widely dilated pupil throughout surgery is a necessary feature for many intraocular procedures. The techniques, indications, influencing factors, possible pharmacological interactions and toxicity are reviewed, with particular reference to the effect of surgical parameters (anesthesia, ventilation, trauma...) on pupil size.

KEY WORDS: Surgical pharmacology, pupil, mydriasis.

FARMACOLOGIA PEROPERATORIA EN CIRUGIA OCULAR

BIBLIOGRAFIA

1. HADDAD, N. J., MOYER, N. J., and RILEY, F. C. (1970): *Mydriatic effect of phenylephrine hydrochloride*. Am. J. Ophthalmol. 70: 729-733.
2. DE OCAMPO, G., and LIM-CATIPON, P. (1968): *Phenylephrine pack for flat anterior chamber following cataract extraction*. Am. J. Ophthalmol. 66: 881-883.
3. MICHELS, R. G. (1981): *Vitreous Surgery*. The C. V. Mosby Co., St. Louis, pág. 140.
4. FRAUNFELDER, F. T., and SCAFALDI, A. F. (1978): *Possible adverse effects from topical ocular 10% phenylephrine*. Am. J. Ophthalmol. 85: 447-453.
5. KORCZYN, A. D., LAOR, N., and NEMET, P. (1976): *Sympathetic pupillary tone in old age*. Arch. Ophthalmol. 94: 1905-1906.
6. SALMINEN, L., AALTONEN, H., and JANTTI, V. (1980): *Mydriatic effect of low-dose phenylephrine*. Ophthalmic Res. 12: 235-239.
7. ANGENENT, W. (1953): *Destruction of epinephrine by the dopa-oxidase system of ocular tissue*. Science, 116: 543-544.
8. PATIL, P. N. (1974): *Iris pigmentation and atropine mydriasis*. Pharmacologist. 16: 311-312.
9. SACHS, E., and HEATH, P. (1940): *The pharmacological behavior of the intraocular muscles*. Am. J. Ophthalmol. 23: 1376-1380.
10. GILLESPIE, N. A. (1943): *The signs of anesthesia*. Curr Res. Anesth. Analg. 22: 275-282.
11. GUEDEL, A. E. (1951): *Inhalation Anesthesia: A fundamental Guide*, 2nd ed. The Macmillan Co., New York.
12. BHATIA, B. B., and BURN, J. H. (1933): *The action of ether on the sympathetic system*. J. Physiol., Lond. 78: 257-270.
13. PRICE, H. L. (1957): *Circulating adrenaline and noradrenaline during diethyl ether anesthesia in man*. Clin. Sci. 16: 377-382.
14. BURCH, P. G. (1969): *Accommodation during general anesthesia*. Arch. Ophthalmol. 81: 202-206.
15. PRICE, H. L. (1975): *General anesthetics*. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., edited by L. S. Goodman and A. Gilman Ch. 6, 7, Macmillan Publ. Co. New York.
16. JOHNSON, E. S., ROBERTS, M. H. T., and STRAUGHN, D. W. (1969): *The responses of cortical neurones to monoamines under different anesthetic conditions*. J. Physiol., Lond. 203: 261-280.
17. LUBECK, M. J. (1971): *Effects of drugs on ocular muscles*. Int. Ophthalmol. Clin. 11:(2) 35-62.

RAFAEL L. BARRAQUER

- 18 FOLDES, F. F., editor (1966): *Muscle relaxants*. F. A. Davis Co., Philadelphia.
- 19 KOELLE, G. B. (1975): *Neuromuscular blocking agents*. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., edited by L. S. Goodman and A. Gilman Ch. 29, Macmillan Publ. Co. New York.
- 20 PONTINEN, P. J., MIETINEN, P., and REINIKAINEN, M. (1966): *Neuroleptoanalgesia in cataract surgery*. *Acta Ophthalmol. Suppl. (Kbh)* 80: 1-36.
- 21 DE JONG, R. H. (1970): *Physiology and The Pharmacology of Local Anesthesia*. Charles C. Thomas, Springfield, IL.
- 22 RITCHIE, J. M. (1971): *The mechanism of action of local anesthetics*. In: *Local Anesthetics*, Vol. 1. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Sec. 8, edited by Lechat, pages 136-166. Pergamon Press, Oxford.
- 23 GASSER, H. S., and ERLANGER, J. (1929): *The role of fiber size in the establishment of nerve block by pressure or cocaine*. *Am. J. Physiol.* 88: 581-591.
- 24 NATHAN, P. W., and SEARS, T. A. (1961): *Some factors concerned in differential nerve block by local anesthetics*. *J. Physiol. Lond.* 157: 565-580.
- 25 FRANZ, D. N., and PERRY, R. S. (1974): *Mechanisms for differential block among somatomotone and non-somatomotone axons by procaine*. *J. Physiol. Lond.* 236: 193-210.
- 26 PHILPOT, F. J. (1940): *The inhibition of adrenergic oxidation by local anesthetics*. *J. Physiol. Lond.* 97: 301-314.
- 27 KOLLER, K. (1884): *Ueber die Verwendung des Cocain zur Anesthesierung am Auge*. *Wochenschr. Med. Berl.* 7: 1352-1357.
- 28 FILE, T. M. (1961): *Studies on the use of antihistamines in cataract surgery*. *Am. Ophthalmol.* 51: 1240-1243.
- 29 BUTLER, J. M., POWELL, D., and UNGER, W. G. (1980): *Substance P levels in normal and sensory denervated rabbit eyes*. *Exp. Eye Res.* 30: 311-313.
- 30 MANDAHIL, A., and BILL, A. (1980): *Effects of substance P, PGE₂, and capsaicin on pupillary sphincter: modification by tetrodotoxin*. *Acta Physiol Scand.* 109: 26A.
- 31 SOLOWAY, M. R., STJERNISCHANTZ, J., and SEARS, M. (1981): *The motor effect of substance P on the isolated rabbit iris*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 20: 47-52.
- 32 STJERNISCHANTZ, J., SEARS, M., and STJERNISCHANTZ, L. (1981): *Intraocular effects of substance P in the rabbit*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 20: 53-60.
- 33 BUTLER, J. M., and HAMMOND, B. (1977): *Neurogenic responses of the eye to mechanical effects of sensory denervation on the response of the rabbit eye to bradykinin and prostaglandin F₂*. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 97: 668-667.

