

Estudio de la acción de la amitriptilina y nortriptilina sobre la presión intraocular y dinámica del humor acuoso en el conejo

F. Tato y A. Belmonte

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Santiago de Compostela
España

(Recibido el 7 de diciembre de 1973)

F. TATO and A. BELMONTE. *Effect of Amitriptyline and Nortriptyline on the Intraocular Pressure and Aqueous Humor Dynamics in Rabbits*. Rev. esp. Fisiol., 31, 47-52. 1975.

Both amitriptyline and nortriptyline applied conjunctivally produced pupil size enlargement, intraocular pressure decrease and a fall in aqueous humor formation. Phenoxybenzamine and superior cervical sympathetic ganglionectomy prevented the amitriptyline or nortriptyline inducing intraocular pressure changes. Either systemic administered or conjunctivally applied amitriptyline or nortriptyline, potentiated the effects on the pupil and intraocular pressure of exogenously norepinephrine.

Es de evidencia experimental y clínica el efecto hipotensor ocular inducido por las sustancias adrenérgicas y la estimulación del simpático cervical.

LANGHAM y ROSENTHAL (6), demostraron en el conejo que la actividad nerviosa simpática produce descenso de la presión intraocular por un déficit en la producción del humor acuoso. También fue comprobado en la misma especie que la aplicación local de noradrenalina provoca hipotensión ocular, primariamente, por una elevación de la facilidad de salida del humor acuoso (2, 5). Otro hecho que corrobora que la presión intraocular en el conejo está influenciada por la actividad nerviosa simpática, es que la gangliectomía simpática cervical superior practicada 24 horas

antes produce descenso de la presión intraocular (7, 8), siendo tal efecto inhibido por la reserpina o guanetidina, y reducido en su mayor parte por la fentolamina (1). Por otro lado, la caída de la presión intraocular provocada por la gangliectomía simpática, parece ser debida a una sensibilización a las aminas simpáticas circulantes (4).

Farmacológicamente, es posible producir hipersensibilidad a la noradrenalina liberada (endógena) y administrada (exógena). Es bien conocido que esta propiedad de potenciar ciertas acciones periféricas de la noradrenalina es poseída por algunos agentes antidepresivos de estructura química tricíclica, tales como la imipramina (9), desmetilimipramina (10),

clorimipramina (15), amitriptilina (16) y nortriptilina (11). En nuestro laboratorio demostramos la acción hipotensora ocular de la imipramina (12), desmetilimipramina (13) y clorimipramina (14), estando implicada en el mecanismo del efecto hipotensor una acción sensibilizante adrenergica.

En el presente trabajo nos proponemos investigar los efectos de la amitriptilina y nortriptilina sobre la presión intraocular, pupila y dinámica del humor acuoso, en el terreno de la actividad nerviosa simpática.

Material y métodos

Para este estudio fueron empleados conejos adultos de ambos sexos, cuyo peso oscilaba entre los 2,5 y 3,0 kg.

Los materiales y métodos utilizados son idénticos a los descritos en un trabajo anterior (14).

Preparación de los fármacos. Fueron empleados los siguientes fármacos: clorhidrato de amitriptilina (Tryptizol[®]), clorhidrato de nortriptilina (Martimil[®]), clorhidrato de fenoxibenzamina (Dibenzyline[®]), bitartrato de l-noradrenalina (Reargon[®]), en solución salina fisiológica para la inyección intravítrea; clorhidrato de amitriptilina y clorhidrato de nortriptilina, en solución salina fisiológica para la administración conjuntival.

