



Coordinadores:

Dr. Fernando González del Valle | SEO |

Dr. Jacobo Yañez Martínez | SEO |

Dr. José María Alonso Herreros | SEFH |



© 2021. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA  
SEO. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

ISBN: 978-84-09-30498-1

Depósito legal: M-19796-2021

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.



Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha  
28001 - Madrid, España  
Telf: 915 71 44 87

sefh@sefh.es  
www.sefh.es

# ÍNDICE

- Pág. 11  **CAPÍTULO 1**  
**RESPONSABILIDAD EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS. IMPORTANCIA DE LOS PROTOCOLOS Y DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**
- Pág. 19  **CAPÍTULO 2**  
**ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO**
- Pág. 29  **CAPÍTULO 3**  
**PRP Y OTROS TEJIDOS BIOLÓGICOS EN SUPERFICIE OCULAR**
- Pág. 37  **CAPÍTULO 4**  
**PATOLOGÍA RETINIANA Y EL USO DE ANTIANGIOGÉNICOS EN LA ACTUALIDAD**
- Pág. 45  **CAPÍTULO 5**  
**CORTICOIDES Y NUEVAS FORMULACIONES**
- Pág. 53  **CAPÍTULO 6**  
**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MIOPÍA PEDIÁTRICA**
- Pág. 61  **CAPÍTULO 7**  
**ANTIBIÓTICOS Y CIRUGIA OCULAR**
- Pág. 69  **CAPÍTULO 8**  
**IATROGENIA OFTÁLMICA**
- Pág. 75  **CAPÍTULO 9**  
**TOXINA BOTULÍNICA EN OFTALMOLOGÍA**
- Pág. 81  **CAPÍTULO 10**  
**FORMACIÓN DEL PERSONAL EN LA MANIPULACIÓN DE FÁRMACOS EN OFTALMOLOGÍA**





## PRÓLOGO PRESIDENTES

La colaboración entre profesionales de diferentes especialidades y el trabajo multidisciplinar ha demostrado ser la vía más adecuada de progresión y mejora de las profesiones sanitarias y la colaboración institucional entre Sociedades Científicas facilita y apoya a esta línea de trabajo.

En este sentido, la colaboración desde hace años entre oftalmología y farmacia hospitalaria, facilitada por la colaboración institucional entre SEO y SEFH, es un claro ejemplo a seguir y está teniendo muchos logros y éxitos comunes que están haciendo mejorar a ambas profesiones. Por este motivo se encuentra entre las líneas estratégicas de ambas Sociedades. Esta colaboración se ha manifestado en actividades comunes formativas en los congresos de ambas sociedades, así como en guías de práctica clínica de amplia utilización y muy prácticas para ambos colectivos.

10 temas candentes en oftalmología y farmacia hospitalaria es una obra de obligada lectura que nos selecciona los temas más actuales que afectan a ambas profesiones y son abordados desde ambas perspectivas, consiguiendo una imagen más completa y multidisciplinar. Adicionalmente, el formato en el que se destaca el estado actual del tema, hacia donde vamos y los mensajes clave, facilita mucho su lectura, comprensión y aplicación a nuestros centros de trabajo.

Queremos agradecer a ambas sociedades y sus Juntas Directivas el trabajo realizado, la confianza en el tema y el apoyo constante. Especialmente destacar la labor de nuestro grupo de trabajo de farmacotecnia que nos ayuda a mejorar con innovación, alta calidad tecnológica y metodológica y siempre de forma eficiente. Os pedimos también que podamos actualizarlo periódicamente para conseguir que sea un documento vivo, dinámico y transformador de nuestra profesión.

*Recomendamos la lectura de este documento y su difusión entre vuestros equipos.*

---

**Antonio Piñero**  
**José Luís Encinas**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

**Olga Delgado**  
**Miguel Ángel Calleja**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

---





# PRÓLOGO

## COORDINADORES

La colaboración entre las Sociedades Españolas de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y de Oftalmología (SEO) es un gran éxito de las dos sociedades y un ejemplo a seguir para todos.

Cada día los farmacéuticos y los oftalmólogos hablamos, negociamos, consensuamos muchos aspectos relacionados con nuevos medicamentos, con fórmulas galénicas, con nuevas indicaciones de fármacos veteranos. La iniciativa de poner en común muchos aspectos, que los oculistas y los farmacéuticos discutimos diariamente en los hospitales, es un acierto que redundará en una mejor relación entre la oftalmología y la farmacia hospitalaria de toda España, lo que siempre será una garantía para que nuestros pacientes estén mejor atendidos, con más seguridad y con mayores garantías de éxito terapéutico.