FARMACOLOGIA PEROPERATORIA EN CIRUGIA OCULAR

34. BILL, A., STJERNSCHANTZ, J., MANDAH, A., et al. (1979): *Substance P release on trigeminal nerve stimulation, effects in the eye.* Acta Physiol. Scand. 106: 371-373.
35. COLE, D. F. and UNGER, W. C. (1973): *Prostaglandins as mediators for the responses of the eye to trauma.* Exp. Eye Res. 17: 357-368.
36. MAUL, E., and SEARS, M. L. (1976): *The contralateral effect of antidromic stimulation of the trigeminal nerve on the rabbit eye.* Invest. Ophthalmol. 15: 564-566.
37. STJERNSCHANTZ, J. (1981): *Neuropeptides in the eye.* In: *New Directions in Ophthalmic Research*, edited by M. L. Sears, págs. 327-358, Yale University Press, New Haven and London (pág. 341).
38. JESSEL, T. M., IVERSEN, L. L., and CUELLO, A. C. (1978): *Capsaicin-induced depletion of substance P from primary sensory neurones.* Brain Res. 152: 183-188.
39. CAMRAS, C. B., and BITO, L. Z. (1980): *The patophysiological effects of nitrogen mustard on the rabbit eye. 2. The inhibition of the initial hypertensive phase by capsaicin on the apparent role of substance P.* Invest Ophthalmol. Vis Sci. 19: 423-428.
40. STJERNSCHANTZ. Comunicación personal.
41. ADRIANI, J., and CAMPBELL, D. (1956): *Fatalities following topical application of local anesthetics to mucous membranes.* J. A. M. A. 162: 1.527-1.528.
42. VAUGHAN, R. W. (1973): *Ventricular arrhythmias after topical vasoconstrictors.* Anesth. Analg. 52: 161-163.
43. LANSCHKE, R. K. (1966): *Systemic reactions to topical epinephrine and phenylephrine.* Am. J. Ophthalmol. 61: 95-98.
44. McREYNOLDS, W. U., HAVENER, W. H., and HENDERSON, J. W. (1956): *Hazards of the use of sympathomimetic drugs in ophthalmology.* Arch. Ophthalmol. 56: 176-179.
45. SOLOSKO, D., and SMITH, R. B. (1972): *Hypertension following 10 percent phenylephrine ophthalmic.* Anesthesiology. 36: 187-189.
46. WILENSKY, J. T., and WOODWARD, H. J. (1973): *Acute systemic hypertension after conjunctival instillation of phenylephrine hydrochloride.* Am. J. Ophthalmol. 76: 156-157.
47. KEYS, A., and VIOLANTE, A. (1942) *The cardiocirculatory effects in man of Neo-Synephrine.* J. Clin. Invest. 21: 1-5.
48. VITCHA, J. F. (1971): *A history of FORANE.* Anesthesiology. 35: 4-7.
49. APT, L., and HENRICK, A. (1980): *Pupillary dilatation with single eyedrop mydriatic combinations.* Am. J. Ophthalmol. 89: 553-559.
50. KRATZ, R. L., and EPSTEIN, R. A. (1968): *The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias.* Anesthesiology. 29: 763-784.

