

# 15. Oftalmología

B. GARCÍA  
P. DE JUANA  
F. HIDALGO  
T. BERMEJO

## 1 BASES FISIOLÓGICAS

El globo ocular es el órgano principal de la visión. Está formado por tres capas de tejido, tres cámaras y una lente. Se encuentra ubicado en la fosa orbitaria y rodeado por estructuras que proporcionan protección (párpados), lubricación (sistema lagrimal) y movilidad (músculos oculares).

La capa más externa o de soporte está compuesta fundamentalmente por la esclerótica (el blanco del ojo) que le confiere rigidez y protección al globo ocular. En la parte frontal de la esclerótica se encuentra la córnea, a través de la cuál entra la luz en el ojo. Delante de ésta se encuentra la conjuntiva, membrana mucosa que recubre anterior del globo ocular y tapiza los párpados. La túnica intermedia del ojo se llama úvea que está formada por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La pupila es una abertura ajustable en el centro del iris en respuesta a la luz disponible. La capa más interna es la retina que contiene una capa de tejido nervioso (capa neural) y una capa pigmentada que contiene las células nerviosas fotorre-

ceptoras (conos y bastones). La fovea central es un área situada en el centro de la retina donde se localizan los conos. El disco óptico o papila óptica es el punto de la retina por donde penetra el nervio óptico.

Existen tres cámaras en el globo ocular: la cámara anterior, la posterior y la vítrea. La primera está localizada entre el iris y la córnea y la segunda entre la cara posterior del iris y el cristalino. Ambas cámaras se llenan de humor acuoso, el cuál es segregado en los cuerpos ciliares y circula desde la cámara posterior a la cámara anterior y de ahí pasa a la circulación general través del canal de Schlem. La cámara vítrea se sitúa entre el cristalino y la retina y está compuesta por una sustancia gelatinosa denominada vítrea.

La lente o cristalino es un cuerpo elástico que cambia de forma para enfocar la luz en la retina. La pérdida de transparencia de esta lente o de su cápsula origina las cataratas.

Los párpados son dos pliegues musculomembranosos que cubren y protegen la parte anterior del globo ocular. Se distinguen cuatro glándulas: Zeiss,

Tabla 1. Efectos de la innervación del sistema nervioso autónomo en el globo ocular.

Acción	Nivel de actuación	Efecto
Estimulación simpático ( $\alpha$ )	Músculo radial	Midriasis
Bloqueo simpático ( $\alpha$ )	Músculo radial	Miosis
Estimulación parasimpático	Músculo circular	Miosis
	Músculo ciliar	Acomodación
Bloqueo parasimpático	Músculo circular	Midriasis
	Músculo ciliar	Ciclopejía

Meibomio, Moll y lágrimas accesorias. El sistema lagrimal está compuesto por una glándula lagrimal principal, varias glándulas accesorias y un sistema de drenaje que desemboca en el meato inferior de las fosas nasales. La película lagrimal está compuesta por tres capas, la más interna es la mucosa producida por las células caliciformes, la capa intermedia es la acuosa propiamente dicha que secretan las glándulas lagrimales y la capa oleosa, la más externa, producida por las glándulas de Meibomio. Esta última capa impide la evaporación de la lágrima manteniendo la humedad necesaria en la superficie ocular. Además la lágrima presenta un contenido en proteínas, enzimas e inmunoglobulinas, sustancias fundamentales ante determinadas enfermedades e infecciones que sufren los ojos cuando disminuyen estos componentes en la lágrima.

La musculatura intrínseca del ojo está formada por el músculo ciliar y el iris cuya función es modificar el tamaño de la pupila. El iris, a su vez, está formado por el músculo radial y músculo circular. En la Tabla 1 puede observarse las acciones pupilares del sistema nervioso autónomo sobre el ojo.

La acomodación es el ajuste del ojo para ver a varias distancias. La ciclopejía es una pérdida de la acomodación por pérdida de fuerza del músculo ciliar.

## 2 PRINCIPALES PATOLOGÍAS

### 2.1. Glaucoma

Glaucoma es el término empleado para definir el aumento de presión intraocular (PIO) de etiología muy diversa, *qua cursa* con alteración en el nervio

óptico (neuropatía óptica), que queda reflejada en el estudio campimétrico. La etiopatogenia del glaucoma radica en la dificultad de salida del humor acuoso por el trabeculum, y el tratamiento de la enfermedad está enfocado hacia la disminución de la producción del humor acuoso y en facilitar la salida del mismo. La PIO está determinada por la velocidad de producción del humor acuoso en el epitelio del cuerpo ciliar y por la resistencia y dificultad en su drenaje. Se da, por lo tanto, un compromiso entre la producción y la eliminación del mismo. La importancia de esta enfermedad es manifiesta en cuanto supone la segunda causa de ceguera en los países desarrollados, circunstancia que puede ir en aumento dada la mayor esperanza de vida de la población.

Existen numerosas clasificaciones, pero a efectos prácticos distinguiremos:

- Glaucoma crónico simple o Glaucoma de ángulo abierto.
- Glaucoma agudo o de ángulo cerrado.
- Glaucomas mixtos.
- Glaucomas secundarios.

El glaucoma crónico simple es una enfermedad muy frecuente, con una incidencia cercana al 4% de la población mayor de 40 años. Su tratamiento es médico en principio, precisando tratamiento quirúrgico cuando el primero no basta para mantener los valores de PIO o cuando los campos visuales del paciente se deterioran.

El glaucoma agudo se desencadena de forma brusca cuando se interrumpe el paso de humor acuoso hacia el trabéculo. Ello es debido a que, en

estos pacientes, la cámara anterior es estrecha, de manera que al producirse por cualquier causa cierto grado de midriasis, se repliega el iris hacia el ángulo, tomando aquel contacto con la córnea en toda su circunferencia, bloqueando así el paso del humor acuoso hacia el ángulo camerular.

## 2.2. Queratoconjuntivitis SICCA

Se define el ojo seco como una alteración en la película lagrimal que motivaría el daño en la superficie interpalpebral ocular suficiente para producir molestias y disconfort ocular. El ojo seco es una de las patologías más frecuentes en las consultas de oftalmología. Hasta un 30% de las personas que acuden a la consulta lo hacen por este motivo, sobre todo personas mayores, si bien se manifiesta con gravedad en un porcentaje mucho menor.

Es muy importante averiguar si esta molestia de sequedad está asociada únicamente al ojo o es un problema más general, un síntoma de una enfermedad que puede ser más extensa y más grave<sup>(1)</sup> (Síndrome de Sjögren, agentes físicos, hiposecreción por fármacos, infecciones, etc.).

## 2.3. Enfermedades alérgicas oculares

Las enfermedades alérgicas oculares son uno de los problemas oftalmológicos más frecuentes en todo el mundo y abarcan desde reacciones leves o moderadas como conjuntivitis alérgica estacional o perenne hasta secreciones mucosas de la queratoconjuntivitis primaveral o los problemas corneales con afectación de la visión en la queratoconjuntivitis atópica.

La conjuntivitis alérgica perenne estacional y la conjuntivitis atópica constituyen el 50% de todas las conjuntivitis alérgicas y son las que más frecuentemente se asocian con la fiebre del heno. El polen, el polvo y otros contaminantes constituyen los principales antígenos exógenos de estas alteraciones. Los fármacos oftálmicos no son causa frecuente de conjuntivitis alérgica aunque si pueden producirla la nomicina, sulfonamidas, atropina y tiomerosal.

La conjuntivitis primaveral es habitualmente una inflamación bilateral que afecta principalmente a los adolescentes. La enfermedad es estacional y tiene un pico de actividad en los meses calurosos del año. Es más común en países tropicales y se caracteriza por la

formación de grandes papilas con apariencia de piedras de adoquines en la conjuntiva y cuyos síntomas incluyen un intenso picor durante los meses calurosos.

La queratoconjuntivitis atópica representa un estado de hipersensibilidad causado por una predisposición constitucional o factores hereditarios más que hipersensibilidad adquirida por antígenos específicos. Los pacientes tienen historia familiar de alergia, especialmente asma o fiebre del heno ocular encontrándose hiperemia conjuntival y quemosis.

## 2.4. Infecciones oculares

La mayoría de infecciones oculares son producidas por bacterias y con menor frecuencia por virus. Por el contrario, las infecciones por hongos son raras y en la mayoría de los casos son debidas a gérmenes oportunistas. Dentro del amplio capítulo de las infecciones oculares incluiremos las externas y anteriores, internas y posteriores, perioculares y orbitarias.

### 2.4.1. Infecciones oculares externas y anteriores

#### Conjuntivitis

Es toda afección conjuntival originada tanto por microorganismos infecciosos como por causas inflamatorias (alergias, toxinas, traumatismo, enfermedades sistémicas, etc.).

Las conjuntivitis bacterianas agudas (catarral) pueden tener diferente etiología siendo los gérmenes más frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*. Por último, *Moraxella lacunata* es la causa más frecuente de blefaroconjuntivitis angular en adolescentes.

En las conjuntivitis bacterianas hiperagudas (purulentas) el germen más frecuente es *Neisseria gonorrhoeae*, que produce una conjuntivitis grave, en ocasiones bilateral. En el recién nacido aparece como infección procedente del tracto uterino siendo un cuadro extremadamente grave y requiere tratamiento inmediato (*Ophthalmia neonatorum*).

La conjuntivitis catarral subaguda se produce principalmente por *Haemophilus influenzae*. La conjuntivitis crónica no folicular está producida por *S. aureus* y *Moraxella* spp.

En la blefaroconjuntivitis bacteriana crónica el patógeno más frecuente es *S. aureus*. Está asociado a un cuadro de discreta inflamación de los bordes palpebrales y de los orificios meibomianos con colonización de éstos y de los folículos. Cuando adopta forma eczematosas es difícil distinguirla de la blefaroconjuntivitis seborreica. También el *S. aureus* es el agente etiológico más frecuente de la conjuntivitis angular crónica. Otras bacterias implicadas son *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *E. coli*.

*Chlamydia trachomatis* también puede ser causa de conjuntivitis. Comprende los agentes TRIC productores del tracoma (TR) y de la conjuntivitis de inclusión (IC), así como los agentes productores del linfogranuloma venéreo.

Diversas familias víricas (adenovirus, poxvirus, myxovirus, picornavirus, etc.) pueden producir inflamación conjuntival variada y en ocasiones con afectación corneal, dependiendo del estado inmunitario del paciente y de la virulencia del agente patógeno.

#### Queratitis

La queratitis bacteriana es la invasión microbiana de la córnea que conduce, según su virulencia y patogenicidad, a la formación de un absceso estromal asociado a signos y síntomas inflamatorios. A diferencia de las conjuntivitis bacterianas, son de extrema gravedad conduciendo en ocasiones a la afectación de toda la córnea a incluso perforación y pérdida del ojo. Precisan pues, una confirmación clínica correcta, un tratamiento antibiótico que puede ser múltiple y por diferentes vías de administración y, siempre que sea posible, determinar el agente etiológico. Los gérmenes más frecuentemente aislados son: neumococo, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella*, enterobacterias y estreptococo beta hemolítico. La rotura de epitelio de la córnea facilita la adherencia bacteriana y la invasión del estroma corneal.

Las infecciones por Herpes simplex son causa frecuente de queratitis. La primoinfección suele ocurrir en las primeras etapas de la vida y se manifiesta a nivel ocular como una conjuntivitis folicular aguda con vesículas palpebrales, secreción acuosa y adenopatía preauricular. Se puede asociar a queratitis epitelial punteada fina o gruesa y no suelen dar complicaciones. Una vez pasada la primoinfección el virus queda acantonado en el ganglio trigémino donde

puede permanecer durante años sin dar manifestaciones, hasta que, por diversas causas, se reactiva. Es la fase llamada infección recurrente. Las lesiones pueden ser epiteliales o estromales.

Menos de un 10% de los Herpes zoster afectan a la rama oftálmica del nervio trigémino. En la mitad de estos casos se producen complicaciones oculares muy variadas. Una de las más frecuentes es la conjuntivitis mucopurulenta. También puede producir episcleritis, escleritis y queratitis de distintos tipos.

La mayoría de micosis oculares son debidas a hongos oportunistas que, en condiciones normales, no son patógenos. Frente a un organismo debilitado inmunológicamente por cualquier causa (diabetes, leucemias, terapia prolongada con corticoides, o antibióticos, que alteren la flora normal) los hongos pueden producir infecciones. La queratitis fúngica es una entidad poco frecuente que cursa con úlceras recidivantes, de bordes irregulares, superficie seca y en ocasiones con lesiones satélite. Los hongos implicados con mayor frecuencia son *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Cephalosporium* y *Curvularia*.

La queratitis por *Acanthamoeba* es, entre las queratitis parasitarias, la más importante. La infección se produce en pacientes con antecedentes de utilización de lentes de contacto, traumatismo corneal, y contacto con agua contaminada.

#### Uveítis anterior

Las uveítis se clasifican en anteriores y posteriores. La anterior se refiere a inflamación del iris (iritis) y el cuerpo ciliar (iridociclitis). La posterior es una inflamación de la coroides (coroiditis), retina (retinitis), ambas (coriorretinitis, retinocoroiditis) e incluso del humor vítreo (vitritis).

El virus herpes simple tipo I es el principal causante de la uveítis anterior. Generalmente se acompaña de queratitis dendrítica. La tuberculosis también puede causar una iridociclitis de tipo granulomatoso. Entre los hongos, *C. albicans* es un patógeno oportunista que, en sujetos inmunodeprimidos, puede causar uveítis anterior.

#### 2.4.2. Infecciones oculares internas y posteriores

##### Endoftalmitis o panoftalmias

Es la infección de varias estructuras internas del ojo (retina, coroides, humor acuoso, humor vítreo), y de las

cavidades contiguas. Es una patología que reviste extrema gravedad en cuanto a pérdida funcional y anatómica del ojo y que aparece como respuesta a infección, traumatismo, alteraciones físicas y químicas, inmunidad, vasculitis y neoplasia. La más frecuente es la endoftalmitis postoperatoria aguda, que tiene mayor incidencia en pacientes diabéticos y en inmunodeprimidos. Los patógenos involucrados son *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Pseudomonas spp* y *Clostridium spp*.

La endoftalmitis por hongos es una afectación muy grave que requiere tratamiento por personal altamente especializado y que comprende tanto tratamiento médico como quirúrgico.

#### Uveítis posterior

Las coriorretinitis son infecciones localizadas en el segmento posterior que afectan a la retina y la coroides y se suelen acompañar de pérdida de visión. En pacientes VIH+ la retinitis suele producirse por citomegalovirus que puede llegar a producir necrosis retiniana, edema y hemorragia. Otro agente causal frecuente es *Toxoplasma gondii*.

#### 2.4.3. Infecciones perioculares

Se incluyen aquellos procesos infecciosos que afectan a los párpados y al aparato lagrimal.

#### Enfermedades de los párpados

El orzuelo es una inflamación aguda localizada en la base de las pestañas que cursa con dolor, enrojecimiento e hinchazón. Este pequeño absceso es producido por la infección, fundamentalmente estafilocócica, de las glándulas palpebrales y teniendo dos tipos de localizaciones: externo o interno. El orzuelo externo es uno de los trastornos palpebrales que con más frecuencia se observa en la práctica clínica. Se trata de una infección de las glándulas de Zeis y Moll. El orzuelo interno es también una infección estafilocócica pero localizada en la glándula de Meibomio, afectando con mayor frecuencia a nivel de párpado superior.