El primer número de “10 Temas Candentes en Oftalmología y Farmacia Hospitalaria” responde a la necesidad de dar respuesta a las inquietudes de los miembros de los servicios hospitalarios de oftalmología y farmacia que han realizado un arduo trabajo de búsqueda bibliográfica y de puesta en común de estudios para poder tabular y ordenar las nuevas iniciativas de los nuevos tratamientos médicos y quirúrgicos. 10 Temas Candentes persigue aunar criterios entre los dos grupos de especialistas hospitalarios y servir de guía para los tratamientos que, en la rápida evolución de los acontecimientos que vivimos de forma cotidiana en nuestros hospitales, puedan tener un mayor impacto actualmente para nuestros pacientes oftalmológicos. 10 Temas Candentes persigue estar en las páginas web de las dos sociedades, SEO y SEFH y ser un referente de consulta en los despachos de farmacia hospitalaria y en las consultas de oftalmología. De forma secundaria consigue que las relaciones entre los socios de la SEO y de la SEFH mejoren por el propio conocimiento que el dúo de autores (un especialista de la SEO con un especialista de la SEFH) por capítulo con diferentes expectativas, formación y ámbito de trabajo, acaban teniendo entre sí. La experiencia de esta forma de trabajo es muy enriquecedora y una garantía para continuar con futuras ediciones de esta monografía mixta.

Es justo reconocer a las presidencias de las dos sociedades científicas su apuesta personal por esta iniciativa valiente y generosa. Los profesores José Luis Encinas Martín y Antonio Piñero Bustamante, anterior y actual presidente de la SEO, así como al anterior presidente de la SEFH, el Dr Miguel Angel Calleja, y su presidenta actual, la Dra Olga Delgado Sánchez, han realizado una magnífica labor de acercamiento de equipos y de apuesta personal por el éxito de este cruce de caminos de las dos sociedades científicas, que ha fructificado en los simposios conjuntos que han realizado ambas sociedades y en



la primera entrega de estos “10 Temas Candentes de Oftalmología y Farmacia Hospitalaria” que ahora, compañero y lector, tienes en tus manos.

Hay que agradecer la gran labor que nuestro compañero oftalmólogo Jacobo Yáñez Martínez ha realizado para materializar las ideas que surgieron de las dos sociedades. Seguro que continuará en breve con nuevas iniciativas con la pasión y energía que siempre le han caracterizado en su labor de coordinación por parte de la SEO.

Es importante también reconocer el trabajo siempre callado, pero imprescindible de Carlota García-Sicilia Garzón y de María José Dalama de las secretarías de la SEO y de la SEFH, por recordar tiempos, por coordinar a todos los autores y por su educación y profesionalidad en todos sus escritos a lo largo de todos estos meses de escritura y edición de 10 Temas Candentes.

Todos los autores hemos descubierto a nuestros homólogos de la otra sociedad como personas cercanas, interesadas profundamente en su trabajo, en su quehacer diario y en ofrecer las mejores expectativas terapéuticas a los pacientes, que siempre es como decir a todos nosotros.

En nuestros hospitales siempre hemos colaborado codo con codo con nuestra farmacia hospitalaria y con nuestro servicio de oftalmología.

Me consta que esto es habitual y que las relaciones entre los especialistas médicos y farmacéuticos son estrechas en todos los hospitales de los que tenemos referencia, por compañeros farmacéuticos, oculistas o por uno de nuestros hermanos, farmacéutico de hospital también. Era hora y era una hora muy necesaria el poner en marcha un nuevo vínculo entre los representantes científicos de nuestras sociedades. *“10 Temas Candentes en Oftalmología y Farmacia Hospitalaria” supone el punto de encuentro necesario para que la SEO y la SEFH sigan caminando juntas y persigan juntas el horizonte de éxitos que les esperan en esta colaboración fructífera, apasionante y prometedora.*

---

**Fernando González del Valle**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

**José María Alonso Herreros**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

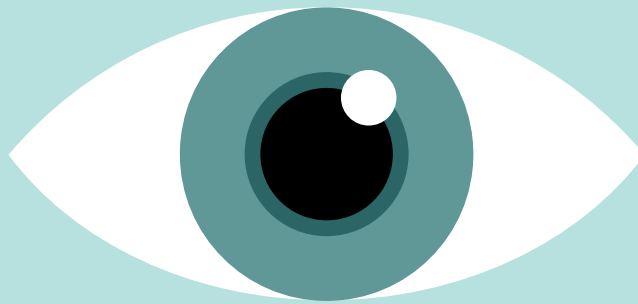
---







01



RESPONSABILIDAD EN INDICACIONES  
NO AUTORIZADAS.