Resultados

Efecto de la amitriptilina y nortriptilina sobre la presión intraocular y diámetro pupilar. Tanto una como otra sustancia administradas conjuntamente (100 μ l de una solución al 0,1 %) produjeron una caída de la presión intraocular que se hizo más manifiesta hacia la segunda hora. La nortriptilina demostró poseer un efecto hipotensor más manifiesto y persistente que la amitriptilina. Los valores de la presión intraocular correspondientes a los ojos testigos oscilaron $17,2 \pm 0,6$ mm Hg

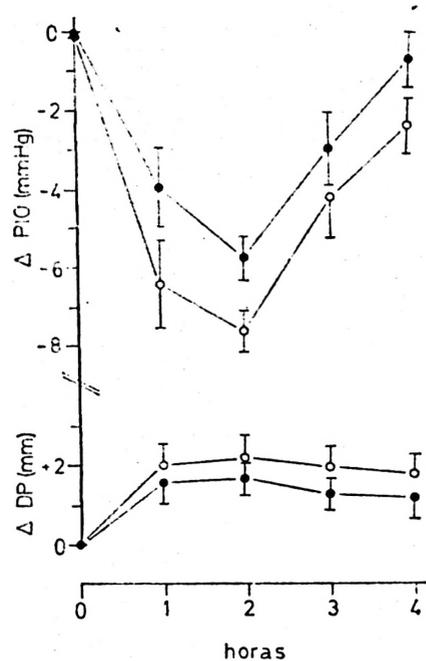


Fig. 1. Efecto de la amitriptilina (●) y nortriptilina (○) administradas conjuntamente (100 μ l de una solución al 0,1 %), sobre la presión intraocular (PIO) y el diámetro pupilar (DP).

Cada valor representa la M.A. \pm s de la diferencia entre los valores experimentales y los testigos, en 6 experimentos.

y $18,6 \pm 0,9$ mm Hg, en el grupo de la amitriptilina; y entre $17,0 \pm 0,6$ mm Hg y $18,5 \pm 0,8$ mm Hg, en el grupo de la nortriptilina. El diámetro pupilar aumenta bajo la acción de estos dos fármacos, observándose un efecto midriático más ostensible en los ojos tratados con nortriptilina (fig. 1).

La administración intravenosa de amitriptilina o nortriptilina apenas indujo cambios en la presión intraocular. Dos horas después de la administración de amitriptilina (4 mg/kg) los valores de presión obtenidos fueron de $18,6 \pm 1,0$ mm Hg; mientras que los valores hallados en los ojos de conejos no sometidos a ningún tratamiento fueron de $18,7 \pm 0,9$ mm Hg. Las tasas de presión intraocular encon-

tradas dos horas después de la administración de nortriptilina (3 mg/kg) fueron de $18,7 \pm 1,1$ mm Hg (todos estos valores son la M.A. \pm s de cinco experimentos).

Efecto de la noradrenalina intravítrea sobre la presión intraocular y diámetro pupilar. 150 μ g de noradrenalina inyectada unilateralmente en el cuerpo vítreo a seis conejos provocó un gran aumento en el diámetro pupilar y una caída de la presión, comenzando ésta a ser ostensible a partir de las dos horas después de la administración. Antes del comienzo de la fase hipotensiva se observa un aumento de la presión (fig. 2).

Cuando la dosis de noradrenalina administrada es de 20 μ g no se observa ninguna variación significativa en los valores de presión intraocular o diámetro pupilar, oscilando dichos valores de presión en los ojos tratados entre $18,0 \pm 1,3$

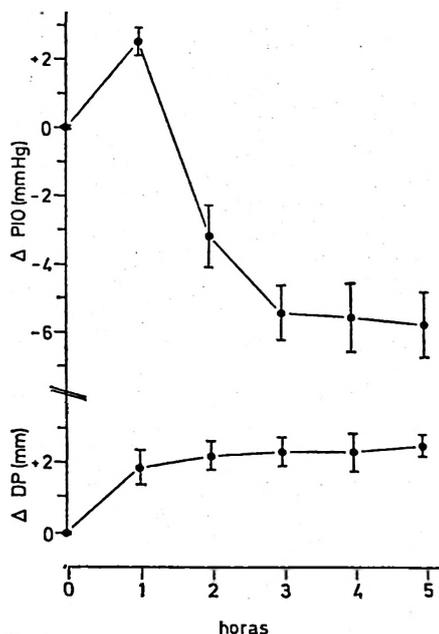


Fig. 2. Efecto de la noradrenalina intravítrea (150 μ g), sobre la presión intraocular (PIO) y el diámetro pupilar (DP).