El chalación es una inflamación lipogranulomatosa crónica y estéril de la glándula de Meibomio. Puede ser secundaria a un proceso infeccioso (orzuelo o blefaritis) o a una obstrucción del conducto de drenaje de la glándula con acumulación de sebo y sobreinfección. El microorganismo más frecuente es *S. aureus*.

Las blefaritis corresponden a una variedad de cuadros inflamatorios del borde palpebral de curso cróni-

co, con aparición de múltiples exacerbaciones de carácter agudo. Puede ser estafilocócica, seborreica o mixta.

#### Enfermedades del sistema lagrimal

La dacrioadenitis aguda es una inflamación de la glándula lagrimal que puede acompañar a infecciones locales o sistémicas, tanto virales como bacterianas o puede ser secundaria a traumatismo. La mayoría de las formas agudas tienen origen bacteriano, principalmente debido a *S. aureus*, pero también estreptococos, meningococos y virus.

La dacriocistitis es la inflamación del saco y conductos lacrimonasales. Suele ser frecuente y se considera como requisito esencial que exista éstaxis a nivel del sistema lagrimal. Ello facilita la infección y crea un círculo vicioso. Puede ser aguda o crónica, sufriendo esta última reagudizaciones. Los microorganismos aislados más frecuentemente son *S. aureus*, *S. pyogenes*, y en niños *H. influenzae* y *S. pneumoniae*.

La canaliculitis es la inflamación de los canaliculos lagrimales y es un padecimiento poco frecuente. Los gérmenes más frecuentes implicados son *Actinomyces*, *Propionibacterium spp*, *Nocardia*, *Fusobacterium* y otros agentes responsables de infecciones específicas (micosis, herpes zoster, tracoma, tuberculosis, sífilis etc.).

#### 2.4.4. Infecciones orbitarias y periorbitarias<sup>(9)</sup>

La celulitis orbitaria es una infección generalmente bacteriana aguda, más frecuente en niños, que se localiza en los tejidos orbitarios preseptales o retroseptales. Afecta a la grasa y a los músculos cuando es retroseptal originando exoftalmos, oftalmoplejia y dolor y en casos graves alteración de la visión con afectación general. Los gérmenes más frecuentes son el neumococo, estreptococo beta hemolítico, estafilococo, *Haemophilus influenzae*, anaerobios y otros bacilos Gram negativos.

#### 2.5. Trastornos neurooftalmológicos

El síndrome de Horner es una parálisis o paresia oculosimpática en la que existe ptosis unilateral y retraso en la dilatación pupilar entre otros signos diagnósticos. Para su evaluación se utiliza la prueba de la cocaína.

El blefarospasmo esencial benigno es una distonía caracterizada por contracciones repetitivas sostenidas involuntarias (tónicas) y espasmódicas (clónicas) que incluyen el músculo orbicular, el procerus y la musculatura refractora. Cuando está afectado sólo un lado de la cara se denomina distonía espástica hemifacial. La medida no quirúrgica más eficaz es la toxina botulínica.

El papiledema es el edema del disco óptico que se presenta secundario a un aumento de la presión intracraneal. Su tratamiento incluye la reducción drástica de la misma con manitol u otro agente hiperosmótico.

Las neuritis ópticas se caracterizan por un proceso inflamatorio del nervio óptico pudiendo ser desmielinizante, inflamatoria (papilitis), isquémica (no arterítica, arterítica temporal o craneal, diabética) y nutricional o tóxica.

### 3 TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

#### 3.1. Terapia del glaucoma<sup>6,4,5</sup>

Fundamentalmente lo vamos a considerar con relación al glaucoma primario de ángulo abierto ya que es el más frecuente. El tratamiento del glaucoma va dirigido a preservar la función visual. Los medios a nuestro alcance son de tres tipos: el tratamiento médico, el tratamiento con láser y el tratamiento quirúrgico. Aunque puede haber discusiones al respecto, se comienza con el tratamiento médico si la enfermedad se detecta en un estadio temprano; en este estadio puede ser de utilidad la láserterapia (trabeculoplastia). Si el proceso está muy avanzado la opción terapéutica será la cirugía.

Lo que se pretende es evitar el deterioro progresivo del nervio óptico intentando controlar la PIO, entendiendo por control no sólo la disminución de la misma sino la no progresión en la alteración del campo visual y/o en la morfología papilar. Los fármacos utilizados en el tratamiento del glaucoma se describen en la Tabla 2.

##### 3.1.1. Fármacos colinérgicos

Tienen efecto muscarínico (parasimpaticomimético) sobre los receptores del ojo. Producen miosis y contracción del músculo ciliar. La miosis contribuye en la disminución de la presión intraocular únicamente en los glaucomas de ángulo estrecho, por su acción

sobre el músculo ciliar, el cual desplaza el espón escleral y el trabéculo filtrante, facilitando la salida de humor acuoso a través de este último.

La pilocarpina ha constituido la base fundamental del tratamiento del glaucoma hasta hace pocos años. Provoca miosis y miopía acomodativa que no es bien tolerada en pacientes jóvenes o en aquellos que presentan cataratas, por lo que, en la actualidad, ha sido desplazada por otros fármacos que no tiene estos efectos indeseables. Su principal indicación es en el tratamiento y prevención del glaucoma de ángulo cerrado. En el glaucoma crónico simple ya no constituye el tratamiento de elección desde la aparición de los betabloqueantes tópicos pero sí que continúa utilizándose en el glaucoma mixto (glaucoma crónico con ángulo estrecho). Sí hay absorción sistémica pueden producirse sudoración, salivación excesiva, náuseas, hiperactividad gastrointestinal, dolor de cabeza, bradicardia e hipotensión.

Con la aceclidina, de más reciente aparición que la pilocarpina, es más raro el espasmo acomodativo, por lo que es mucho mejor tolerada en pacientes jóvenes.

##### 3.1.2. Fármacos adrenérgicos

Los simpaticomiméticos no selectivos epinefrina y dipivefrina, reducen menos la PIO que los beta-bloqueantes y mióticos. Por ello la epinefrina se usa generalmente de forma inicial en el tratamiento de pacientes con PIO leve a moderada, o en combinación con otros agentes cuando sólo se requiere un leve descenso de la PIO. La epinefrina se puede usar en combinación con parasimpaticomiméticos, latanaprost e inhibidores de la anhidrasa carbónica. El efecto farmacológico antiglaucomatoso de la epinefrina es por aumento de la facilidad de salida a nivel de la malla trabecular del ángulo iridocorneal, y en mucha menor proporción, por disminución de la formación de humor acuoso a nivel del cuerpo ciliar.

Actualmente la epinefrina ha sido desplazada por su profármaco, la dipivefrina o dipivalato de epinefrina, que confiere a la molécula un alto grado de liposolubilidad del cual carece la molécula original. Como simpaticomimético que es, produce una midriasis, escasa, pero que es suficiente como para que esté contraindicada en el glaucoma de ángulo estrecho, pues podría desencadenar una crisis de cierre angular. Por otra parte, esta midriasis es beneficiosa en pacientes con opacidades de cristalino. Debe usarse con precaución en

Tabla 2. Fármacos antiglaucomatosos.

Grupo farmacológico	Mecanismo de acción	Medicamentos
	Medicación tópica	
Colinérgicos de acción directa	Aumento de la eliminación de humor acuoso	Pilocarpina 1-4% Aceclidina 2%
Estimulantes adrenérgicos	Disminución de la producción de humor acuoso	Apraclonidina 0,5-1% Brimonidina 0,2% Clonidina 0,125% Dipivalato epinefrina 0,1%
Antagonistas beta adrenérgicos	Disminución de la producción de humor acuoso	Betaxolol 0,25-0,5% Carteolol 1-2% Levobunolol 0,5% Timolol 0,25-0,5%
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Disminución de la secreción de humor acuoso	Brinzolamida 1% Dorzolamida 2%
Análogos de prostaglandinas	Incremento del flujo de salida del humor acuoso a través de la vía uveoescleral	Latanaprost 0,005%
	Medicación sistémica	
Agentes osmóticos	Cambio de gradiente osmótico entre sangre y ojo	Manitol sol 10-20% iv Glicerina sol 50-75% oral
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Disminución de la secreción de humor acuoso	Acetazolamida comp 250 mg Diclofenamida caps 50 mg

pacientes con enfermedad cardiovascular, glaucoma de ángulo cerrado, hipertiroidismo y diabetes.

La clonidina, agonista adrenérgico alfa-2, tiene un potencial hipotensor ocular comprobado, pero debido a su gran permeabilidad a las membranas celulares, produce con cierta frecuencia hipotensión arterial. Más útil es la apraclonidina, un derivado de la clonidina con escasos efectos sistémicos. Se utiliza para casos refractarios a otros fármacos y durante corto tiempo (en espera de cirugía).

La brimonidina es otro fármaco de este grupo cuya indicación es la reducción de la presión intraocular en glaucoma de ángulo abierto o en hipertensión ocular cuando no son adecuados los betabloqueantes o junto con éstos cuando la PIO no se controla apropiadamente. Se administra cada 12 h.

Los efectos adversos locales frecuentes son el edema de párpado, molestias, sensación de cuerpo extraño,

picor e hiperemia. A nivel sistémico son mayores con brimonidina que con apraclonidina (mareos, sequedad de boca, y reducción de la tensión arterial y pulso). Deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, problemas renales, enfermedad cerebrovascular, diabetes, y en aquellos que toman medicamentos cardiovasculares, IMAO, y antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos. Estos fármacos son una alternativa para pacientes que no toleran otras terapias, o donde aquéllas están contraindicadas, ó en no respondedores a beta-bloqueantes.

### 3.1.3. Antagonistas beta adrenérgicos

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la disminución de la producción de humor acuoso, siendo su efectividad superior a la pilocarpina y a la epinefrina. Además su absorción es muy

buena. El timolol, levobunolol y carteolol son beta-bloqueantes no selectivos, mientras que el betaxolol es selectivo sobre el receptor beta-1 (Tabla 3).

Los efectos secundarios a nivel local son sequedad de ojos, blefaritis, visión borrosa, y rara vez conjuntivitis, queratitis y uveítis; algunas reacciones locales pueden ser debidas a los excipientes, por lo cual se recomienda cambiar a otro tipo de formulación para mejorar tolerancia.

Los efectos sistémicos son los más importantes, produciéndose descenso de la frecuencia cardiaca, disminución de la presión arterial, defectos en la conducción, broncoespasmo, efectos sobre el SNC, hipoglucemia y alteración del perfil lipídico<sup>6</sup>. El betaxolol tiene menos efectos sistémicos como consecuencia de su mayor selectividad sobre el receptor beta.

Están contraindicados en pacientes asmáticos o con historia de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, por riesgo de broncoespasmo ya que se absorben por la córnea y pasan a la circulación sistémica. También en pacientes con enfermedad pulmonar, fallo cardiaco congestivo, aterosclerosis, diabetes, miastenia gravis.

### 3.1.4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica IAC producen disminución de la PIO por descenso de la secreción del humor acuoso ciliar, a través de un bloqueo en la secreción activa de iones sodio y bicarbonato desde el cuerpo ciliar al humor acuoso.

Los inhibidores tópicos de la AC (dorzolamida y brinzolamida) han supuesto un gran avance ya que producen una disminución de la PIO sin los efectos sistémicos de los inhibidores orales. Se pueden emplear como único fármaco cuando existen contraindicaciones para los betabloqueantes o asociado a los

mismos o a otros hipotensores. La tolerancia local es, en general, buena aunque pueden producir ardor, escozor, blefaroconjuntivitis, etc.

Los inhibidores orales (acetazolamida y diclofenamida) se añaden al tratamiento tópico cuando éste no es suficiente para mantener un adecuado control de la enfermedad durante un corto periodo de tiempo, en espera del momento de la cirugía. Son conocidos sus efectos adversos que hacen discontinuar la medicación en un 30-50 % de los pacientes; los efectos secundarios incluyen parestesias, tinnitus, náuseas, anorexia, astenia, molestias gastrointestinales, acidosis metabólica, formación de cálculos renales, discrasias sanguíneas, etc.

### 3.1.5. Agentes osmóticos

Los agentes osmóticos reducen la presión intraocular mediante el paso de líquidos intraoculares hacia el plasma. Se utiliza en aquellas situaciones puntuales que precisan una disminución drástica de la PIO, como pueden ser los glaucomas agudos, glaucomas secundarios y como medicación preoperatoria en la cirugía de polo anterior (cataratas, glaucoma, etc.). Dan lugar a una diuresis osmótica y en el caso del manitol el efecto se prolonga con una diuresis hiposmótica. El más utilizado en oftalmología es el manitol iv. También puede utilizarse la glicerina oral.

### 3.1.6. Análogos de las prostaglandinas

El latanoprost es el prototipo de este grupo de antiglaucomatosos caracterizado por incrementar el flujo uveoescleral. Está indicado en glaucoma de ángulo abierto y en hipertensión ocular cuando otros fármacos están contraindicados. Es bien tolerado, produciendo menos efectos sistémicos que el timolol.

Tabla 3. Diferencias de acción de los  $\beta$ bloqueantes adrenérgicos tópicos.

Fármaco	Concentración	Selectividad receptor $\beta$	Inicio (min.)	Efecto máx. (h)	Duración (h)
Betaxolol	0,25-0,5%	$\beta_1$	30	2	12
Carteolol	1-2%	$\beta_1$ ; $\beta_2$	-	-	12
Levobunolol	0,5%	$\beta_1$ ; $\beta_2$	<60	2-6	12-24
Timolol	0,25-0,5%	$\beta_1$ ; $\beta_2$	30	1-2	12-24

Los pacientes tienen que ser periódicamente observados por la aparición de cambios en la coloración de los ojos ya que este fármaco aumenta el pigmento marrón en el iris. También se han descrito edemas maculares quísticos. Se administra 1 gota al día en instilación nocturna y puede ser administrado en combinación con otros antiglaucomatosos para control adicional de la PIO. Es una alternativa en monoterapia, o como terapia coadyuvante, en pacientes no respondedores, o intolerantes.

El glaucoma es una enfermedad multifactorial, por ello se están estudiando nuevas estrategias terapéuticas que permitan una reducción de la PIO. En este sentido se ha propuesto el uso de cannabinoides, bloqueantes dopaminérgicos, IECAs, bloqueantes de los canales del calcio, etc.

### 3.2. Farmacología de las infecciones bacterianas oculares<sup>6, 8, 9, 10</sup>

Dentro de este amplio capítulo se describen los principales tratamientos para la infecciones más usuales.

#### 3.2.1. Conjuntivitis<sup>11, 12, 13</sup>

En general, los casos moderados pueden tratarse de forma empírica con colirios antibióticos de amplio espectro que se pueden administrar inicialmente cada 2-3 h, de forma que el intervalo entre dosis puede incrementarse pasados los 2-3 primeros días si la respuesta clínica es adecuada. Suelen complementarse con una pomada ocular antibiótica, principalmente al acostarse. En los casos severos puede aumentarse la frecuencia de administración de los colirios antibióticos cada hora y emplearse los antibióticos por vía conjuntival o por vía general. No deben administrarse corticoides ni anestésicos ni ocluirse el ojo. El tratamiento se ha de mantener 48 h después de que los síntomas hayan cesado.