IMPORTANCIA DE LOS PROTOCOLOS Y  
DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Dr. Pedro Arriola Villalobos**  
Hospital Clínico San Carlos

**Dr. José María Alonso Herreros**  
Hospital Los Arcos-Mar Menor





## INTRODUCCIÓN

En la actualidad son las autoridades sanitarias las que determinan, a instancia de los laboratorios fabricantes, las indicaciones terapéuticas de los distintos medicamentos comercializados. Sin embargo, el conocimiento científico y las necesidades terapéuticas van, con frecuencia, mucho más allá de estas indicaciones, por lo que los profesionales sanitarios se ven obligados a emplear medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas<sup>1</sup>. Esta situación es especialmente frecuente en Oftalmología<sup>2</sup>, y se combina – además – con unos requerimientos galénicos y fisicoquímicos muy estrictos que debe cumplir la medicación utilizada por vía ocular. Por otro lado, la preparación y manipulación de estos medicamentos superan en ocasiones al concepto clásico de fórmula magistral, pues esta ha de contener “... *sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España*”<sup>3</sup>. En consecuencia, la responsabilidad tanto de oftalmólogos como farmacéuticos implicados en la preparación y administración de esta medicación puede verse comprometida si no se cumplen tanto los requisitos legales establecidos – si no se sigue las pautas legales vigentes puede implicar un medio de prueba por presunciones según Ley de Enjuiciamiento Civil - como la *lex artis*<sup>4,5,6</sup>. Esta situación se complica aún más si, en el caso de ejercer en la sanidad pública, nos encontramos especialidades con indicaciones reconocidas, pero no financiadas, o atendemos a las distintas políticas y desarrollos normativos implementados por las distintas CCAA para la optimización del gasto farmacéutico.

## ¿DÓNDE ESTAMOS?

El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas se encuentra regulado en el RD 1015/2009 que establece las siguientes condiciones<sup>7</sup>:

- Tendrá carácter excepcional
- Se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas.
- Respeto a las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y al protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.
- Justificación en la historia clínica de la necesidad del uso del medicamento
- Informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales obteniendo su consentimiento.

Tanto en oftalmología como en otras especialidades médicas, la interpretación y el cumplimiento de estos requisitos no suele ser fácil en la práctica asistencial.

En primer lugar, el carácter excepcional siempre es una cuestión interpretable, y no queda claro si ese carácter se refiere al paciente individual o a la situación clínica. La referencia posterior al “protocolo asistencial del centro” nos permite pensar en que esa excepcionalidad debe referirse a situaciones clínicas concretas que, aunque poco frecuentes, son previsibles y por tanto protocolizables. Por tanto, la preparación y actualización de estos protocolos, así como conseguir que estén aprobados por el centro sanitario, sería la primera medida para recurrir - de forma segura - al uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.



En segundo lugar, la ausencia de “alternativas terapéuticas” tampoco es un concepto unívoco, fácil de aplicar en la práctica. Por un lado, nos podemos encontrar medicamentos con indicaciones autorizadas pero no financiadas por la sanidad pública, como es el caso de varias marcas de cefuroxima para administración intracameral. En la mayoría de las CCAA, no es posible adquirir estos medicamentos en los hospitales públicos por lo que no queda otra posibilidad que recurrir a otros con la misma composición, pero sin indicación autorizada. Por otro lado, ocurre con excesiva frecuencia el desabastecimiento o los problemas de disponibilidad de algún medicamento comercializado y que podrían suponer la primera “alternativa terapéutica”. Sería el caso de los colirios antifúngicos comercializados en otros países, e incluso de las presentaciones en unidosis de colirios de uso habitual, y que por motivos de higiene – especialmente en la época del COVID - deberían ser la opción prioritaria<sup>8</sup>.

Por tanto, en ambos casos, nos encontramos realmente, no ante una “ausencia de alternativa terapéutica”, sino ante una “ausencia de alternativa terapéutica disponible”. Esta realidad debería ser un aspecto a tener en cuenta en los procesos farmacoterapéuticos y asistenciales a protocolizar.