RAFAEL I. BARRAQUER

- 51 SMITH, R. B., DOUGLAS, H. N., PETRUSCAK, J., and BRESLIN, P. (1972): *Safety of intraocular Adrenaline with halothane anesthesia*. Br. J. Anesth. 44: 1.314-1.317.
- 52 HAVENER, W. H. (1978): *Ocular Pharmacology*. 4th ed., The C. V. Mosby Co. St. Louis. pág. 242.
- 53 PEISTER, R. R., and BURSTEIN, N. (1976): *Effects of ophthalmic drugs, vehicles and preservatives on corneal epithelial surface: Scanning electron microscope study*. Invest. Ophthalmol. 15: 246-259.
- 54 EDELHAUSER, H. F., HINE, J. E., PEDERSON, H., VAN HORN, D. L. and SCHULTZ, R. O. (1979): *The effect of phenylephrine on the cornea*. Arch. Ophthalmol. 97: 937-947.
- 55 MILLARD, B. J., PRIAULX, D. J., and SHATTON, E. (1973): *The stability of aqueous solutions of phenylephrine at elevated temperatures: Identification of the decomposition products*. J. Pharm. Pharmacol. 25 (suppl.): 24-31.
- 56 LANG, R. M. and HASSARD, D. T. R. (1981): *Effects on the corneal endothelium of anterior chamber constituents instilled during intracapsular cataract extraction*. Can. J. Ophthalmol. 16: 70-72.
- 57 EMERY, J. M., LANDIS, D. J., and BENOLKEN, R. M. (1974): Phacoemulsification. Part II: *The phacoemulsifier: an evaluation of performance safety margins*. In: *Current concepts in cataract surgery*, Selected proceedings of the Third Biennial Cataract Surgical Congress, edited by J. M. Emery and D. Paton, págs. 208-222. The C. V. Mosby Co., St. Louis.
- 58 HULL, D. S., CHEMOTTI, M. T., EDELHAUSER, H. F., VAN HORN, D. L., and HYNDIUK, R. A. (1975): *Effect of epinephrine on corneal endothelium*. Am. J. Ophthalmol. 79: 245-250.
- 59 SCHULTZ, R. O., EDELHAUSER, H. F., VAN HORN, D. L., and HYNDIUK, R. A. (1976): *Hazards of intraocular irrigating solutions and epinephrine in cataract surgery*. In: *Current concepts in cataract surgery*, edited by J. M. Emery, págs. 269-276. The C. V. Mosby Co., St. Louis.
- 60 MICHELS, R. G. (1981): *Vitreous Surgery*. The C. V. Mosby Co., St. Louis, pág. 391.
- 61 KOEHLER, A. F., and BECKER, B. (1968): *Epinephrine maculopathy*. Arch. Ophthalmol. 79: 552-562.
- 62 HAVENER, W. H. (1978) *Ocular Pharmacology*. 4th ed., The C. V. Mosby Co. St. Louis. pag. 248.
- 63 GERMAN, F., and SIDDIQUI, N. (1970): *Atropine toxicity from eyedrops*. N. Engl. J. Med. 282: 689.
- 64 HOEHNAGEL, D. (1961): *Toxic effects of atropine and homatropine eyedrops in children*. N. Engl. J. Med. 264: 168.

FARMACOLOGIA PEROPERATORIA EN CIRUGIA OCULAR

65. WALSH, F. B., and HOYT, W. F. (1969): *Clinical Neuro-Ophthalmology*, 3rd ed., Vol. 3, pag 2.661, Williams & Wilkins, Baltimore.
66. FREUND, M. and MERIN, S. (1970): *Toxic effects of scopolamine eye drops*. Am. J. Ophthalmol. 70: 637-639.
67. AWAN, K. J. (1976): *Systemic Toxicity of cyclopentolate hydrochloride in adults following topical ocular instillation*. Ann. Ophthalmol. 8: 803-806.
68. BESWICK, J. A. (1962): *Psychosis from cyclopentolate*. Am. J. Ophthalmol. 53: 879.
69. BINKHORST, R. D., WEINSTEIN, G. W., BARETZ, R. M., and CLAHANE, A. C. (1963): *Psychotic reaction induced by cyclopentolate (Cyclogyl). Results of a pilot study and a double-blind study*. Amer. J. Ophthalmol. 55: 1.243-1.245.
70. MARK, H. H. (1963): *Psychotogenic properties of cyclopentolate*. J. A. M. A. 430: 214.
71. PRAEGER, D. L., and MILLER, S. N. (1964): *Toxic effects of cyclopentolate. Report of a case*. Am. J. Ophthalmol. 58: 1.060-1.061.
72. SIMCOE, C. W. (1962): *Cyclopentolate (Cyclogyl) toxicity. Report of a case*. Arch. Ophthalmol. 67: 406-408.
73. WAHL, J. W. (1969): *Systemic reaction to tropicamide*. Arch. Ophthalmol. 82: 320-321.
74. MUIÑOS, A., BONAFONTE, S., IGLESIAS, E.: *Cirugía del vítreo*. Editorial Jims, Barcelona (1982).
75. MICHELS, R. G. (1979): *Vitreotomy techniques in retinal reattachment surgery*. Ophthalmology. (Rochester) 86: 556-585.