#### Conjuntivitis bacteriana

En la conjuntivitis simple o catarral aguda bacteriana se utilizan colirios de tetraciclina, polimixina B gentamicina, tobramicina, norfloxacin o sulfacetamida, etc. El cloramfenicol tiene un buen espectro de acción y es especialmente útil frente a *Haemophilus* spp y *Moraxella* spp.

En la conjuntivitis aguda, si los agentes etiológicos

son Gram + debe iniciarse tratamiento tópico con bacitracina o eritromicina y una vez confirmado el diagnóstico de laboratorio, se iniciará tratamiento sistémico. Si están implicados los Gram- se utilizará ciprofloxacino, ofloxacino, gentamicina o tobramicina en gotas, que suelen ser efectivos. También puede utilizarse bacitracina o polimixina en gotas o pomada.

En la conjuntivitis subaguda, conviene utilizar la vía sistémica para evitar la diseminación y como profilaxis del síndrome conjuntivitis-otitis media. El incremento en las cepas de *Haemophilus influenzae* productoras de betalactamasas aconseja la utilización de antimicrobianos resistentes a la acción de estas enzimas, como amoxi-clavulánico, cefuroxima, cefixima o azitromicina. En caso de realizar tratamiento tópico deben utilizarse combinaciones de polimixina y bacitracina, trimetoprima y polimixina B o ciprofloxacino.

En la conjuntivitis crónica puede utilizarse tetraciclinas, eritromicina, bacitracina, polimixina B, tobramicina o gentamicina por vía tópica, gotas o pomada oftálmica.

La conjuntivitis hiperaguda gonocócica, tras la toma de muestras para estudios microbiológicos, requiere un tratamiento sistémico que debe instaurarse inmediatamente. En los adultos debe asociarse tratamiento sistémico con ceftriaxona im o iv y tópico con bacitracina o penicilina. Si aparecen úlceras corneales o en caso de alergia a los betalactámicos se aconseja aplicar gotas de ciprofloxacino u ofloxacino. En recién nacidos (Oftalmia neonatorum) el tratamiento de elección es ceftriaxona (25-50 mg/kg) por vía im o iv durante al menos 72 h, sustituyendo por cefotaxima si existe hiperbilirrubinemia. La profilaxis de la oftalmia neonatal se realiza mediante la aplicación de una pomada de clortetraciclina u oxitetraciclina al 1% o eritromicina al 0,5% en los 30 primeros minutos del nacimiento.

#### Conjuntivitis no bacteriana

En la conjuntivitis por *Chlamydia trachomatis* está indicado el tratamiento por vía sistémica en los niños debido a la afectación sistémica y en los adultos si coexiste una infección genital. En la conjuntivitis clamidial del adulto se administra tetraciclinas (doxiciclina) o macrólidos (eritromicina o azitromicina) por vía oral durante 2 semanas. En los niños suele utilizarse eritromicina por vía oral. También es útil la rifampicina pero es preferible utilizar las anteriores. En la conjuntivitis por inclusión son efectivos las tetraciclinas y la eritromicina por vía oral.

En las conjuntivitis de origen vírico, los antibióticos sólo resultan útiles para prevenir la sobreinfección, por la alteración del epitelio corneal. A excepción de los virus del grupo Herpes, no existe un antivírico específico, por lo que el tratamiento es sintomático (vasoconstrictores y corticoides en algunas ocasiones) y cobertura antibiótica profiláctica. Se cree que la rifampicina puede tener actividad frente a algunos virus, así como las tetraciclinas. En el caso del herpes puede ser efectivo el tratamiento con aciclovir tópico o trifluridina.

### 3.2.2. Queratitis<sup>(4)</sup>

#### Queratitis bacteriana

La queratitis bacteriana es una grave afección en la que es inexcusable la toma de muestras para Gram, cultivo y antibiograma. El tratamiento debe ser enérgico y no limitarlo a la vía de administración tópica.

Los antibióticos que se empleen han de tener amplio espectro, penetración adecuada en el estroma corneal y buena tolerabilidad. No están indicadas las pomadas pues a pesar de que prolongan el tiempo de contacto del antibiótico con la córnea, la liberación del mismo es muy variable e impide la correcta eliminación de secreciones. Los colirios antibióticos existentes en el mercado son de baja concentración (en algunos casos no permiten obtener concentraciones por encima de la concentración mínima inhibitoria, CMI), por lo que es preciso prepararlos como fórmula magistral (Anexo 1), a pesar de que la penetración de los fármacos se ve favorecida por la desepitelización que se presenta en esta patología. Los colirios fortificados tienen el inconveniente de que pueden interferir en la cicatrización corneal<sup>(15)</sup>.

En espera de los resultados de laboratorio se aconseja iniciar tratamiento con una cefalosporina (cefazolina) en colirio junto con un aminoglucósido fortificado (gentamicina, tobramicina o kanamicina). En caso de sospecha de *S. aureus* resistente sustituir la cefazolina por colirio de vancomicina (Anexo 1). Otra alternativa válida es emplear una quinolona fluorada como ciprofloxacino al 0,3%. La vía subconjuntival permite obtener valores por encima de la CMI durante 12-24 horas.

Si el resultado del Gram junto con la clínica sugiere infección por *Pseudomonas* se inicia tratamiento tópico con tobramicina. Todo ello se acompaña de tratamiento complementario (ciclopéjicos para evitar la

iritis, inhibidores enzimáticos. etc.). Como alternativa puede aplicarse amikacina, ticarcilina o ceftazidima en colirio (Anexo 1).

#### Queratitis vírica

En la queratitis herpética, el tratamiento se basa sobre todo en métodos farmacológicos. El aciclovir tópico al 3% constituye en la actualidad el tratamiento de elección junto con gotas ciclopéjicas, quedando la vidarabina, idoxuridina y trifluridina como fármacos alternativos. Los corticosteroides tópicos potencian la replicación viral, dificultando la curación de las úlceras corneales

#### Queratitis fúngica

Suele ser suficiente para su tratamiento la aplicación de colirios específicos no existentes en el mercado farmacéutico español. La natamicina es el colirio tópico de elección en el tratamiento inicial de las úlceras corneales micóticas, ya que tiene un amplio espectro con mínima irritación corneal. Como fármacos alternativos por vía tópica suelen utilizarse la anfotericina B, o un derivado imidazólico, que tienen el inconveniente de no estar disponibles y deben prepararse como fórmula extemporánea. En el Anexo 1 se describe la preparación de anfotericina B y clotrimazol.

#### Queratitis parasitaria

La fumagilina se utiliza para la queratoconjuntivitis por microsporidios y su preparación se detalla en el Anexo 1. La infección por *Acanthamoeba* requiere tratamiento con isetionato de propamidina al 0,1% (medicamento extranjero), digluconato de clorhexidina al 0,02% o clotrimazol al 1% (Anexo 1).

### 3.2.3. Uveítis

#### Uveítis anterior

El tratamiento de la queratouveítis herpética se realiza con aciclovir por vía oral (400 mg cinco veces al día durante 14 días), aciclovir en pomada oftálmica y gotas ciclopéjicas. Cuando se origina iridociclitis el tratamiento será de 800 mg cinco veces al día durante 14 días. La sífilis adquirida puede causar uveítis, frecuente en VIH + cuyo tratamiento es la penicilina intravenosa a altas dosis (20 x 10<sup>6</sup> UI/día durante 20 días).

#### Uveítis posterior

El citomegalovirus puede originar una coriorretinitis (frecuente en VIH +) cuyo tratamiento es ganciclovir in-

travenoso o en inyección intravítrea (su preparación se detalla en el Anexo 2). El foscarnet y el cidofovir también se han administrado por vía intravítrea<sup>(17)</sup>.

Las infecciones por *Candida* producen coriorretinitis hasta en un 28% de los pacientes con candidemia, cuyo tratamiento puede ser suficiente con la anfotericina B pero a veces puede ser necesario añadir fluorocitosina v.o. por su gran penetración en el vítreo. Si la afectación vítreo es muy intensa (endofthalmitis) puede ser necesario la administración de anfotericina B intravítrea (Anexo 2).

La uveítis posterior se produce muy frecuentemente por *Toxoplasma gondii*, produciendo retinocoroiditis. El tratamiento se realiza con sulfamidas, pirimetamina (25-50 mg/día v.o.), ácido fólico (5 mg/día 3 veces por semana) o altas dosis de clindamicina (300-900 mg/día).

### 3.2.4. Endofthalmitis

Los antibióticos que cruzan la barrera hematoencefálica alcanzarán buenas concentraciones intraoculares. Las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas como ofloxacino y ciprofloxacino tienen buena penetración y pueden ser utilizadas para las endofthalmitis por Gram-. En el caso de endofthalmitis por estafilococos coagulasa negativos es útil la vancomicina. La antibioterapia intravítrea con las formulaciones que aparecen reflejadas en el anexo II, es la recomendada, así se puede emplear en el tratamiento empírico inyecciones intravítreas de 0,1 ml de vancomicina (1 mg) junto con amikacina (0,4 mg) o ceftazidima (0,2 mg) y un corticoide como dexametasona (0,4 mg). En caso de endofthalmitis fúngica, anfotericina B intravítrea (5 µg). Como tratamiento tópico ciprofloxacino asociado a vancomicina (15 mg/ml) y tobramicina (14 mg/ml) por vía tópica cada 2-4 h. También se emplean gotas ciclopéjicas para reducir el espasmo ciliar.

### 3.2.5. Infecciones perioculares

Infecciones palpebrales

Las blefaritis, a menudo, son persistentes y difíciles de tratar. Aparte de las medidas higiénicas con la aplicación de compresas calientes está recomendada la aplicación de bacitracina, eritromicina o tetraciclina tópica, administrada 3-4 veces al día. La administración continuada durante 1-3 meses puede prevenir las recurrencias. Si el patógeno es resistente a la meticilina

se empleará vancomicina, ciprofloxacino u ofloxacino. Si se asocia a rosácea conviene administrar tetraciclina o doxiciclina vía oral. Se recurre a la vía sistémica en los casos resistentes o de blefaritis crónica severas.

Los orzuelos suelen drenar espontáneamente y se tratan con aplicación de compresas calientes y pomada antibiótica (bacitracina y eritromicina) administrada 3-4 veces al día. Los orzuelos internos requieren en ocasiones asociar un tratamiento sistémico oral con cloxacilina o amoxiclavulánico.

Infecciones de las vías lacrimales

La dacrioadenitis es una inflamación de la glándula lacrimal de carácter crónico o agudo. El tratamiento se establece con cloxacilina o amoxicilina clavulánico por vía oral. En los niños una cefalosporina de 2ª o 3ª generación por vía parenteral.

En el caso de canaliculitis por *Actinomyces*, el tratamiento se realizará por irrigación de los canaliculos con sulfacetamida al 10% o bencilpenicilina, y como alternativa, clindamicina.

En las dacriocistitis agudas los antibióticos tópicos son de escasa efectividad, ya que los microorganismo se localizan en la mucosa, por lo que es imprescindible la administración conjunta por vía sistémica de cloxacilina, amoxicilina-clavulánico o clindamicina, junto con antiinflamatorios. En los niños, los casos más graves se deben tratar con cefalosporinas de 2ª o 3ª generación. En las formas crónicas se pueden realizar irrigaciones de soluciones de tobramicina o bacitracina, requiriendo a veces drenaje quirúrgico.

Existe un gran número de antiinfecciosos tópicos para el tratamiento de las infecciones oculares. En la Tabla 4 se detallan las presentaciones disponibles en nuestro país.

### 3.3. Terapia antialérgica ocular<sup>(21)</sup>

Los antihistamínicos son los agentes de elección para el alivio de los síntomas en las conjuntivitis alérgicas (Tabla 5). Pueden administrarse de forma sistémica o tópica. Algunos autores indican que, en la fase aguda de la conjuntivitis alérgica, los corticoides tópicos son los fármacos de elección. Cuando remite el brote agudo pueden emplearse antihistamínicos H<sub>1</sub> tópicos. En profilaxis pueden emplearse el cromoglicato o nedocromilo (estabilizadores de mastocitos). El uso de vasoconstrictores como descongestivos tiene una indicación controvertida.

Tabla 4. Presentaciones comercializadas de antiinfecciosos<sup>(19,20)</sup>.

Antimicrobianos	Presentación	Comentarios
<b>Penicilinas</b>		
Penicilina G (bencilpenicilina)	Colirio de 2.000, 10.000 y 20.000 UI por ml	Bactericida poco empleado por resistencias frecuentes. Antagonismo potencial con tetraciclinas y macrólidos.
<b>Fluorquinolonas</b>		
Ciprofloxacino	Colirio al 0,3%	Bactericida de amplio espectro. Usado como profilaxis en úlceras corneales. No usar en niños <1 año.
Norfloxacino	Colirio al 0,3%	Bactericida de amplio espectro. Evitar su utilización en los niños.
Lomefloxacino	Colirio al 0,3%	Bactericida de amplio espectro. Evitar su utilización en niños. Poca experiencia.
Ofloxacino	Colirio al 0,3%	Bactericida de amplio espectro. Evitar su uso en niños.
<b>Tetraciclinas</b>		
Oxitetraciclina	Pomada oftálmica al 1%	Bacteriostático de perfil similar a clortetraciclina. También está indicado en el tracoma y la oftalmía neonatal. No utiliza en embarazo y lactancia.
Clortetraciclina	Colirio al 0,5% Pomada oftálmica al 0,5% y 1%	Bacteriostático también indicado en el tracoma y en la profilaxis de la oftalmía neonatal (1 aplic. en cada ojo en los 30 primeros minutos). Contraindicado en embarazo y lactancia.
<b>Aminoglucósidos</b>		
Dihidroestreptomicina	Colirio al 2%	Bactericida similar a gentamicina. Menos activa frente a Pseudomonas.
Gentamicina	Colirio al 0,3 y 0,6% Pomada oftálmica al 0,3%	Bactericida de amplio espectro.
Neomicina	Colirio al 0,35%	Bactericida similar a gentamicina. Produce reacciones alérgicas en 5-10% en tratamientos prolongados (>1 semana)
Tobramicina	Colirio al 0,3% Ungüento al 0,3%	Bactericida similar a gentamicina y más eficaz contra Pseudomonas
<b>Otros</b>		
Eritromicina	Pomada oftálmica al 0,5%	Bacteriostático macrólido activo frente a cocos G+ aunque S. aureus puede ser resistente. Puede utilizarse en la oftalmía neonatal.
Rifamicina	Colirio al 1%	Bactericida de amplio espectro también utilizado en la oftalmía neonatal
Fusídico, ácido	Gel oftálmico al 1%	Antimicrobiano con acción predominante sobre G+, especialmente S. aureus.
Cloranfenicol	Colirio al 0,5% Pomada oftálmica al 1%	Bacteriostático de amplio espectro y con buena penetración. De segunda elección cuando otros antibióticos no son eficaces. Puede producir discrasias hemáticas idiosincrásicas.
Sulfacetamida	Colirio al 20%	Sulfamida de amplio espectro, pero poco empleado por la aparición frecuente de resistencias.
<b>Combinaciones</b>		
Neomicina + Oxitetraciclina	Colirio 3,5 mg y 2,5 mg por ml	La asociación de polimixina y neomicina presentan una acción sinérgica. La gramicidina tiene un espectro similar al de la penicilina G. Son activas frente a cocos Gram + como estafilococo, estreptococo y cocos anaerobios, y frente a cocos Gram - como meningococo y gonococo. No son efectivas frente a la mayoría de gérmenes gram negativos.
Polimixina B + Trimetoprim	Pomada y Colirio de 10.000 UI y 1 mg por ml	
Gramicidina + Neomicina + Polimixina B	Colirio de 25 UI + 1.700 UI + 5.000 UI por ml	
<b>Antifúngicos tópicos</b>		
Natamicina	Colirio al 5% (Med extranjero)	Activo frente a Candida y Fusarium spp
<b>Antivirales</b>		
Aciclovir	Pomada oftálmica 3%	Util en infecciones herpéticas.
Trifluridina	Colirio 1%	Antiherpético tópico de segunda elección.