En cuanto a los aspectos relacionados con la elaboración y manipulación de estos medicamentos con encontramos con el citado RD de normas de correcta elaboración<sup>3</sup>, que claramente es insuficiente para preparados oftálmicos. Las propias indicaciones requeridas, los requisitos de esterilidad de los mismos, y las estrictas características fisicoquímicas que han de tener los medicamentos usados en oftalmología, no quedan convenientemente reflejadas en dicho documento. Sería en la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPM)<sup>9</sup>, en donde se deberían buscar las referencias a la correcta manipulación de estos medicamentos, el tipo de bibliografía para su utilización, las condiciones de manipulación, y las recomendaciones para establecer su periodo de validez según el riesgo de la preparación para el paciente. Sin embargo, la adaptación a la GBPP es muy variable, en parte porque la ordenación farmacéutica es una competencia transferida a las CCAA, y éstas han desarrollado tanto el RD175/2001 como la GBPP de formas muy dispares<sup>10</sup>.

Otro aspecto problemático que se genera con la falta de desarrollo de la GBPP es la cuestión de la fabricación a terceros, un recurso frecuente en centros pequeños con relativos pocos medios. Esta práctica, consistente en encargar a un tercero la fabricación de las fórmulas que deberían prepararse en el propio centro, está presente en ambos textos legales, de tal forma que se necesita una acreditación específica - con su correspondiente proceso de inspección - para poder desarrollarla. La regulación del proceso de acreditación se encuentra transferida a las CCAA y no es homogénea en su desarrollo. Además, al ser la GBPP un texto más desarrollado que el RD175/2001 nos podemos encontrar ante la situación de centros acreditados para la fabricación a terceros según dicho RD, pero que no alcancen a cumplir los requisitos de la GBPP<sup>11</sup>. Sin duda, los servicios de farmacia hospitalaria y los de oftalmología, deberían cumplir esta doble exigencia para evitar posibles problemas de responsabilidad en sus actuaciones.

En el terreno asistencial, es fundamental que el oftalmólogo redacte de forma correcta la historia clínica, explicando en detalle la situación clínica del paciente que hace necesario el uso del medicamento. Debe indicarse claramente, sin abreviaturas ni términos equívocos, el juicio clínico y el tratamiento indicado, expresando las alternativas terapéuticas posibles y el motivo por el que se realiza la prescripción de un medicamento “fuera de indicación”. Si no existen en el centro asistencial protocolos detallados sobre el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas (algo que, como se ha comen-



tado, debe ser un objetivo a conseguir), se debe especificar en la historia clínica alguna referencia (o, incluso mejor, varias) sobre el uso de ese medicamento en esa indicación clínica.

Otro aspecto clave es que el oftalmólogo debe encargarse de la correcta obtención del consentimiento informado del paciente, conforme a lo previsto en la legislación básica<sup>12</sup> y las correspondientes normas autonómicas en esta materia. El facultativo está obligado a informar de forma clara al paciente, adaptando el lenguaje utilizado a su nivel de conocimiento en materia de salud, debiendo además obtener una respuesta clara del paciente respecto al nivel de comprensión de la información facilitada. Una vez comunicados de manera verbal todos los aspectos y pormenores de tratamiento necesarios para la obtención del consentimiento, se procederá a cumplimentación, por duplicado, el documento por escrito que acredite la obtención de dicho consentimiento informado para el uso de medicamentos “fuera de indicación” o en “uso compasivo” (considerado actualmente como la aplicación en condiciones excepcionales, de medicamentos en fase de investigación clínica en pacientes que no formen parte de un ensayo clínico<sup>7</sup>). Tal documento debe haber sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Centro. En él haremos constar los datos personales del paciente, el medicamento que se va a emplear, la condición clínica que hace necesaria la indicación, las posibles alternativas terapéuticas y los posibles riesgos asociados al uso del medicamento. Además, el oftalmólogo que realiza la indicación debe firmar y fechar el documento. Por último, el paciente firmará y fechará el documento y guardará una copia.

En ausencia de un protocolo de uso de medicaciones fuera de indicación, la mayoría de centros requiere que el médico que realiza la indicación rellene un documento ad hoc, en el que incluye sus datos, los del paciente, el fármaco que se indica y la situación clínica que justifica el uso del fármaco. Ese documento, al que se debe adjuntar un breve informe clínico y la copia del consentimiento informado, es remitido al Jefe de Servicio de Oftalmología para su aprobación y firma, al Servicio de Farmacia Hospitalaria y a Dirección Médica o Gerencia, que deben aprobar el uso antes de la dispensación. Este trámite, arduo y “lento”, puede retrasar el uso del medicamento, lo que tiene evidente repercusión clínica en algunos casos. Por todo ello, es fundamental la existencia de protocolos clínicos establecidos, realizados de forma conjunta por los Servicios de Farmacia y Oftalmología y aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Centro. Esto es más sencillo si existe una adecuada interlocución entre ambos Servicios, que deben establecer una vía de comunicación directa y fluida para facilitar el trabajo y conseguir, entre todos, que los pacientes reciban, lo antes posible, el mejor tratamiento. Lo ideal sería crear una comisión conjunta entre ambos Servicios, con al menos dos integrantes de cada uno de ellos, que establezcan reuniones ordinarias con una periodicidad mínima, estableciéndose indicadores que permitan valorar la eficacia de la relación multidisciplinar, identificar errores o fallas del sistema y trasladar propuestas de mejora.