Cada valor representa la M.A. \pm s de la diferencia entre los valores experimentales y los testigos, en 6 experimentos.

y $18,5 \pm 0,9$ mm Hg, y en los no tratados entre $18,5 \pm 0,8$ y $19,0 \pm 0,8$ mm Hg, en determinaciones verificadas cada hora durante cinco horas. El diámetro pupilar oscila en los ojos experimentales entre $7,2 \pm 0,4$ mm y $7,5 \pm 0,6$ mm, y en los testigos varía entre $7,1 \pm 0,4$ mm y $7,4 \pm 0,4$ mm, en determinaciones realizadas simultáneamente a las de la presión (cada valor es la M.A. \pm s de seis experimentos).

Sensibilización a la noradrenalina exógena. La administración conjuntival uni-

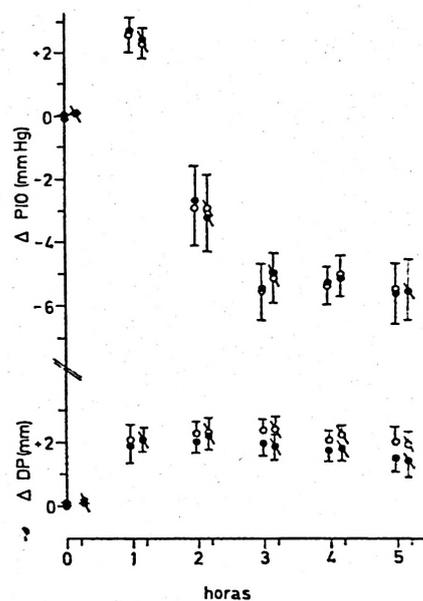


Fig. 3. a) Efecto de la amitriptilina (●) y nortriptilina (○) administradas conjuntamente (100 μ l de una solución al 0,1%) cinco minutos después de la inyección intravítrea de 20 μ g de noradrenalina, sobre la presión intraocular (PIO) y el diámetro pupilar (DP).

En los ojos testigos fue administrada la misma dosis de noradrenalina. b) Efecto de la noradrenalina intravítrea (20 μ g) sobre la presión intraocular y el diámetro pupilar en conejos previamente tratados con amitriptilina (●) (4 mg/kg i.v.) y nortriptilina (○) (3 mg/kg i.v.). Cada valor representa la M.A. \pm s de la diferencia entre los valores experimentales y los testigos.

Tabla I. Efecto de la amitriptilina y nortriptilina administradas conjuntamente (100 μ l de una solución al 0,1 %), sobre la presión intraocular (PIO) y el diámetro pupilar (DP) en conejos previamente tratados con fenoxibenzamina (5 mg/kg i.v.). Cada valor representa la M.A. \pm s de 5 experimentos.

Grupos	min.	PIO (mm Hg)		DP (mm)	
		Testigos	Experimentales	Testigos	Experimentales
Amitriptilina	0	18,6 \pm 0,8	18,4 \pm 0,9	6,9 \pm 0,6	7,0 \pm 0,6
	30	18,4 \pm 0,7	18,6 \pm 1,1	6,9 \pm 0,5	6,9 \pm 0,6
	60	18,7 \pm 0,9	18,7 \pm 1,0	7,1 \pm 0,7	7,2 \pm 0,6
	120	18,6 \pm 0,7	18,4 \pm 0,8	7,0 \pm 0,5	7,1 \pm 0,7
Nortriptilina	0	18,2 \pm 0,8	18,5 \pm 0,9	7,1 \pm 0,5	7,1 \pm 0,5
	30	18,5 \pm 0,7	18,4 \pm 0,9	6,8 \pm 0,6	6,9 \pm 0,6
	60	18,3 \pm 1,0	18,2 \pm 1,1	7,0 \pm 0,4	7,0 \pm 0,6
	120	18,6 \pm 0,8	18,4 \pm 1,0	6,7 \pm 0,5	6,9 \pm 0,7

lateral de amitriptilina o nortriptilina (100 μ l de una solución al 0,1 %), cinco minutos después de la inyección intravítrea de 20 μ g de noradrenalina, produjo una alteración en el diámetro pupilar y presión intraocular, análoga a la inducida por 150 μ g de noradrenalina intravítrea (fig. 3). En el ojo testigo fue inyectada la misma dosis de noradrenalina que en el experimental.