Tabla 5. Preparados tópicos para la conjuntivitis alérgica en nuestro país.

Grupo farmacológico	Fármaco	Presentación
Antihistamínicos	Azelastina	Colirio 0,05%
	Clorfenamina	Colirio 2,5 mg
	Emedastina	Colirio 0,05%
	Levocabastina	Colirio 0,05%
Inhibidores de la degranulación los mastocitos	Cromoglicato disódico	Colirio 2-4%
	Lodoxamida	Colirio 0,1%
	Nedocromilo	Colirio 2%
	Ácido espaglúmico	Colirio 3,8%

### 3.4. Midriáticos y ciclopéjicos<sup>(22)</sup>

Los midriáticos y ciclopéjicos son muy usados en la práctica clínica diaria en oftalmología, ya sea para fines terapéuticos o diagnósticos. Debe distinguirse ambos tipos de fármacos, los midriáticos producen únicamente una dilatación pupilar por su acción sobre la musculatura del iris, mientras que los ciclopéjicos causan parálisis del músculo ciliar, con parálisis de la acomodación. Se clasifican en dos grandes grupos:

- Agonistas adrenérgicos (agentes simpaticomiméticos)
  - Adrenalina (Epinefrina).
  - Fenilefrina.
- Anticolinérgicos tipo antimuscarínico
  - Alcaloides naturales: Atropina y Escopolamina.
  - Alcaloides semisintéticos: Homatropina.
  - Sintéticos: Ciclopentolato y Tropicamida.

Su principal utilización es en la refracción ciclopéjica y en el tratamiento de la uveítis. También son midriáticos efectivos y usados habitualmente en la dilatación pupilar de rutina.

#### 3.4.1. Agonistas adrenérgicos

El efecto de los agentes simpaticomiméticos sobre el ojo incluye la dilatación pupilar, incremento en la salida del humor acuoso y la vasoconstricción (efectos alfa-adrenérgicos), relajación del músculo ciliar y disminución en la formación del humor acuoso (efecto beta-adrenérgico). El fármaco más utilizado es la fenilefrina.

Se utiliza en procedimientos de diagnóstico (examen de fondo de ojo) y en otras patologías como uveítis, glaucoma de ángulo abierto y antes de la cirugía intraocular.

Se encuentra comercializado en forma de colirios al 10% en envases monodosis de 0,5 mg/0,4 ml y de 0,31 mg/0,5 ml. Algunos clínicos recomiendan diluir la fenilefrina hasta una concentración del 2,5% para disminuir los efectos secundarios (Anexo 1). La dilatación máxima ocurre entre los 45-60 min y la pupila retorna al tamaño real a las 4-6 h. Para casos de diagnósticos se emplean dosis de 1 gota en cada ojo seguido de 1 gota a los 5-10 minutos. Se produce una midriasis suficiente a los 15-30 minutos (cuando se realiza la exploración) y el efecto se alarga 4-6 h. A los 30-60 minutos se puede repetir.

Como efectos adversos, la fenilefrina puede originar una miosis de rebote y puede disminuir la respuesta midriática a la terapia en pacientes ancianos. Los efectos sistémicos incluyen efectos cardiovasculares como palpitaciones, taquicardia, extrasístoles, arritmias cardiacas, hipertensión y dolor de cabeza, pero suelen disminuir a lo largo del tratamiento. El uso tópico puede producir escozor en la instilación inicial, visión borrosa y rara vez maculopatía con escotoma central que revierte cuando se interrumpe el tratamiento. Otros efectos incluyen bradicardia refleja, embolismo pulmonar, infarto de miocardio asociado a reacciones cardiacas. En ocasiones, la instilación de la fórmula al 10% en la conjuntiva origina elevación de la presión arterial.

Esta contraindicado en glaucoma de ángulo estrecho, pacientes con diabetes insulino-dependiente, hipertensos que reciban reserpina o guanetidina, en

tratamiento con IMAO, aneurismas, enfermedad cardíaca y ancianos.

### 3.4.2. Anticolinérgicos (parasimpaticolíticos)

Bloquean la respuesta de los músculos del iris y del cuerpo ciliar a la estimulación colinérgica produciendo dilatación (midriasis) y parálisis de la acomodación (cicloplejia).

Los efectos oculares de los diferentes fármacos de este grupo son similares, variando únicamente la intensidad de los mismos (Tabla 6). Estos efectos son los derivados del bloqueo parasimpático ocular y de la midriasis parálitica asociada a la cicloplejia o bloqueo del músculo ciliar.

El efecto sobre las fibras musculares longitudinales ciliares puede inducir un aumento de la presión intraocular, por disminución de la apertura a nivel de la malla trabecular, por donde filtra el humor acuoso. Están contraindicados en caso de glaucoma de ángulo cerrado.

Son utilizados en procedimientos de diagnóstico y en diferentes condiciones patológicas del ojo como en el tratamiento del estrabismo en niños (esotropía) y en la uveítis. Son las más utilizados en la refracción ciclopéjica.

Los efectos adversos de su utilización tópica son: incremento de la presión intraocular, sensación de escozor y quemazón, reacciones alérgicas en el párpado, hiperemia, congestión vascular, conjuntivitis folicular, edema, exudado, fotofobia y dermatitis eccematoides.

Los efectos adversos sistémicos incluyen toxicidad sistémica con acaloramiento y sequedad de la piel, visión borrosa, fotofobia con o sin máculas oculares, sequedad de la boca y de la nariz, anhidrosis, fiebre, pulso rápido,

distensión de la vejiga, alucinaciones y pérdida de coordinación neuromuscular.

Las reacciones severas se manifiestan con hipotensión con depresión respiratoria progresiva, coma, parálisis medular. Otros efectos adversos son disrritmias cardíacas especialmente en pacientes con cirugía de glaucoma, dolor de cabeza, reacciones alérgicas y manifestaciones tóxicas anticolinérgicas.

### 3.5. Anestésicos locales<sup>(23)</sup>

La anestesia local en los ojos puede conseguirse con la aplicación de colirios o por infiltración en los nervios sensoriales.

Están indicados para la anestesia por infiltración y para cualquier tipo de cirugía ocular anestésica. Se utilizan por su acción sobre la córnea y conjuntiva con objeto de extirpar cuerpos extraños o suturas, para determinar la presión intraocular (tonometría), para visualizar el ángulo de la cámara anterior (gonioscopia) y para intervenciones quirúrgicas menores.

El uso tópico de los anestésicos pueden causar escozor moderado y sensación de quemazón, vasodilatación, disminución del parpadeo, edema corneal, disminución de la mitosis epitelial, descamación epitelial, lenta curación epitelial, queratitis epitelial, (debido a una falta de lubricación ante la ausencia de reflejo palpebral), reacciones alérgicas del párpado y la conjuntiva e iritis. La automedicación con estos preparados es peligrosa por la posibilidad de encubrir cuerpos extraños y producir erosiones corneales.

Los efectos adversos más habituales sistémicos, a nivel del SNC, del sistema cardiovascular, y por reacciones alérgicas, se relacionan con la dosis y puede ser debido a una rápida absorción en el sitio de administración y por disminución de la tolerancia.

Tabla 6. Diferencias en la acción de los midriático-ciclopléjicos.

Fármaco	Midriasis		Cicloplejia		Conc.
	Efecto máx. (min.)	Recuperación (días)	Efecto máx. (min.)	Recuperación (días)	
Atropina	30-40	7-10	60-180	6-12	0,5-1%
Homatropina	40-60	1-3	30-60	1-3	1-2%
Escopolamina	20-30	3-7	30-60	3-7	—
Ciclopentolato	30-60	1	25-75	0,25-1	0,5-1%
Tropicamida	20-40	0,25	20-35	<0,25	1%

Los únicos utilizados en nuestro país son la tetracaína y la oxibuprocaina, conocida también como benoxinato (Tabla 7). Este último tiene la ventaja de no presentar reacciones de hipersensibilidad cruzada con la tetracaína y de producir menos descamación del epitelio corneal.

### 3.6. Agentes de diagnóstico

Utilizados como agentes de diagnóstico en la detección y control de alteraciones de la visión. La fluoresceína se utiliza para demostrar los defectos del epitelio corneal. Exhibe un alto grado de ionización a pH fisiológico por lo que no penetra en el epitelio corneal intacto. La rotura del epitelio permite la penetración en el estroma. La fluoresceína tiñe los defectos del epitelio de un color verde brillante, difunde al espacio intercelular, promueve el crecimiento de *Pseudomonas*, colorea las lentes de contacto y no tiñe las células desvitalizadas ni el moco.

Se administra como solución tópica o en tiras de papel impregnadas de fluoresceína. Debido a que la solución es susceptible a la contaminación bacteriana, los colirios en multidosis se presentan con clorobutanol o timerosal.

Se comercializa en colirio al 2% y se utiliza para la detección de cuerpos extraños o abrasión corneal instilando 1-2 gotas de la solución.

La rosa de bengala es un derivado iodado de la fluoresceína. Al contrario de la fluoresceína tiñe las células desvitalizadas y la mucina de un color rojo brillante, existiendo correlación entre la intensidad de la coloración y la severidad de los defectos celulares. Se utiliza como agente de diagnóstico para el examen ocular rutinario o cuando se sospecha alteraciones en la superficie corneal o el tejido de la conjuntiva. Se utiliza de ayuda en el diagnóstico de la queratitis, corrosiones o abrasiones y en la detección de cuerpos extraños. En

nuestro país se adquiere a través de medicamentos extranjeros en forma de colirio al 1%, instilándose 1-2 gotas en el saco conjuntival antes del examen.

### 3.7. Tratamiento del ojo seco<sup>(25,26,27)</sup>

El tratamiento más frecuente del ojo seco es la sustitución de las lágrimas mediante el aporte de lágrimas artificiales. La lágrima artificial consta normalmente de una serie de elementos básicos:

- Agua, forma el 98% de la lágrima artificial.
- Solución salina isotónica o hipotónica que mantienen el pH: cloruro sódico, cloruro potásico, cloruros de calcio y magnesio, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico, borato sódico.
- Sustancias que alargan su permanencia sobre la superficie ocular y la viscosidad: derivados alquílicos de la celulosa (metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa), alcohol de polivinilo, povidona, dextranos, propilenglicol e hialuronato sódico. Es la base para su clasificación (Tabla 8).
- Conservantes, que pueden producir reacciones de hipersensibilidad y producir irritación ocular: clorobutanol, timerosal, EDTA, metilparaben y etilparaben.

También se han añadido lípidos y vitaminas a los lubricantes oculares (fosfolípidos derivados y retinol), ya que los preparados de vitamina A tópica han demostrado ser efectivos en la queratoconjuntivitis límbica superior y en el ojo seco.

Hay en el mercado una serie de productos de lágrimas artificiales sin conservantes que van distribuidos en unidosis siendo más fácil su uso y más difícil que se puedan contaminar (ya que cada envase de lágrimas suele durar un día como mucho). Habi-

Tabla 7. Anestésicos locales tópicos oftálmicos.

	Comienzo acción	Duración	Dosis	Disponibilidad
Tetracaína	20 seg.	10-12 min	1-2 gotas antes del procedimiento	Colirios al 0,1% con oxibuprocaina y al 0,5% con nafazolina.
Oxibuprocaina	10 seg.	15 min	1-2 gotas hasta conseguir la anestesia	Coliros al 0,2% y 0,4%.

Tabla 8. Preparados comerciales de lágrimas artificiales y lubricantes.

Sustancia	Forma farmacéutica	Preparado comercial
Alcohol polivinílico	Solución al 1% Solución al 1,4%	Hypo Tears® Liquifilm lágrimas®
Carbomero	Pomada al 3% Gel 0,3% Gel 0,25% Gel 0,2%	Lacryvisc® Lacryvisc Monodosis® Siccafluid® Viscotears®
Carmelosa	env. 2 mg/0,4 ml env. 4 mg/0,4 ml sol. 4 mg/0,4 ml	Cellufresh® Celluvisc® Optrelam®
Polividona	env. 5%	Oculotect®
Vaselina	pom. oft	Lacrilube®
Eledoisina	colir. 0,04%	Eloisin®
Combinaciones (hipromelosa, polividona, etc.)		Acuolens® Colircusi Humectante® Dacrolux® Liquifresh® Lubrifilm® Tears Humectante® Tears Lubricante®

tualmente se instilan 1-2 gotas en los ojos cada 4-6 h, pero dependiendo de la severidad pueden ser usados a intervalos más frecuentes. Estas soluciones son seguras, los efectos oculares son enrojecimiento, escozor moderado, visión borrosa temporal, molestia ocular, reacciones de hipersensibilidad.

El segundo método más utilizado para la lubricación ocular es la aplicación tópica de petrolatum, lanolina, vaselina y aceites minerales. Cuando se instilan dentro del ojo se disuelven a la temperatura ocular y se dispersan con los fluidos lagrimales. Son aplicados generalmente en el interior del saco conjuntival, principalmente por la noche al mantener una adecuada humedad, sin embargo, dependiendo de la severidad pueden ser utilizados durante el día y antes de aplicar cualquier solución previa

Se han utilizado diversos medicamentos para estimular la producción de la lágrima, la más usada la eledoisina (beta-adrenérgico) que estimula la secreción lagrimal y salivar y que se ha usado en el sín-

drome de ojo seco, ya sea por tratamiento tópico o sublingual, aunque los resultados no han sido concluyentes. Otro fármaco que se está utilizando es la bromhexina (Anexo 1), pero se requiere que la glándula lacrimal esté intacta, que en muchos pacientes están destruidas por enfermedades u ocluidas.

El uso de parasimpáticomiméticos (pilocarpina) tampoco es habitual ya que si bien produce un aumento en la producción lagrimal suele provocar una congestión ocular que la hace mal tolerada, además de su efecto cataratogénico a largo plazo.

Algunas fórmulas magistrales se han propuesto en el síndrome de sequedad ocular. La acetilcisteína formulada en lágrimas artificiales se utiliza para disminuir la viscosidad y la cantidad de moco en la capa precorneal del ojo en pacientes con queratoconjuntivitis seca. También la aprotinina se ha propuesto para el tratamiento de la desepitelización en este síndrome (Anexo 1).