Por último, hemos de ser conscientes de que, aunque la práctica asistencial – en el sentido más amplio posible - se desarrolle perfectamente, existe la posibilidad que el paciente no se recupere de su afección e incluso sufra un grave acontecimiento adverso, lo que jurídicamente se llama “daño desproporcionado”. En esta situación, la jurisprudencia existente, al menos en la medicina curativa, avala que la obligación de los facultativos es de medios, y no la de garantizar resultados. Y sin duda, esta “obligación de medios” incluye una adhesión estrecha a los protocolos asistenciales aprobados por el centro sanitario, y el cumplimiento de todas las normas de cuidado y manipulación.<sup>4,5,13</sup>



## ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

Aunque en alguna ocasión se ha propuesto que las autoridades sanitarias reconociesen nuevas indicaciones a los medicamentos a instancias de las Sociedades Científicas o de la evidencia acumulada al respecto, no parece probable - dado el derecho de los laboratorios fabricantes sobre sus productos - que cambie. En consecuencia, deberemos adaptar nuestra práctica a las exigencias del uso fuera de las condiciones legalmente establecidas y a los requisitos de manipulación de la GBPP.

En ambos casos es imprescindible el análisis de la evidencia disponible, tanto en los aspectos clínicos (diagnóstico, tratamiento y cuidados) como en los aspectos galénicos (estabilidad, compatibilidad de medicamentos, procesos de preparación...), y su actualización periódica. No parece lógico que tal carga de trabajo sea realizada por todos y cada uno de los profesionales implicados, ni tan siquiera por parte de los servicios implicados. Es necesaria la colaboración de las sociedades científicas implicadas en los procesos para la elaboración y actualización de protocolos asistenciales que puedan ser aplicados- respetando las individualidades propias de los pacientes -en los distintos centros sanitarios. Especialmente si tenemos en cuenta que en las resoluciones judiciales por responsabilidad médica se ha llegado a discutir el contenido de dichos protocolos, si están plenamente actualizados, el impacto de las publicaciones en que se basan, el número de autores que la avalan, o su repercusión entre los profesionales.<sup>14</sup>

Dentro de la SEO hay numerosos documentos de consenso y protocolización. El documento de consenso entre la SEO y la SEFH sobre preparaciones oftálmicas de 2018<sup>15</sup>, y las ya citadas recomendaciones para la atención oftalmológica durante la pandemia de COVID-19<sup>8</sup> son las primeras publicaciones que reflejan la colaboración estrecha entre ambas sociedades científicas.

El futuro ha de pasar por continuar esta colaboración con el análisis de la evidencia disponible en otras áreas de común interés, desarrollando nuevos documentos de consenso, y actualizando los ya existentes. Asimismo, es esencial que esta colaboración entre Sociedades Científicas se traslade al nivel asistencial, impulsando una estrecha colaboración entre el Servicio de Farmacia Hospitalaria y el Servicio de Oftalmología de cada centro, con el objetivo común de mejorar la calidad asistencial proporcionada a nuestros pacientes.

## MENSAJES CLAVES

- Es fundamental una fluida comunicación y una estrecha colaboración entre el Servicio de Farmacia Hospitalaria y el Servicio de Oftalmología de cada centro asistencial.
- Es necesario el desarrollo de protocolos, aprobados y de amplia difusión en el centro, sobre el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas.
- Tales protocolos, si es posible, deben nacer de un consenso entre ambas especialidades. Es preferible que se desarrollen en el ámbito de las Sociedades Científicas.

AGRADECIMIENTOS: D. Xosé Manuel Rey Piñeiro (Asesor Jurídico de la SEFH) y a Dra. Dña. Vanesa Arbesu González (Dra. en Derecho. Profesora Asociada de Derecho Civil. Universidad de Oviedo) por la lectura crítica y revisión del manuscrito.