La administración intravítrea unilateral de 20 μ g de noradrenalina provocó en los animales tratados quince minutos antes con amitriptilina (4 mg/kg i.v.) o nortriptilina (3 mg/kg i.v.) una respuesta en la pupila y presión intraocular similar a la producida por 150 μ g de noradrenalina intravítrea (fig. 3).

Efecto de la amitriptilina y nortriptilina administradas conjuntamente sobre la presión intraocular y diámetro pupilar de conejos tratados con fenoxibenzamina. La fenoxibenzamina (5 mg/kg i.v.) administrada 60 minutos antes de la aplicación conjuntival de amitriptilina o nortriptilina (100 μ l de una solución al 0,1 %) impide el efecto hipotensor ocular de estas sustancias (tabla I).

Efecto de la amitriptilina y nortriptilina administradas conjuntamente sobre la presión intraocular en conejos simp-

tectomizados. Tanto uno como otro fármaco administrados conjuntamente (100 μ l de una solución al 0,1 %) no produjo efecto hipotensor a lo largo de dos horas en conejos a los que 18 días antes se les practicó una gangliectomía simpática cervical superior unilateral (tabla II).

Efecto de la amitriptilina y nortriptilina administradas conjuntamente sobre la dinámica del humor acuoso. Tanto

Tabla II. Efecto de la amitriptilina y nortriptilina administradas por vía conjuntival unilateralmente (100 μ l de una solución al 0,1 %), sobre la presión intraocular (PIO), en conejos a los que se les practicó gangliectomía simpática cervical superior unilateral. Los ojos denervados son los experimentales. Cada valor representa la M.A. \pm s de 5 experimentos.

min.	Testigos	Experimentales
Amitriptilina		
0	18,9 \pm 1,0	18,7 \pm 1,2
30	18,6 \pm 0,8	18,7 \pm 1,1
60	18,4 \pm 1,0	18,3 \pm 0,9
120	18,4 \pm 1,0	18,6 \pm 1,0
Nortriptilina		
0	18,7 \pm 0,8	18,4 \pm 0,9
30	18,5 \pm 1,0	18,3 \pm 1,0
60	18,5 \pm 0,8	18,6 \pm 1,2
120	18,3 \pm 0,8	18,6 \pm 1,1

Tabla III. Efecto de la amitriptilina y nortriptilina administradas conjuntamente (100 μ l de una solución al 0,1 %), sobre la presión intraocular (PIO), facilidad de salida del humor acuoso (C) y producción del humor acuoso, dos horas después de su administración. Cada valor representa la M.A. \pm s de 6 experimentos.

Condiciones experimentales	Testigos	Experimentales
Amitriptilina		
PIO (mm Hg)	19,0 \pm 0,7	13,5 \pm 0,9
C (μ l/min/mm Hg)	0,26 \pm 0,02	0,25 \pm 0,04
F (μ l/min)	2,47 \pm 0,02	1,56 \pm 0,2
Nortriptilina		
PIO (mm Hg)	18,4 \pm 0,9	11,2 \pm 1,0
C (μ l/min/mm Hg)	0,26 \pm 0,02	0,25 \pm 0,03
F (μ l/min)	2,46 \pm 0,2	1,48 \pm 0,2

la amitriptilina como la nortriptilina administradas conjuntamente apenas afectan la facilidad de salida del humor acuoso, mientras que su producción experimentalmente una disminución, especialmente manifiesta para la nortriptilina (tabla III).