### 3.8. Antiinflamatorios no esteroideos<sup>(28)</sup>

Inhiben las enzimas ciclo-oxigenasa y lipooxigenasa, lo que produce una inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos. A nivel ocular las prostaglandinas producen miosis, incremento de la permeabilidad vascular, hiperemia conjuntival y cambios en la presión intraocular, interviniendo en los procesos inflamatorios. Su uso en oftalmología es más seguro que el de los corticoides debido a los efectos secundarios de estos últimos. Los antiinflamatorios no esteroideos están indicados en las siguientes situaciones:

- Inhibición de la miosis intraoperatoria, manteniendo la midriasis.
- Prevención y tratamiento del edema macular quístico.
- Cirugía de catarata.
- Uveítis.
- Escleritis.
- Conjuntivitis alérgica.
- Reducción de las molestias postoperatorias.

En nuestro país hay colirios disponibles de diclofenaco, flurbiprofeno, indometacina, ketorolaco y pranoprofeno.

### 3.9. Corticoesteroides oftálmicos<sup>(28, 29, 30)</sup>

Los corticoesteroides tópicos son muy útiles ante inflamaciones y agresiones de la conjuntiva y del segmento anterior del ojo. Pueden controlar la inflamación local minimizando la absorción sistémica.

La potencia antiinflamatoria depende de la concentración del preparado, la frecuencia de la administración, la potencia intrínseca del corticoide y su biodisponibilidad. Los preparados disponibles en nuestro país se detallan en la Tabla 9.

La utilización de corticoesteroides tópicos en los ojos se ha asociado con el aumento de la presión in-

traocular, que suele revertir al cesar la administración, si bien cuando ésta se prolonga, podría producirse pérdida de visión permanente. Existe una marcada variabilidad en la aparición de este efecto adverso, dependiendo de la potencia y concentración del medicamento, de la duración del tratamiento y de la predisposición genética. La aplicación prolongada de corticoides puede dar lugar al desarrollo de glaucoma con daño del nervio óptico, alteraciones en la agudeza visual y cataratas.

Nunca debería utilizarse un corticosteroide tópico para tratar un síndrome de ojo rojo sin diagnosticar. La posibilidad de que ocurra una queratitis por Herpes simplex debe ser considerada en cualquier paciente con un síndrome de ojo rojo agudo, por lo que sería preciso comprobar que la agudeza visual es normal y que la córnea no se tiñe con fluoresceína, antes de administrar un corticosteroide tópico.

Los corticoides están indicados en oftalmología en procesos inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea o del segmento anterior del globo ocular con objeto de reducir el edema y la inflamación. Debido a sus posibles efectos secundarios y el elevado riesgo de su uso sin un diagnóstico adecuado, la prescripción de los corticoides tópicos oculares debe ser realizada sólo por un oftalmólogo. Entre las numerosas indicaciones de los corticoides destacan la uveítis asociada a enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, lupus, etc.) o a trauma, blefaritis alérgica que no responde a antihistamínicos, postoperatorio de cirugía de cataratas.

Las asociaciones de corticoides y antiinfecciosos deben ser prescritas siempre bajo la supervisión de un oftalmólogo. Aunque estas asociaciones a dosis fijas parecen ilógicas desde el punto de vista farmacológico, pueden ser de utilidad desde el punto de vista clínico en aquellos procesos inflamatorios oculares en los que existe infección comprobada o riesgo de infección. Las indicaciones son queratitis marginal por toxina estafilocócica, conjuntivitis alér-

Tabla 9. Preparados corticoesteroides oftalmológicos disponibles en nuestro país.

Débiles	Intermedios	Potentes
Medrisona (no disponible como monocomponente)	Fluorometolona Hidrocortisona	Clobetasona Dexametasona Prednisolona

gica junto con conjuntivitis bacteriana crónica, blefaroconjuntivitis y casos seleccionados de inflamación postoperatoria.

Los problemas de las asociaciones de antiinfecciosos con corticoides estriban en que éstos pueden inhibir los mecanismos de defensa del huésped frente a la infección. Si el antibiótico no es efectivo frente al microorganismo invasor se corre el peligro de agravar la infección. Por otro lado, los corticoides pueden enmascarar la hipersensibilidad al antibiótico o enmascarar la infección presente.

En la blefaroconjuntivitis la asociación de un antibiótico con un corticoide no es mejor que un corticoide solo, pero si es superior al antibiótico. Sin embargo, reduce significativamente la frecuencia de recidivas. En las formas estromales y queratouveítis por herpes simplex que no tengan lesión dendrítica o geográfica, debe tratarse con una combinación de corticoide y antiviral siempre con gran precaución y bajo control oftalmológico.

En las queratitis bacterianas no debe iniciarse el tratamiento con corticoides antes de tener confirmación bacteriológica y resultado del antibiograma. No obstante, no se ha demostrado que el curso de las queratitis bacterianas tratadas con un antibiótico y corticoesteroide sea más favorable que las tratadas con un antibiótico solo. La utilización de la combinación puede sin embargo mejorar los síntomas de la infección y a veces se acepta el riesgo de utilizar un corticoesteroide para disminuir el edema y la inflamación.

### 3.10. Otros fármacos

Algunos colirios que habitualmente se preparan en los servicios de farmacia por su falta de disponibilidad comercial son:

- Colirio de ciclosporina: se utiliza en la prevención del rechazo de trasplante de córnea y para el tratamiento de enfermedades oculares que tengan un componente autoinmune.
- Colirio de cisteamina: se utiliza para niños con cistinosis nefropática, enfermedad metabólica, caracterizada por la acumulación de cistina que puede depositarse en la córnea.
- Colirios de tiotepa y mitomicina C: se utilizan como antiproliferativos en el pterigión, crecimiento exagerado de una membrana fibrovascular en la córnea.

- Colirio de povidona yodada: se usa en la preparación preoperatoria inmediata de cirugía de cataratas, desprendimiento de retina y vitrectomías.
- Colirio de timoxamina: se utiliza en algunos casos de reconversión de efectos midriáticos en el glaucoma agudo.

La descripción de su elaboración se detalla en el Anexo 1.

### 3.11. Fármacos de dudosa eficacia

Entre los fármacos de eficacia no demostrada y que se comercializan con pretendidas acciones beneficiosas sobre el ojo destacan:

- Anticataratas: pirenoxina. En la actualidad se utiliza en el tratamiento y prevención de cataratas, aunque su eficacia es muy dudosa, siendo la cirugía el tratamiento más efectivo.
- Vasoprotectores de uso oral: keracianina. Se emplea para mejorar la visión diurna y nocturna y de sus trastornos funcionales a dosis de 200 mg/2-3 veces al día.
- Complejos vitamínicos por vía oral empleados en miopías progresivas, retinopatías por HTA, degeneración macular senil y para mejorar la visión.
- Epitelizantes: centella asiática, nandrolona. Empleados en úlceras corneales, quemaduras oculares, procesos atróficos corneales y defectos epiteliales.
- Cromocarb: empleado en la fragilidad capilar conjuntival o corneal y en alteraciones vasculares retinianas, a dosis de 1 gota/4-8 h durante 15 días.
- EDTA: quelante del calcio de uso tópico en la queratopatía cálcica.
- Metilhidroxiquinoleína: indicado en casos de irritaciones y lesiones fotoftálmicas profesionales entre otras (luz de soldaduras, tubos fluorescentes, etc) a dosis de 1 gota/4-5 veces al día.
- Cloruro sódico: suplemento electrolítico de uso oftálmico en casos de edema corneal.
- Hammamelis: descongestivo, tónico y antiséptico de la inflamación, enrojecimiento y prurito de ojos y párpados aplicados 2-3 veces al día.
- Cianocobalamina tópica oftálmica: vitamina B<sub>12</sub> de uso oftálmico que se ha utilizado en la fragilidad del epitelio a dosis de 1 gota/4-8 h.
- Eledoisina: estimulante de la secreción lacrimal.

### 3.12. Toxicidad ocular de los fármacos sistémicos

La toxicidad medicamentosa puede afectar tanto en las estructuras oculares internas como externas (Tabla 10). Existen grupos de fármacos con toxicidad ocular característica como las fenotiazinas (fundamentalmente la clorpromazina y tioridazina), los antimaláricos quinoleínicos, los corticosteroides, los glucósidos digitálicos, la amiodarona, los antituber-

culosos etambutol e isoniazida y la isotretinoína. En otros casos, donde la experiencia con el fármaco es limitada son fundamentales los programas de farmacovigilancia a través de la tarjeta amarilla. En los últimos años se han detectado alteraciones visuales con vigabatrina que han obligado a cambiar su ficha técnica recomendando que se respeten las indicaciones autorizadas y que los pacientes se sometan a controles oftalmológicos periódicos<sup>(31)</sup>.

Tabla 10. Toxicidad ocular de los fármacos sistémicos<sup>(32, 33, 34, 35)</sup>.

Toxicidad conjuntival y palpebral	
Isotretinoína	Blefarconjuntivitis, ojo seco, intolerancia a las lentes de contacto
Clorpromazina	Coloración azul pizarra
Niacina	Edema palpebral
Sulfonamidas	Edema palpebral, conjuntivitis, quemosis
Sales de oro, clofazimina	Depósitos conjuntivales
Cosméticos, anestésicos locales, aminoglucósidos, bacitracina, benzalconio, timerosal, parabenos, atropina, timolol, fenilefrina, lanolina, EDTA	Dermatoconjuntivitis alérgica
Tetraciclinas	Quistes de inclusión pigmentados
Salicilatos	Conjuntivitis
Toxicidad lagrimal	
Anticolinérgicos, antihistamínicos, análogos de vitamina A, bloqueantes beta adrenérgicos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, clonidina, propranolol	Disminución de las lágrimas
Agonistas adrenérgicos, antihipertensores, agonistas colinérgicos, diazóxido, fluorouracilo	Aumento lagrimación
Toxicidad pupilar	
Anticolinérgicos, estimulantes del SNC (anfetaminas, cocaína, etc.), depresores del SNC (barbitúricos, ansiolíticos), antihistamínicos, fenotiazinas.	Midriasis
Opiáceos, anticolinesterásicos, clonidina en sobredosis, guanetidina, reserpina	Miosis

Tabla 10. Toxicidad ocular de los fármacos sistémicos<sup>(32, 33, 34, 35)</sup> (continuación).

Toxicidad corneal	
Cloroquina, hidroxicloroquina, indometacina, amiodarona, indometacina, amantadina, tamoxifeno, clofazimina	Opacidad epitelial
Indometacina, isotretinoína, sales de oro	Opacidad estromal
Clorpromazina	Pigmentación de endotelio y membrana de Descemet
Rifampicina, suramina, ciclofosfamida, ifosfamida, fluorouracilo	Queratoconjuntivitis
Cocaína (crack)	Ulceración, defectos epiteliales
Preparados oftálmicos de antivirales, antibióticos reforzados, antimicóticos, aminoglucósidos, anestésicos y soluciones para lentes de contacto	Queratitis tóxica
Toxicidad sobre el cristalino	
Metoxipsoraleno, clorpromazina, corticosteroides, amiodarona, sales de oro, busulfan altas dosis, lovastatina, alopurinol	Catarata anterior o posterior
Toxicidad retiniana	
Cloroquina, hidroxicloroquina, tioridazina, indometacina, clofazimina	Cambios pigmentarios (retinopatía pigmentaria)
Cloroquina, hidroxicloroquina, tioridazina, quinina, indometacina	Defectos campimétricos
Cloroquina, hidroxicloroquina, tioridazina, digoxina, indometacina, etambutol, ácido nalidíxico	Pérdida de visión cromática
Tioridazina, quinina, isotretinoína	Deterioro de adaptación a la oscuridad
Carmustina	Enfermedad vascular
Niacina	Edema macular quístico
Fenibutazona, carmustina	Hemorragia
Toxicidad músculo-ocular	
Anticonvulsivantes (fenitoína y carbamazepina), antihistamínicos, sales de oro, barbitúricos, litio, salicilatos, estreptomina, procarbazona	Nistagmo
Fluoxetina	Tics oculares
Antipsicóticos	Crisis oculogiras
Alcaloides de la vinca, nitrofurantoína	Paresia del músculo extraocular

Tabla 10. Toxicidad ocular de los fármacos sistémicos<sup>(32,33,34,35)</sup> (continuación).

Fenotiazinas, ansiolíticos, antidepresores	Diplopía
Alteraciones de la visión	
Sulfonamidas, diuréticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, isotretinoína, interleukina II	Miopía
Bloqueantes del Ca <sup>++</sup> , clomifeno, Ibuprofeno, fenilbutazona, piroxicam	Visión borrosa
Cloroquina, fenotiazinas, anticolinérgicos	Cicloplejía
Modificadores de la presión intraocular	
Corticosteroides oftálmico (alto riesgo) Corticosteroides sistémicos Corticoesteroides inhalados/nasales Fenoldapam Anticolinérgicos oftálmicos Vasodilatadores (bajo riesgo) Cimetidina (bajo riesgo)	Glaucoma de ángulo abierto
Anticolinérgicos tópicos (alto riesgo) Simpaticomiméticos tópicos (alto riesgo) Antihistamínicos Anticolinérgicos sistémicos Antidepresivos heterocíclicos Fenotiazinas Ipratropio Benzodiazepinas Teofilina (bajo riesgo) Vasodilatadores (bajo riesgo) Simpaticomiméticos sistémicos (bajo riesgo) Estimulantes SNC (bajo riesgo) Tetraciclinas (bajo riesgo) Inhibidores de la anhidrasa carbónica (bajo riesgo) Inhibidores de la monoaminoxidasa (bajo riesgo) Colinérgicos tópicos (bajo riesgo)	Glaucoma de ángulo cerrado
Bloqueadores beta-adrenérgicos, cannabinoides, glucósidos cardiacos, alcohol etílico	Disminución de la presión intraocular
Alteraciones del nervio óptico	
Etambutol, cloranfenicol, anticonceptivos orales	Neuritis retrobulbar
Cloranfenicol, isoniazida, AINEs, tamoxifeno, anticonceptivos orales, ácido nalidíxico, nitrosoureas, cis-platino, minoxidilo	Neuritis óptica
Corticoesteroides, nitrofurantoína, tetraciclina, anticonceptivos orales, ketoprofeno, gentamicina, griseofulvina	Seudotumor cerebral
Amiodarona, AINEs	Papilitis

#### 4 ASPECTOS FARMACÉUTICOS DE LA TERAPIA OFTALMOLÓGICA

##### 4.1. Preparados oftalmológicos

Los preparados oftalmológicos aluden a aquellos fármacos administrados por vía tópica que se utilizan para el tratamiento de las afecciones oculares. Los más utilizados son los colirios y pomadas oftálmicas. Los colirios son preparaciones farmacéuticas que se presentan en forma líquida y que son instiladas en forma de gotas en el fondo del saco conjuntival. Las pomadas oftálmicas son preparaciones farmacéuticas de consistencia semisólida y que contienen el fármaco en una base grasa y que son aplicados en el saco conjuntival o en el margen de los párpados. Las diferencias entre los dos preparados comúnmente utilizados en oftalmología puede observarse en la Tabla 11.

Otras formas farmacéuticas oftálmicas son las soluciones irrigantes que se utilizan para baños oculares. Actúan mecánicamente limpiando secreciones y retirando sustancias irritantes y cuerpos extraños de la membrana externa del ojo (córnea y conjuntiva). La irrigación continua puede ser deseable en el tratamiento de las úlceras corneales por *Pseudomonas*, en quemaduras químicas de la córnea y en la queratitis sicca.