## BIBLIOGRAFÍA

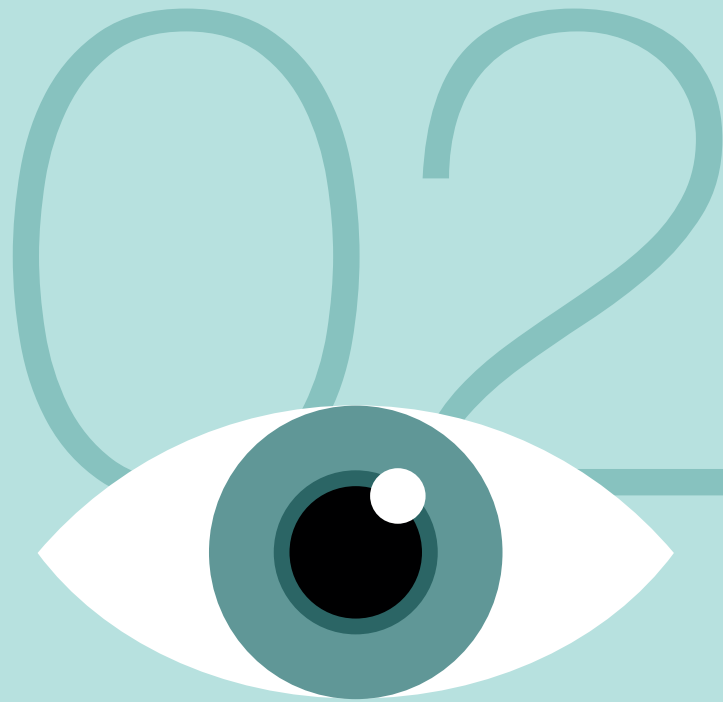
1. Avendaño Sola, C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España *Med Clin (Barc)*. 2009; 133(11):425-426
2. Menéndez de Lucas JA, Morcillo Laíz R. La Responsabilidad del Oftalmólogo al Emplear Medicamentos No Rentables a los Laboratorios. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 257-260
3. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
4. Ramos González S. Responsabilidad civil por medicamento: el defecto de diseño. *Indret* 2/2005. Disponible en [https://indret.com/wp-content/themes/indret/pdf/287\\_es.pdf](https://indret.com/wp-content/themes/indret/pdf/287_es.pdf). (Última consulta: Enero 2021)
5. Santos Morón MJ. La responsabilidad médica (en particular en la medicina "voluntaria"): Una relectura desde el punto de vista contractual. *Indret* 1/2018. Disponible en: <https://indret.com/wp-content/uploads/2018/03/1370.pdf>. (Última consulta: Enero 2021)
6. Thomson AC, Divya Parikh P, Lad EM. Review of Ophthalmology Medical Professional Liability Claims in the United States from 2006 through 2015. *Ophthalmology* 2018 May;125(5):631-641. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.018. Epub 2018 Jan 17.
7. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. (capítulo III, artículo 13)
8. Gegúndez-Fernández JA, Zarranz-Ventura J, Garay-Aramburu G, Muñoz-Negrete FJ, Mendi-cute del Barrio J, Pablo-Júlvez L, García-Delpech S, López-Aleman A, Arnalich-Montiel F, Cordero-Coma M, Cárceles JA. Recomendaciones para la atención oftalmológica durante el estado de alarma por la pandemia de enfermedad por coronavirus COVID-19" (*Arch Soc Esp Oftalmol*. 2020 Jun; 95(6): 300-310. Published online 2020 Apr 25. Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2020.04.002)
9. MSSSI Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014. <https://www.msbs.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf> (Última consulta: Enero 2021)
10. Alonso Domínguez MT, Alonso Herreros JM, Abellón Ruiz J. Desarrollo autonómico de las normas de correcta fabricación y su influencia en la Farmacia Hospitalaria. *OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;3:210-215. Disponible en: <https://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2019/08/Revista-OFIL-Vol-29-3.pdf> (Última consulta: Enero 2021)
11. García Palomo M, Alonso Herreros JM, López Cabezas C, Vila Clérigues N. Fabricación a terceros: sí, pero... *OFIL-ILAPHAR* 2020, 30;1:9-10. Disponible en <https://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2020/02/Rev-OFIL-Vol-30-1-web.pdf> (Última consulta: Enero 2021)
12. Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes.
13. Reche-Castex FJ, Alonso Herreros JM. Common law study of the legal responsibility of health care staff related to drug reformulation. *Farm Hosp*. 2005 Nov-Dec;29(6):389-92. Spanish. doi: 10.1016/s1130-6343(05)73701-6. PMID: 16433572 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-13118564> (Última consulta: Enero 2021)