Discusión

El hecho de que la amitriptilina y nortriptilina potencien los efectos de la noradrenalina administrada (exógena), está de acuerdo con numerosos hallazgos previos, que demuestran la propiedad de la amitriptilina y nortriptilina, así como de otros agentes psicofarmacológicos análogos, de potenciar ciertas acciones periféricas de la noradrenalina.

El mecanismo de acción por el cual estos dos agentes producen hipotensión ocular y aumento del diámetro pupilar parece estar relacionado con una acción simpaticomimética, en tanto que el agente alfa-bloqueante adrenérgico, la fenoxibenzamina, suprime el efecto hipotensor ocular y midriático de estas dos sustancias. Sin embargo, esta acción simpaticomimética no sería debida a una estimulación directa de los receptores alfa-adrenérgicos,

en tanto que la gangliectomía simpática cervical superior realizada 18 días antes impide el efecto hipotensor ocular de estos fármacos; y como ha sido demostrado por EAKINS y EAKINS (3), entre los 3 y 21 días después de la gangliectomía simpática cervical superior no son detectables indicios de noradrenalina en los tejidos oculares. El efecto hipotensor ocular de la amitriptilina y nortriptilina estaría relacionado con una acción simpaticomimética indirecta; en cuanto al mecanismo fisiológico implicado en este efecto hipotensor, sería a través de una disminución en la producción del humor acuoso, como ocurre en la caída de la presión intraocular consecutiva a la estimulación del simpático cervical (6).

Resumen

En conejos anestesiados se estudió el efecto de la amitriptilina y nortriptilina sobre la presión intraocular, diámetro pupilar y dinámica del humor acuoso. Tanto uno como otro agente produjo caída de la presión intraocular, aumento del diámetro pupilar y disminución en la producción de humor acuoso, cuando son administrados conjuntamente. La fenoxibenzamina y la gangliectomía simpática cervical suprimen el efecto hipotensor. Tanto la administración parenteral (i. v.) como local (conjuntival) de estos fármacos sensibiliza a la noradrenalina exógena en su efecto hipotensor ocular y midriático.

Bibliografía

1. BÁRÁNY, E. H.: *Arch. Ophthal.*, **67**, 303, 1962.
2. EAKINS, K. E.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **140**, 79, 1963.
3. EAKINS, K. E. and EAKINS, H. M. T.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **144**, 60, 1964.
4. EAKINS, K. E. and RYAN, S. J.: *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **23**, 374, 1964.
5. LANGHAM, M. E.: *Exp. Eye Res.*, **4**, 381, 1965.
6. LANGHAM, M. E. and ROSENTHAL, A. R.: *Amer. J. Physiol.*, **210**, 787, 1966.
7. LANGHAM, M. E. and TAYLOR, C. B.: *J. Physiol.*, **152**, 437, 1960.

8. LANGHAM, M. E. and TAYLOR, C. B.: *J. Physiol.*, **152**, 447, 1960.
9. SIGG, E. B.: *Can. Psychiat. Ass. J.*, **4** (Suppl.), 75, 1959.
10. SIGG, E. B., SOFFER, L. and GYERMEK, L.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **142**, 13, 1963.
11. STJÄRNE, L., ROTH, R. H., BLOOM, F. and GIARMAN, N. J.: *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1464, 1968.
12. TATO, F.: Tesis Doctoral, Santiago de Compostela, 1971.
13. TATO, F.: En «Becas de Investigación Terapéutica Geigy», Monografías, **5**, 189, 1971.
14. TATO, F. and BELMONTE, A.: *Rev. esp. Fisiol.*, **28**, 287, 1972.
15. THEOBALD, W., BÜCH, O., KUNZ, H. A. and MORPURGO, CL.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **17**, 5, 561, 1967.
16. VERNIER, V. G., ALLEVA, F. R., HANSON, H. M. and STONE, C. A.: *Fed. Proc.*, **21**, 419, 1962.