##### 4.2. Formulación de preparados oftalmológicos

En la actualidad, la elaboración de colirios o pomadas oftálmicas por el farmacéutico de hospital queda restringida, en la mayoría de los casos, a los preparados que no están comercializados en el mercado bien porque no existe el principio activo o bien por

Tabla 11. Diferencias entre colirios y pomadas oftálmicas.

	Colirios	Pomadas oftálmicas
Forma farmacéutica	Solución acuosa Solución oleosa	FF consistencia semisólida
Requerimientos	Esterilidad Tonicidad Neutralidad Transparencia	Esterilidad Tamaño de partícula
Tiempo de acción	Breve (no supera 30 min)	Más duradero
Ventajas	No interfiere visión Fácil aplicación No interfiere mitosis epitelio corneal	Mejor biodisponibilidad Menos tendencia a contaminarse Protegen al ojo exposición ambiental Permiten espaciar aplicaciones Adecuadas para tratamiento nocturno Mayor estabilidad que las soluciones Menor absorción/drenaje por el canalículo lacrimal
Inconvenientes	Mayor tendencia a contaminarse Dilución mayor por las lágrimas Requiere administración más frecuente	Dificultan la visión (enturbian la película lacrimal con gotitas de grasa) Retrasan cicatrización abrasiones corneales  (Inhiben mitosis) Añaden otra barrera a la absorción del fármaco Pueden disminuir la biodisponibilidad de un 2º fármaco aplicado en el ojo

que éste no se encuentra a la concentración deseada. En el Anexo 1 se describen las preparaciones extemporáneas frecuentemente elaboradas en la Farmacia de Hospital.

#### Colirios

La elaboración de un colirio implica la disolución del principio activo en un vehículo que generalmente es acuoso. Esta solución debe cumplir una serie de requisitos:

- a) Esterilidad. Los métodos utilizados para la esterilización son principalmente, el autoclave si los principios activos lo permiten y la filtración esterilizante. Este último método es el más utilizado en Farmacia de hospital y se realiza en cámara de flujo laminar. La solución se pone en una jeringa, a continuación colocamos un filtro de 0,22 micras y luego la aguja de forma que la solución filtrada la depositamos directamente en el recipiente donde va a ser dispensada. Este recipiente es un frasco estéril que tiene un obturador cuentagotas y tapon de cierre. Este conjunto se esteriliza previamente en el autoclave de óxido de etileno en bolsas unitarias; así disponemos de frascos estériles siempre a punto para ser utilizados.
- b) Isotonicidad. Las lágrimas tienen la misma presión osmótica que una solución de NaCl al 0,9%. El ojo, sin embargo, tolera soluciones de NaCl del 0,7-2%. Aunque estas soluciones hipertónicas son rápidamente diluidas por las lágrimas, es deseable lograr una isotonicidad para reducir el malestar causado por la instilación. El ajuste se realiza normalmente con NaCl igual que para los inyectables. Un método muy usado en el hospital es la isotonicación a partir de lágrimas artificiales.
- c) Neutralidad. El pH de las lágrimas está comprendido aproximadamente entre 7,4-7,7 y la mayor parte de las soluciones oftálmicas poseen un pH que varía entre 3,5-10,5. Lo ideal es que estas tuvieran un pH cercano a la neutralidad, cosa que no es siempre posible debido a problemas de estabilidad. Por esta causa, se le añaden sustancias tamponantes como la solución de fosfatos de Sörensen. Otros factores que afectan a la estabilidad, aparte del pH, pueden ser la luz, aire, o temperatura dando lugar a reacciones de oxidación, hidrólisis, etc., por lo que a veces se añaden antioxidantes como el metabisulfito sódico.
- d) Transparencia. Las soluciones han de ser límpidas y estar libre de partículas.

#### Pomadas oftalmológicas

La preparación de una pomada implica la incorporación del principio activo a un excipiente (base hidrocarbonada, lavable, etc.). Para su administración ocular estos preparados deben tener un tamaño de partícula adecuado, por lo que la incorporación de los polvos se debe realizar disueltos en un vehículo líquido o bien, recurrir a técnicas como la porfidización o micronización. Otro aspecto fundamental es la esterilidad del preparado.

#### 4.3. Vías de administración de fármacos oculares

La penetración del fármaco en las estructura ocular va a depender de diversos factores que se resumen en la Tabla 12.

La vía de administración utilizada depende fundamentalmente de la localización de la afección ocular (órgano diana) y de su gravedad existiendo unas indicaciones concretas (Tabla 13).

##### 4.3.1. Aplicación tópica

La aplicación tópica es utilizada para obtener altas concentraciones del principio activo en el lugar de acción, reducir la posibilidad de efectos sistémicos

Tabla 12. Factores que influyen en la penetración de los fármacos en el globo ocular<sup>(86)</sup>.

- Naturaleza del fármaco
  - Estructura química
  - Peso molecular
  - Propiedades físico-químicas
- Naturaleza de la preparación farmacéutica
  - Excipientes: agentes quelantes, surfactantes, etc.
  - Concentración del fármaco
- Método de administración
  - Tópica
  - Subconjuntival
  - Intravítrea
  - Sistémica
- Naturaleza de la estructura ocular
  - Integridad del epitelio corneal
  - Inflamación

Tabla 13. Diferencias entre las distintas vías de administración ocular.

Vía de administración	Organos diana	Indicaciones	Ventajas	Inconvenientes
Tópica	Conjuntiva y córnea	Infecciones externas (blefaritis, conjuntivitis, queratitis)	Facilidad de administración. La administración regular y mantenida proporciona concentraciones estables (aunque modestas)	Riesgo toxicidad local por agente antimicrobiano o conservantes y vehículos
Subconjuntival	Córnea y esclera	Procesos graves de la cámara anterior	Obtención de altas concentraciones en el lugar de acción	No alcanza concentraciones eficaces en vítreo. Molestias y lesiones en el lugar de inyección. Las concentraciones disminuyen drásticamente a las pocas horas
Intravítrea	Humor vítreo	Endoftalmitis	Introducción directa del antimicrobiano en el sitio de la infección a concentraciones elevadas y conocidas	Vía agresiva, riesgo traumatismo ocular
Sistémica	Órbita y región periorbitaria	Celulitis orbital y preseptal. Infecciones aparato lagrimal. Cuadros sistémicos por gonococo, clamidias, Pseudomonas y H. influenzae	Facilidad de administración	No se alcanzan concentraciones adecuadas en córnea, humor acuoso y vítreo

indeseados y disminuir la cantidad de fármaco a emplear. La técnica de administración se detalla en el Anexo 3. La utilización de colirios y pomadas oftálmicas viene limitada por el territorio infectado. Así son de utilidad en la patología palpebral, conjuntival y corneal pero de escasa utilidad en aquellas patologías que se localizan en las estructuras oculares internas como las endoftalmitis. Por ello se recurre en ocasiones a otras vías de administración.

Existe un verdadero paralelismo entre la farmacocinética de los medicamentos que se administran sistémicamente y la farmacocinética ocular. Así, el fármaco aplicado de forma tópica en el ojo sufre un proceso de absorción principalmente a través de la

córnea, un proceso de distribución a los tejidos oculares y un proceso de metabolismo y excreción<sup>(37, 38)</sup>.

Cuando instilamos un fármaco en el fondo del saco conjuntival se mezcla inmediatamente con las lágrimas. La cantidad máxima de líquido que puede contener el saco conjuntival es de 30 microlitros y en condiciones normales tiene alrededor de 7-9 microlitros de fluido lagrimal que se renueva con una velocidad de 0,1-0,5 microlitros/min. Ya que una gota de colirio contiene de 40-50 microlitros, quiere decir que en el momento de la instilación alrededor de 20 microlitros salen fuera del saco conjuntival. El resto drena por el conducto nasolagrimal hasta recuperar el volumen normal de 7 microlitros.

Una vez diluido con las lágrimas, el fármaco penetra en el ojo a través de la córnea, aunque la conjuntiva también es un lugar de absorción de determinados fármacos pero en menor proporción. Si se utiliza la vía sistémica, el medicamento ha de atravesar la llamada barrera hemato-ocular para penetrar dentro del globo ocular. La barrera hemato-retiniana está localizada en el epitelio pigmentario de la retina y se comporta de forma similar a la barrera hematoencefálica. Las células de este epitelio tienen una gran adherencia mediante la formación de zonas ocluyentes que impide el paso del fármaco. Por lo tanto, para conseguir concentraciones eficaces en el vítreo hay que inyectar directamente el antibiótico en el vítreo.

Como hemos dicho antes, la córnea es el principal lugar de absorción de los fármacos. Esta estructura ocular está formada por cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio. El conjunto de capas representa un área circular de 11 mm de diámetro. Tanto el endotelio como el epitelio poseen un alto contenido en lípidos permitiendo el paso de los fármacos lipófilos. El estroma, por el contrario, tiene un elevado contenido acuoso, siendo un obstáculo para la difusión de sustancias liposolubles. Por lo tanto, el fármaco ideal a efectos de absorción corneal es aquel con una cierta lipofilia pero con un mínimo de hidrosolubilidad.

El epitelio es la capa de la córnea que más contribuye a la resistencia al paso de fármacos. Este paso se puede realizar por dos mecanismos diferentes:

- Difusión transcelular: al ser el epitelio corneal una barrera lipofílica, los fármacos de carácter lipídico, como el cloramfenicol, la atraviesan con facilidad por un mecanismo transcelular que está relacionado con el coeficiente de partición A/O.
- Difusión paracelular: ciertos fármacos hidrosolubles, como la gentamicina, atraviesan el epitelio corneal por difusión en el espacio intercelular que existe entre las células epiteliales. Este mecanismo de absorción está relacionado con el tamaño de la molécula.

Un aumento en la concentración del antibiótico puede facilitar la absorción en virtud de la creación de un gradiente de concentración entre la película lagrimal y el epitelio corneal. Esto puede conseguirse con el empleo de soluciones fortificadas o reforzadas. Estas soluciones se preparan a partir de viales de uso parenteral y aunque son muy efectivas, también pueden producir

toxicidad. Para evitar estos problemas se aconseja la administración secuencial de las gotas en periodos de 5 a 10 minutos.

El pH influye no sólo en la absorción sino en la permanencia del fármaco en la córnea, debido a la influencia que ejerce en la lagrimación.

Otro factor de influencia es la unión a proteínas de las lágrimas. Estas contienen 0,6-1% de proteínas y esta cifra puede aumentar considerablemente en infecciones oculares. Otros factores como la pérdida de integridad del epitelio corneal y la inflamación ocular puede aumentar la penetración de los antibióticos. La presencia de colecciones hemorrágicas o material necrótico puede interferir la acción algunos antibióticos.

#### *4.3.2. Administración sistémica*

La vía sistémica se utiliza junto con la vía local para el tratamiento de infecciones oculares tales como la conjuntivitis gonocócica, endoftalmitis, queratitis, infecciones de los anejos oculares y del tejido blando de los párpados. La penetración de antibióticos en el globo ocular a partir de la vía sistémica viene condicionada principalmente por la barrera hemato-ocular que impide el paso del fármaco. Esta barrera de naturaleza lipídica puede alterarse en caso de inflamación aumentando el paso del antibiótico al lugar de acción.

#### *4.3.3. Administración subconjuntival*

La administración subconjuntival se realiza en los casos en los que es aconsejable mantener altas concentraciones del fármaco en la cámara anterior del ojo, como ocurre en el tratamiento de las úlceras corneales. La inyección subconjuntival se realiza inyectando previamente una pequeña cantidad de anestésico local debajo de la conjuntiva. La mayoría de los antibióticos inyectados por vía subconjuntival tienen una concentración terapéutica en el humor acuoso durante 3-6 horas, por lo que deben administrarse cada 12-24 horas.

#### *4.3.4. Administración intravítrea*

La administración intraocular o intravítrea se reserva para las endoftalmitis, infecciones de los tejidos oculares de más difícil acceso, donde se necesita una alta concentración del antibiótico y no puede conseguirse por otras vías de administración. Posteriormente, el fármaco se elimina por dos vías: la ante-

rior a través del canal de Schlem o la posterior o retinal mediante transporte activo. Un inconveniente de esta vía es la posible toxicidad retiniana debiendo prepararse correctamente la solución antibiótica e inyectando en el vítreo anterior. La preparación de inyecciones intravítreas se realiza habitualmente en el Servicio de Farmacia bajo condiciones de estricta asepsia. En el Anexo 2 se describen las preparaciones habitualmente utilizadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gálvez JF, Lou MJ, Andreu E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *Inf Ter SNS* 1998; 22:177-122.
- Westfall CT, Shore JW, Baker AS. Orbital infections. En: Gorbach, SL, Barlett JG, Blacklow NR (Eds). *Infectious diseases*, 2nd ed. Saunders Company, Filadelfia 1998; 1373-1377.
- Garg A. Antiglaucoma Therapy. En: Garg A. *Textbook of ocular therapeutics*. JP Medical Publishers. New Delhi, 2001:78-104.
- Diez Gómez MA. Tratamiento del glaucoma. *Inf Ter SNS* 1999; 13:1-6
- Lesar TS. Glaucoma. En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. "Pharmacotherapy". Appleton & Lange (ed.), 4ª ed. Stamford, Connecticut 1999: 1466-1478.
- Shiuey Y, Eisenberg MJ. Cardiovascular effects of commonly used ophthalmic medications. *Clin Cardiol* 1996; 19:5-8.
- Baum J, Barza M. The evolution of antibiotic therapy for bacterial conjunctivitis and keratitis: 1970-2000. *Cornea* 2000 19:659-72.
- Durand M, Adamis A, Baker AS. Infections of the eyelid, lacrimal system, conjuntiva and cornea. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996; 16:125-150.
- Baum J. Infections of the eye. *Clin Infect Dis* 1995; 21:479-488.
- Donahue SP, Khoury JM, Kowa-Iski, PP. Common ocular infections, A prescriber's guide. *Drugs* 1996; 52:526-540.
- Syed NA, Hyndiuk RA. Infectious conjunctivitis. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6:789-805.
- Bodor FF. Diagnosis and management of acute conjunctivitis. *Sem Pediatr Infect Dis* 1998; 9:27-30.
- Wald ER, Conjunctivitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (Suppl):17-20.
- Kaufman HE. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19:69-85.
- Lin CP, Boehnke M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. *Cornea* 2000; 19:204-6.
- Hyndiuk RA, Glasser DB. Herpes simplex keratitis. In: Tabbara KF, Hyndiuk RA (Eds). *Infection on the eye*. 2ª ed. Little, Brown & Co., Boston 1996; 361-385.
- Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. *Ann Pharmacother* 1998; 32:248-255.
- O'Brien TP, Green WR. Endophthalmitis. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds). *Principes and practice of infectious diseases*, 4ª ed. Churchill Livingstone, Nueva York 1995; 1120-1129.
- Medimecum. Guía de terapia farmacológica. Adis International (Ed). 6ª ed. España, 2001.
- Robert PY, Adenis JP. Comparative review of topical ophthalmic antibacterial preparations. *Drugs* 2001; 61:175-85.
- Garg A. Antiallergy therapy. En: Garg A. *Textbook of ocular therapeutics*. JP Medical Publishers. New Delhi, 2001; 105-115.
- Garg A. Mydriatics and Cycloplegics. En: Garg A. *Textbook of ocular therapeutics*. JP Medical Publishers. New Delhi, 2001; 139-146.
- Garg A. Local anesthetic agents. En: Garg A. *Textbook of ocular therapeutics*. JP Medical Publishers. New Delhi, 2001; 116-125.
- Garg A. Ophthalmic Dyes. En: Garg A. *Textbook of ocular therapeutics*. JP Medical Publishers. New Delhi, 2001; 147-152.
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea* 2000; 19:644-9.
- Van Setten GB. Dry eye syndrome, tear film, pharmacology of eye drops, and toxicity. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8:41-45.
- Garg A. Ocular lubricants and artificial tear solutions. En: Garg A. *Textbook of ocular therapeutics*. JP Medical Publishers. New Delhi, 2001; 153-159.
- Garg A. Anti-inflammatory therapy. En: Garg A. *Textbook of ocular therapeutics*. JP Medical Publishers. New Delhi, 2001; 38-56.
- CADIME. "Riesgos de los corticosteroides oculares tópicos". *Boletín Terapéutico Andaluz*, 1998; 14 (5):1-2.