14. Martín Bernal JM. Responsabilidad médica y derechos de los pacientes. Editorial: La Ley. Madrid, 1998, pág. 276. ISBN 9788476954942
15. Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales Cabrera AM, Riestra AC, Vila MN, Dávila-Pousa C, Alonso Herreros JM, López-Cabezas C, Cañete C, Pernía-López MS, Garcia-Palomo M, Arriola Villalobos P, Ibarres-Frías L, Urcelay Segura JL, Yañez Martínez JR. Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations. *Farm Hosp.* 2018 Mar 1;42(2):82-88. English. doi: 10.7399/fh.10943. PMID: 29501060.







# ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO

**Prof. José Manuel Benítez del Castillo Sánchez**  
Hospital Clínico San Carlos

**Dra. Raquel Fuentes Irigoyen**  
Hospital Central de La Cruz Roja



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad del ojo seco (EOS) afecta a cientos de millones de personas en todo el mundo y es una de las causas más frecuentes de consulta al oftalmólogo, siendo más prevalente en mujeres y aumentando la incidencia con la edad<sup>1</sup>

El tratamiento del ojo seco suele ser bastante frustrante ya que no es etiológico, específico, eficaz, ni curativo. El ojo seco es una “*enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos*”.<sup>1,2</sup> Por tanto, no se trata de un simple síntoma o molestia, sino de una verdadera enfermedad que en la mayoría de los casos va a persistir de por vida. De este modo se le debe explicar al paciente y ayudarlo a aceptarlo. No obstante, tenemos tratamientos para paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se considera que un paciente con EOS leve tiene la misma calidad de vida que un paciente con psoriasis leve, y un paciente con EOS severa tiene la misma calidad de vida que un paciente con angina de pecho severa.<sup>3</sup> La EOS representa una importante causa de coste social, tanto por los costes directos como indirectos.<sup>1,4</sup>

La clasificación fisiopatológica de la EOS distingue: ojo seco por deficiencia acuosa (OSDA) y ojo seco evaporativo (OSE) con una lágrima con deficiencia lipídica producido por una disfunción de la glándula de Meibomio (DGM)). Ambos existen como un continuo y los elementos de cada uno se deben considerar en el diagnóstico y el tratamiento.<sup>1</sup>

En este capítulo revisaremos las diferentes alternativas terapéuticas de las que disponemos hoy en día.

## ¿DÓNDE ESTAMOS?

El tratamiento de la EOS se debe iniciar con aquellas intervenciones con mayor probabilidad de ser beneficiosas para la mayoría de los pacientes y progresar a tratamientos más avanzados y específicos. El grupo internacional Dry Eye Work Shop (DEWS) propone niveles de gestión y tratamiento de la enfermedad (tabla 1), aunque reconoce que recomendar una secuencia de tratamientos de acuerdo con el estado de la enfermedad es complicado ya que, con frecuencia varía de un paciente a otro, tanto en gravedad como en el carácter. La gravedad y la etiología del estado de la EOS dictarán el rango y el número de opciones de gestión seleccionadas de uno o varios pasos. Se pueden considerar de manera simultánea una o varias opciones dentro de cada categoría y pueden ser igualmente válidas. Cada tratamiento debe considerarse de acuerdo con el nivel de evidencia disponible.<sup>1,2</sup>



**TABLA 1.** Recomendaciones para la gestión y el tratamiento gradual de la EOS<sup>1</sup>

**PASO 1:**

- Formación acerca de la afección, su gestión, tratamiento y pronóstico.
- Modificación del entorno local.
- Formación sobre posibles modificaciones de la dieta (incluida la suplementación oral de ácidos grasos esenciales).
- Identificación y posible modificación/eliminación de medicamentos sistémicos y tópicos perjudiciales.
- Lubricantes oculares de distintos tipos (si hay presencia de DGM, se deben considerar los suplementos con contenido lipídico).
- Higiene del párpado y compresas de calor de distintos tipos.