30. Anónimo. Avoiding eye damage from topical corticosteroids. *Drug Ther Bull.* 1987, 21; 25:29-30.
31. Agencia Española del Medicamento. Vigabatrina y defectos del campo visual. Junio 2000.
32. Barlett JD, Jaanus SD, Ross RN. Efectos oculares de los fármacos sistémicos. En: *Terapéutica en Oftalmología*. McGraw-Hill Interamericana. 3ª ed. 1998; 381-423.
33. Abel SR. Eye disorders. En: Young LL, Koda-Kimble MA eds. *Applied Therapeutics: the clinical use of drugs*. Applied Therapeutics Inc, Vancouver, WA, 1995. Capítulo 49.
34. Lesar TS. Drug-induced ear and eye toxicity. En: Dipiro JT et al. eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Elsevier. New York. 1992. Capítulo 83; 1349-1362.
35. Moorthy RS, Valluri S. Ocular toxicity associated with systemic drug therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10:438-446.
36. Abel RS, Abel AD. Ocular diseases. En: *Avery's Drug Treatment*. Speight. TM, Holford NHG eds. Adis International. 1997. Capítulo 15; 581-605.
37. Lesar TS, Fiscella RG. Antimicrobial drug delivery to the eye. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19:642-654.
38. Schoenwald RD. Ocular drug delivery: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18:255-269.
39. Callegan MC, O'Callaghan RJ, Hill JM. Pharmacokinetic considerations in the treatment of bacterial keratitis. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27:129-149.
40. Anaizi NH, Swenson Ch F, Dentinger PJ. Stability of acetylcysteine in an extemporaneously compounded ophthalmic solution. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54:549-53.
41. Baum J. Antibiotic use in ophthalmology. In Duane T (ed.), *Clinical Ophthalmology*. Vol. 4. Philadelphia: Lippincott, 1983.
42. Sevilla JC, Valenzuela JC. Endoftalmitis postquirúrgicas y postraumáticas: elaboración de colirios fortificados e inyecciones intravítreas. Comunicación del XLIII Congreso de la S.E.F.H. 1998.
43. Roca M, Pontón JL, López MC, et al. Formulación magistral de colirios: estudio de estabilidad en cuatro casos. *Revista de la S.E.F.H.* 1991; 15:63-5.
44. Colin J, Mehrou-Loko A, Le Flohic AM. Keratitis amibiennes et kératites fongiques. *Encycl Med Chir*.
45. Cabañas MJ, Martínez I, Sanz S, et al. Colirio de aprotinina en el síndrome de sequedad ocular. *El Farmacéutico Hospitales* n° 35.
46. Piñeiro G, Seco C, Martínez MJ, et al. Colirio de bromhexina. Formulación y elaboración. *Farm Hosp* 1986; 10:89-92.
47. Ahmed I, Day P. Stability of cefazolin sodium in various artificial tear solutions and aqueous vehicles. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44:2287-90.
48. Charlton JF, Dalla KP, Kniska A. Storage of extemporaneously prepared ophthalmic antimicrobial solutions. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55:463-6.
49. Bowe BE, Snyder JW, Eiferman RA. An in vitro study of the potency and stability of fortified ophthalmic antibiotic preparations. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:686-9.
50. How TH, Loo WY, Lim LY, et al. Stability of cefazolin sodium eye drops. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23:41-7.
51. Barnes AR, Nash S. Stability of ceftazidime in a viscous eye drop formulation. *J Clin Pharm Ther.* 1999; 24:299-302.
52. Fiscella RG, Le H, lam TT, et al. Stability of cyclosporine 1% in artificial tears. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996; 12:1-4.
53. Mueller DW. Improved extemporaneous formulation of cyclosporine ophthalmic drops. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:3080-1.
54. Balea J, Seco C, Yáñez J, et al. Colirio de ciclosporina: formulación y experiencia clínica. *Farm Hosp* 1992; 16 (Esp Cong): 51-2.
55. Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, et al. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1987; 316:775-9.
56. Montero A, Acosta P, Morín LS, et al. Tratamiento de la queratitis por *Acanthamoeba*. Comunicación del XLIII Congreso de la S.E.F.H. 1998.
57. Acosta P, González S, Díez A, et al. Estabilidad de un colirio de clorhexidina al 0,02%. *Farm Hosp* 2000; 24(Esp Congr): 20-1.
58. Pérez MT, Luque R, Santolaya R, et al. Estabilidad y esterilidad de un colirio de fenilefrina al

- 2,5%. *Farm Hosp* 1999; 23:48-52.
59. Abdel-Rahman SM, Nahata MC. Stability of fumagillin in an extemporaneously prepared ophthalmic solution. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:547-50.
60. McBride HA, Martínez DR, Trang J, et al. Stability of gentamicin sulfate and tobramycin sulfate in extemporaneously prepared ophthalmic solutions at 8°C. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48:507-9.
61. Seguí MI, Sánchez J, Lobato M. Formulación y estudio de la estabilidad de una solución de Mitomycina-C para uso oftálmico en el tratamiento postoperatorio del pterigión. *Farm Clin* 1993; 10:526-33.
62. Martín I, Turbón P, Seco C, et al. Profilaxis en cirugía ocular. Elaboración de un colirio de povidona yodada. *Farm Hosp* 1989; 13:45-8.
63. Martínez Hernández A, Castillo Romero I, Luque Infantes R. Estabilidad de un colirio de povidona yodada al 5%. Comunicación del XLIII Congreso de la S.E.F.H. 1998.
64. Jordano P. Farmacología Ocular. Ponencia de la Sociedad española de Oftalmología. Pamplona 1985 (según fórmula de Warner. Lambert Co. USA, Wand et al. 1980).
65. Rodríguez JM, Martínez MJ, Arrizabalaga MJ, et al. Preparación y estabilidad de un colirio de Tio-Tepa (carta). *Farm Hosp* 1992; 16:214.
66. Fuhrman L CJr, Stroman RT. Stability of vancomycin in an extemporaneously compounded ophthalmic solution. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55:1386-8.
67. Rodilla F, Mari JF, Magraner J, et al. Intravitreal amphotericin B for treating endophthalmitis in AIDS patients. *Eur J Hosp Pharm* 1994; 4:58-62.
68. Alió JL, Fernández J, Ruiz JM<sup>a</sup>. Endoftalmitis. En: Alió, Ruiz, Carreras (ed.). *Inflamaciones oculares*. Barcelona, 1995; pág. 367-93.
69. Base de datos de fórmulas magistrales. Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. 2001.
70. Pérez FL, Ferrari JM, Negro EM, et al. Ganciclovir intravítreo: formulación y seguimiento clínico. *Farm Hosp* 1992; 16:318-24.
71. Ibáñez A, Rosado MA, Escrivá A, et al. Ganciclovir intravítreo en retinitis por citomegalovirus: método de preparación y resultados clínicos. *Farm Clin* 1991; 8:580-86.
72. Anónimo. Los medicamentos. Organización de consumidores y usuarios (OCU). Edocusa. 1997.

**ANEXO 1 - COLIRIOS**

La elaboración de colirios o inyecciones intravítreas y subconjuntivales se realizará en cabina de flujo laminar siguiendo técnica aséptica. El contenido del colirio o inyección se filtrará por un filtro esterilizante de 0,22 m antes de su envasado final, en viales estériles.

– Acetilcisteína 10%<sup>(40)</sup>

Composición:

Acetilcisteína 20%\* ..... 7,5 ml

Lágrimas artificiales\*\* c.s.p. .... 7,5 ml

Elaboración: extraer de un frasco de lágrimas artificiales 7,5 ml y desechar. De un vial de acetilcisteína 20% extraer 7,5 ml (1.500 mg) y mezclar con los 7,5 ml restantes de lágrimas artificiales. Volumen final: 15 ml con una concentración de 100 mg/ml. Envasar en el mismo frasco de lágrimas artificiales.

Estabilidad: 60 días a 4-8 °C.

\* La solución de acetilcisteína contiene edetato disódico al 0,05%.

\*\* Las lágrimas artificiales contienen alcohol polivinilo al 1,4%.

– Amikacina 3,3%<sup>(41)</sup>

Composición:

Amikacina ..... 500 mg

Lágrimas artificiales c.s.p. .... 15 ml \*\*

Elaboración: extraer de un frasco de lágrimas artificiales 2 ml y desechar, dejando 13 ml. De un vial de amikacina extraer 2 ml y añadirlos al frasco de lágrimas. Volumen final: 15 ml con una concentración de 33 mg/ml. Envasar en el mismo frasco de lágrimas artificiales.

Estabilidad: no determinada.

\* Pueden prepararse a concentraciones del 1, 2 y 3%. Para ello se extraen del frasco de lágrimas artificiales 0,6, 1,2 y 1,8 ml respectivamente y reemplazando por el mismo volumen de solución de amikacina de concentración 500 mg/2 ml.

\*\* Existe una fórmula de amikacina al 5% que utiliza como excipiente csp 10 ml ClNa 0,9% y con una estabilidad de 14 días a 4-8 °C<sup>(42)</sup>.

– Anfotericina B 0,5%<sup>(42)</sup>

Composición:

Anfotericina B ..... 50 mg

A.P.I. c.s.p. .... 10 ml

Elaboración: disolver el contenido de anfotericina B de un vial liofilizado (50 mg) en un volumen de agua para inyección hasta alcanzar 10 ml. Volumen final: 10 ml con una concentración de 5 mg/ml. Envasar en frasco estéril.

Estabilidad: 7 días a 4-8°C.

\* Existe una formulación al 0,2% en lágrimas artificiales con una estabilidad de 17 días a 4-8 °C<sup>(43)</sup>– Anfotericina B 0,5%<sup>(44)</sup>

Composición:

Anfotericina B ..... 50 mg

Glucosa 5% ..... 10 ml

Bicarbonato sódico 4,2% ..... 0,1 ml

Elaboración: tomar una ampolla de glucosa 10% (5 ml) y diluir con 5 ml de agua estéril. Añadir esta solución a un vial de anfotericina B y añadir también 0,1 ml de bicarbonato 4,2%. Envasar en vial estéril.

Estabilidad: no determinada.

– Aprotinina 40 UI/ml<sup>(45)</sup>

## Composición:

Aprotinina (10.000 UI/ml) . . . . .	1 ml
ClNa 0,9% . . . . .	250 ml

Elaboración: partimos de un vial de Aprotinina que contiene 500.000 UI en 50 ml (10.000 UI/ml). Tomar de él 1 ml (10.000 UI) y diluir con ClNa 0,9% hasta un volumen final de 250 ml. Obtenemos una concentración final de 40 UI/ml.

Estabilidad: solución extemporánea (uso inmediato)

– Bromhexina 0,1%<sup>(46)</sup>

## Composición:

Bromhexina HCl . . . . .	0,1 g
Nitrato potásico . . . . .	1,4 g
Tween 80 . . . . .	0,5 g
EDTA . . . . .	0,1 g
Timerosal . . . . .	0,01 g
Hidroxipropil-metil celulosa . . . . .	0,5 g
Agua desionizada c.s.p. . . . .	100 ml

Elaboración: primero se prepara el mucílago de hidroxipropil-metil celulosa al 1% disolviendo la cantidad necesaria en 1/3 del agua total, calentada previamente a 70 °C, añadiendo el agua restante enfriada a 4 °C y agitando hasta disolución; se centrifuga a 3.000 rpm 30 minutos; se filtra con ayuda de vacío y se esteriliza en autoclave a 121 °C, 20 minutos. A continuación se disuelven los demás componentes con ayuda de calor y agitación en la mitad del volumen total. Mezclar volúmenes iguales de ambas soluciones, ajustar pH a 5,5 con solución de hidróxido potásico al 1%, filtrar con ayuda de vacío, distribuir la solución en recipientes adecuados, cerrar y esterilizar en autoclave a 100 °C, 30 minutos.

Estabilidad: 3 meses en las condiciones anteriores..

– Cefazolina 0,33%<sup>(47)</sup>

## Composición:

Cefazolina sódica . . . . .	34 mg
ClNa 0,9% c.s.p. . . . .	10 ml

Elaboración: reconstituir un vial de 1000 mg de cefazolina sódica con 10 ml de ClNa 0,9% (100 mg/ml) Tomar 0,34 ml de esta solución y llevar hasta 10 ml de ClNa 0,9%. Volumen final: 10 ml con una concentración de 3,33 mg/ml.

Estabilidad: 7 días en nevera.

– Cefazolina 3,3% <sup>\*(43, 48)</sup>

## Composición:

Cefazolina sódica . . . . .	330 mg
Lágrimas artificiales c. s. p. . . . .	10 ml

Elaboración: Reconstituir un vial de 1000 mg de cefazolina sódica con 10 ml de ClNa 0,9% (100 mg/ml). Tomar 3,3 ml de esta solución y llevar hasta 10 ml de lágrimas artificiales. Volumen final: 10 ml con una concentración de 33 mg/ml.

Estabilidad: 17-28 días a 4-8 °C.

\* Existen al menos dos fórmulas de cefazolina al 5%. En la primera se toman 500 mg y se completa hasta 10 ml con lágrimas artificiales (estabilidad es de 4 semanas a 4-8 °C)<sup>(49)</sup>. En la segunda se reconstituye un vial de cefazolina de 500 mg con 10 ml de ClNa al 0,45% (estabilidad 42 días en nevera)<sup>(50)</sup>.

## – Cefotaxidima 5%\*(43)

## Composición:

Cefotaxidima . . . . .	500 mg
A.P.I. c.s.p. . . . .	1,5 ml
Lágrimas artificiales . . . . .	8,5 ml

Elaboración: reconstituir un vial de Cefotaxidima de 1000 mg con 3 ml de A.P.I. Sacar 6,5 ml del frasco de lágrimas artificiales y añadir 1,5 ml de la solución de cefotaxidima . Volumen final: 10 ml con una concentración de 50 mg/ml. Envasar en el mismo frasco de las lágrimas artificiales.

Estabilidad: 15-17 días a 4-8 °C.

\* Existe otra formulación con lagrimas artificiales con una estabilidad de 5 días a 4-8 °C<sup>(51)</sup>.

## – Ciclosporina 1%\*(52)

## Composición:

Ciclosporina . . . . .	50 mg
Lágrimas artificiales c.s.p. . . . .	5 ml

Elaboración: tomar 1 ml de solución inyectable de ciclosporina (50 mg/ml) y añadirlo a 4 ml de lágrimas artificiales.

Estabilidad: 1 mes congelado, 28 días en nevera y 7 días a temperatura ambiente.

\* Existen otras formulaciones al 2% en vehículos oleosos<sup>(53, 54)</sup>.

## – Cisteamina 0,55%\*(55)

## Composición:

Cisteamina HCl . . . . .	0,055 g
CINa 0,9% c.s.p. . . . .	10 ml

Elaboración: pesar el polvo de cisteamina y disolver en la solución salina fisiológica. Envasar en frasco estéril.

Estabilidad: 7 días a 4-8° C.

## – Clindamicina 5%\*(42)

## Composición:

Clindamicina . . . . .	500 mg
CINa 0,9% c.s.p. . . . .	10 ml

Elaboración: tomar 3,33 ml de un vial de clindamicina (150 mg/ml). Llevar hasta 10 ml se solución salina fisiológica. Volumen final: 10 ml con una concentración de 50 mg/ml.

Estabilidad: 7 días a T<sup>a</sup> ambiente

## – Clorhexidina digluconato 0,02%\*(56, 57)

## Composición:

Digluconato de clorhexidina 20% . . . . .	0,01 ml
CINa 0,9% c.s.p. . . . .	10 ml

Elaboración: mezclar 0,01 ml de la solución de clorhexidina y llevar hasta 10 ml con solución salina fisiológica.

Estabilidad: 3-7 días a 4-8 °C.

## – Clotrimazol 1%\*(50)

## Composición:

Clotrimazol polvo . . . . .	100 mg
Lágrimas artificiales c.s.p. . . . .	10 ml

Elaboración: disolver el polvo en las lágrimas artificiales y envasar en su mismo frasco.

Estabilidad: 7 días a 4-8 ° C.

– Eritromicina 2,5%<sup>(69)</sup>

Composición:

Eritromicina lactobionato . . . . . 250 mg

A.P.I. c.s.p. . . . . 10 ml

Elaboración: reconstituir un vial de eritromicina lactobionato de 1 gramo con 20 ml de agua para inyección (50 mg/ml). Tomamos 5 ml de esta solución y llevamos hasta 10 ml con el mismo disolvente. Volumen final: 10 ml con una concentración de 25 mg/ml.

Estabilidad: solución extemporánea (24 horas).

– Fenilefrina 2,5%<sup>(58)</sup>

Composición:

Fenilefrina colirio 10% . . . . . 2,5 ml

Timerosal sódico . . . . . 0,75 mg

ClNa 0,9% c.s.p. . . . . 10 ml

Elaboración: tomar 2,5 ml de un colirio de fenilefrina al 10%. Añadir el timerosal a 7,5 ml de ClNa 0,9% para que esté a una concentración del 0,01%. Mezclar la fenilefrina con el ClNa .

Estabilidad: 60 días a 4-8 °C envasado en vidrio y protegido de la luz.

– Fumagilina 70 mcg/ml<sup>(59)</sup>

Composición:

Fumagilina . . . . . 0,7 mg

ClNa 0,9% . . . . . 10 ml

Elaboración: pesar 0,7 mg de fumagilina bicilohehexilamonium (cristales). Colocar los cristales en un vial de cristal ámbar, añadir 5 ml de ClNa 0,9% y agitar. Añadir otros 5 ml de una solución irrigante oftálmica (con cloruro de benzalconio) al vial. Volumen final: 10 ml con una concentración de 70 mcg/ml.

Estabilidad: 14 días a 4-8 °C y protegido de la luz.

– Gentamicina 1,2%<sup>(60)</sup>

Composición:

Gentamicina sulfato . . . . . 80 mg

Colirio de gentamicina 0,6% . . . . . 10 ml

Elaboración: añadir 2 ml de gentamicina sulfato (40 mg/ml) a 10 ml de la solución comercial de colirio de gentamicina al 0,6%. La concentración finales de 12 mg/ml.

Estabilidad: 3 meses en nevera y en el mismo envase de plástico del colirio comercial.

– Mitomicina-C 0,02%<sup>(61)</sup>

Composición:

Mitomicyna-C . . . . . 2 mg

ClNa 0,9% . . . . . 10 ml

Elaboración: reconstituir los viales de Mitomicina-C de 2 mg con 10 ml de ClNa 0,9%. Volumen final: 10 ml con una concentración de 0,2 mg/ml.

Estabilidad: 7 días a Tª ambiente y 14 días a 4-8 °C.

– Penicilina G 333.000 UI/ml<sup>(41)</sup>

Composición:

Penicilina G . . . . . 5 millones de UI

Lágrimas artificiales . . . . . 15 ml

Elaboración: reconstituir un vial de penicilina G de 5 millones de UI con 5 ml de lágrimas artificiales. Agitar y añadir esta solución al resto de lágrimas para llegar al volumen final de 15 ml.

Estabilidad: extemporánea (24 horas)

– Povidona yodada 5%\*(62)

Composición:

Povidona yodada 10% . . . . . 5 ml

ClNa 0,9% c.s.p. . . . . 10 ml

Elaboración: tomar 5 ml de povidona yodada al 10% y añadir 5 ml de ClNa 0,9%. Volumen final: 5 ml con una concentración de 50 mg/ml.

Estabilidad: 6 meses protegido de la luz.

\*Existe una fórmula que parte de 500 mg de polvo de povidona yodada que se diluye en c.s.p. 10 ml de tampón fosfato citrato<sup>(63)</sup>.

– Ticarcilina 0,63 %<sup>(41)</sup>

Composición:

Ticarcilina . . . . . 100 mg

Lágrimas artificiales c.s.cp. . . . . 15 ml

Elaboración: reconstituir un vial de 1.000 mg de ticarcilina con 10 ml de agua estéril. Añadir 1 ml de esta solución a un frasco de 15 ml de lágrimas artificiales. Volumen final: 16 ml con una concentración de 6,3 mg/ml.

Estabilidad: formulación extemporánea (24 horas).

– Timoxamina 0,5%<sup>(64)</sup>

Composición:

Timoxamina HCl . . . . . 150 mg

Acetato sódico . . . . . 7 mg

Ácido bórico . . . . . 483 mg

Nitrato fenilmercurio . . . . . 0,6 mg

Agua bidestilada c.s.p. . . . . 30 ml

Elaboración: disolver la timoxamina, el acetato sódico y el ácido bórico en 22 ml de agua bidestilada. Preparar una solución de nitrato fenilmercurio (0,1 mg/ml) agitando bien hasta completa disolución. Añadir 6 ml de ésta solución a la solución anterior. Llevar a pH 5,5-6 con Na OH 0,1 N y añadir agua bidestilada hasta un volumen final de 30 ml. Estabilidad: 2 años a 4-8 °C y protegido de la luz.

– Tiotepa 0,05%<sup>(65)</sup>

Composición:

Thiotepa Lederle . . . . . 5 mg

A.P.I. c.s.p. . . . . 10 ml

Elaboración: diluir el contenido del vial liofilizado (15 mg) con 15 ml A.P.I. [(c) = 1 mg/ml]. Tomar 5 ml de esta solución y llevar hasta 10 ml con A.P.I. Volumen final = 10 ml con una concentración de 0,5 mg/ml.

Estabilidad: 30 días a 4,8 °C. (el excipiente puede ser también ringer lactato o ClNa 0,9% sin variación del periodo de estabilidad).

– Tobramicina 2%<sup>(43)</sup>

Composición:

Tobramicina sulfato . . . . . 100 mg

Lágrimas artificiales c.s.p. . . . . 5 ml

Elaboración: tomar 2 ml de tobramicina sulfato (50 mg/ml). De un frasco de lágrimas artificiales (15 ml) extraer 12 ml y añadir los 2 ml de solución de tobramicina. Volumen final: 5 ml (20 mg/ml)

Estabilidad: 17 días en nevera.

\*Existen otras formulaciones al 1,5% cuya estabilidad es de 4 semanas a T<sup>a</sup> ambiente o 4-8 °C<sup>(48, 49)</sup>.

– Tobramicina 1,4%<sup>(60)</sup>

Composición:

Tobramicina sulfato . . . . . 75 mg

Colirio de tobramicina c.s.p. . . . . 5 ml

Elaboración: añadir 1,5 ml de tobramicina sulfato (75 mg) a un frasco de colirio comercial de tobramicina 0,3%. Volumen final: 6,5 ml con una concentración final de 13,8 mg/ml. Envasar en el mismo frasco del colirio.

Estabilidad: 3 meses a 4-8 °C.

– Vancomicina 3,1%\*<sup>(66)</sup>

Composición:

Vancomicina HCl . . . . . 460 mg

Lágrimas artificiales c.s.p. . . . . 15 ml

Elaboración: reconstituir un vial de Vancomicina de 500 mg con 5 ml de agua estéril para inyección (100 mg/ml). De un frasco de lágrimas artificiales (15 ml) se retiran 4,6 ml y se reemplazan con 4,6 ml de la solución de vancomicina. Volumen final: 15 ml con una concentración de 31 mg/ml.

Estabilidad: 7 días a T° ambiente o 10 días a 4-8 °C.

\* Existen otras formulaciones al 5% en lágrimas artificiales<sup>(48)</sup> que recomiendan su uso inmediato o en ClNa 0,9% con una estabilidad de 14 días a 4-8 °C<sup>(42)</sup>.

**ANEXO 2 - INYECCIONES INTRAVÍTREAS**– Amikacina 4 mg/ml<sup>(42)</sup>

Composición:

Amikacina sulfato . . . . .	4 mg
ClNa 0,9% . . . . .	1 ml

Elaboración: tomar un vial de amikacina sulfato de 500 mg/2 ml y llevarlo hasta 10 ml de ClNa 0,9% (50 mg/ml). Tomamos 1 ml de esta solución y se lleva hasta 12,5 ml de ClNa 0,9%. Volumen final: 12,5 ml con una concentración de 4 mg/ml. Tomamos con jeringa de insulina 0,1 ml.

Estabilidad: preparación extemporánea (24 horas).

– Anfotericina B 50 mcg/ml<sup>(67)</sup>

Composición:

Anfotericina B . . . . .	500 mcg
API . . . . .	10 ml

Elaboración: reconstituir un vial de anfotericina B de 50 mg con 10 ml de API (5 mg/ml). Tomar de esta solución 0,1 ml y llevarla hasta 10 ml con API en un vial vacío y estéril. Volumen final: 10 ml con una concentración de 0,05 mg/ml. Cargar 0,1 ml de esta solución para inyectar en vítreo.

Estabilidad: 5 horas.

– Cefazolina 22,5 mg/ml<sup>(68)</sup>

Composición:

Cefazolina sódica . . . . .	2,25 mg
ClNa 0,9% . . . . .	0,1 ml

Elaboración: se reconstituye el polvo de un vial de 500 mg de Cefazolina sódica con 2 ml de ClNa para alcanzar una concentración de 250 mg/ml. Tomar 0,9 ml de esta solución y añadir 9,1 ml de ClNa al 0,9%. Volumen final: 10 ml con una concentración de 22,5 mg/ml. Cargar 0,1 ml de esta solución en jeringa para inyectar en vítreo.

Estabilidad: preparación extemporánea (24 horas).

– Ceftazidima 22,5 mg/ml<sup>(42)</sup>

Composición:

Ceftazidima . . . . .	2,25 mg
ClNa 0,9% . . . . .	0,1 ml

Elaboración: reconstituir un vial de 1000 mg de ceftazidima con 10 ml de su propio disolvente (100 mg/ml). Del vial reconstituido se toman 2,25 ml y se lleva a 10 ml de ClNa 0,9%. Volumen final 10 ml con una concentración de 22,5 mg/ml. Tomamos con jeringa de insulina 0,1 ml de esta solución para inyectar en vítreo.

Estabilidad: preparación extemporánea (24 horas).

– Clindamicina 10 mg/ml<sup>(68)</sup>

Composición:

Clindamicina . . . . .	1 mg
ClNa 0,9% . . . . .	0,1 ml

Elaboración: extraer 0,2 ml (30 mg) de una ampolla de clindamicina y añadirlo a 2,8 ml de ClNa 0,9%. Volumen final: 3 ml con una concentración de 10 mg/ml. Tomamos con jeringa de insulina 0,1 ml de esta solución para inyectar en vítreo.

Estabilidad: preparación extemporánea (24 horas).

– Dexametasona 4 mg/ml<sup>(69)</sup>

Composición:

Dexametasona . . . . .	0,4 mg
ClNa 0,9% . . . . .	0,1 ml

Elaboración: tomar directamente 0,1 ml de un vial de dexametasona

Estabilidad: preparación extemporánea.

– GANCICLOVIR 2 mg/ml <sup>\*(70)</sup>

Composición:

Ganciclovir . . . . .	200 mcg
ClNa 0,9% . . . . .	0,1 ml

Elaboración: reconstituir un vial de ganciclovir de 500 mg con 5 ml de ClNa 0,9% (100 mg/ml). Tomar de esta solución 0,2 ml (20 mg) y añadir 9,8 ml de ClNa 0,9% (2 mg/ml). Volumen final: 10 ml con una concentración de 2 mg/ml. Cargar en jeringa 0,1 ml de esta solución para administrar en vítreo.

Estabilidad: 24 horas a T<sup>a</sup> ambiente protegido de la luz.

\* Existe otra formulación en BSS con una estabilidad de 12 horas a T<sup>a</sup> ambiente<sup>(71)</sup>.

– Gentamicina 1 mg/ml<sup>(68)</sup>

Composición:

Gentamicina sulfato . . . . .	4 mg
ClNa 0,9% . . . . .	0,1 ml

Elaboración: tomar 0,1 ml (4 mg) de un vial de gentamicina fosfato (40 mg/ml). Diluir con 3,9 ml de ClNa 0,9% en un vial de 10 ml estéril para llegar a una concentración de 1 mg/ml. Cargar 0,1 ml en jeringa para administrar en vítreo.

Estabilidad: preparación extemporánea.

Vancomicina 10 mg/ml<sup>(68)</sup>

Composición:

Vancomicina . . . . .	10 mg
ClNa 0,9% . . . . .	0,1 ml

Elaboración: reconstituir un vial de 500 mg de Vancomicina con 10 ml de ClNa 0,9% para llegar a una concentración de 50 mg/ml. Del vial reconstituido se toma 2 ml y se añaden 8 ml de ClNa 0,9%. Volumen final: 10 ml con una concentración de 10 mg/ml. Tomamos 0,1 ml de esta solución para administrar en vítreo.

Estabilidad: preparación extemporánea.

---

**ANEXO 3 – ADMINISTRACIÓN DE LOS COLIRIOS<sup>(72)</sup>**

---

1. Lavado previo de manos.
2. Inclinar la cabeza hacia atrás y levantar la mirada.
3. Separar el párpado inferior para instilar las gota en el saco conjuntival manteniéndolo así durante unos segundos.
4. No debe contactar el gotero con ninguna superficie ocular.
4. Si se requiere terapia múltiple separar al menos 5 minutos cada administración.
5. Comprimir el saco conjuntival durante 2-3 min para minimizar la absorción sistémica.
6. Como norma general, desechar el envase después de 1 mes desde la apertura.