**PASO 2:** *Si las opciones anteriores son inadecuadas, considerar:*

- Lubricantes oculares sin conservantes para minimizar la toxicidad inducida por los conservantes.
- Tratamiento con aceite del árbol del té para Demodex (si hubiera).
- Conservación de las lagrimas.
  - Oclusión del conducto lagrimal
  - Gafas con cámara de humedad.
- Tratamientos nocturnos (como pomada o dispositivos de cámara de humedad).
- Calentamiento físico en la consulta y expresión de las glándulas de Meibomio (incluidos tratamientos asistidos con dispositivo, como LipiFlow).
- Tratamiento con luz pulsada intensa en la consulta para la DGM.
- Fármacos con receta para gestionar la EOS
  - Antibióticos tópicos o combinación de antibióticos/esteroides aplicados en los márgenes de los párpados para blefaritis anterior (si hubiera).
  - Corticosteroide tópico (duración limitada).
  - Secretagogos tópicos.
  - Fármacos inmunomoduladores no glucocorticoides tópicos (como la ciclosporina).
  - Fármacos tópicos antagonistas de LFA-1 (como lifitegrast).
  - Macrólido oral o antibióticos con tetraciclina.

**PASO 3:** *Si las opciones anteriores son inadecuadas, considerar:*

- Secretagogos orales.
- Colirios de suero autólogo/alogénico.
- Opciones de lentes de contacto terapéuticas.
  - Lentes blandas de vendaje.
  - Lentes esclerales rígidas.

**PASO 4:** *Si las opciones anteriores son inadecuadas, considerar:*

- Corticosteroide tópico para mayor duración.
- Injertos de membrana amniótica.
- Oclusión quirúrgica de los conductos lagrimales.
- Otros enfoques quirúrgicos (p. ej., tarsorrafia, trasplante de glándula salival).

*DGM = disfunción de la glándula de Meibomio; EOS = enfermedad del ojo seco.*



## Tratamiento ambiental

Debemos explicar al paciente una serie de medidas sencillas pero muy útiles: no orientar ventiladores hacia la cara; utilizar calefacción de radiadores en vez de aire acondicionado; no conducir con las ventanillas abiertas; usar gafas que eviten el choque directo del aire contra los ojos (mientras más cerradas mejor); evitar ambientes secos; utilizar humidificadores; utilizar colirios sin conservantes; respetar la regla 20-20-20 (apartar la mirada de la pantalla cada 20 minutos y mirar a un objeto situado a una distancia de 20 pies –algo más de seis metros– durante un periodo de 20 segundos).<sup>2</sup>

## Medidas higiénicas del párpado y tratamiento físico

- Compresas calientes: suelen aplicarse como tratamiento de las blefaritis (inflamación de los párpados, la causa más frecuente de ojo seco), ya que el calor que se transmite al sebo de las glándulas de Meibomio lo hace más fluido y facilita su salida. La temperatura de la compresa debe ser superior a la del ambiente sin quemar. Debe aplicarse varias veces al día y puede hacerse como paso previo a la limpieza mecánica de las glándulas potenciado así su eficacia. Actualmente disponemos de instrumentos como el Lipiflow® (pulsación térmica con presión), Miboflo® (bomba de calor termoeléctrica), Blephex® (microexfoliación palpebral) e IPL (luz pulsada intensa) para el tratamiento de la blefaritis.<sup>2</sup>
- Limpieza mecánico-química de las glándulas sebáceas del borde libre palpebral con productos capaces de solubilizar y emulsionar los detritus celulares y lagrimales y liberar las bocas glandulares. Un excesivo uso de estos detergentes puede desestabilizar la película lipídica lagrimal y favorecer la evaporación lagrimal, por lo que se debe pautar su empleo en función del caso.<sup>2</sup>

## Tratamiento sustitutivo: lágrimas artificiales

El tratamiento sustitutivo con lágrimas artificiales y lubricantes es actualmente la terapia más utilizada para la EOS. Además de hacer que el paciente esté más cómodo, se ha demostrado que suavizan la superficie corneal y la hacen más regular, pudiendo contribuir a una mejora en la visión.<sup>2</sup>

No obstante, este tratamiento tiene sus limitaciones: la lágrima natural tiene una composición muy compleja con agua, sales, hidrocarburos, proteínas y lípidos que son muy difíciles de remedar por un tratamiento sustitutivo. Por otro lado, la secreción lagrimal natural es continua, mientras que el tratamiento se instila sólo periódicamente. Para tratar de solventar esta limitación, existen preparados que contienen sustancias viscosizantes que aumentan el tiempo de contacto de la lágrima artificial con la superficie ocular.<sup>2</sup>

La composición de las lágrimas artificiales suele estar constituida a grandes rasgos por una sustancia activa con diferentes características químicas, un tampón para ajustar el pH, sales que controlan la osmolaridad y, en caso de presentación multidosis, un conservante para mantener la esterilidad. Los activos más empleados son:

- Ésteres de celulosa como la carboximetilcelulosa (o carmelosa) e hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa): polisacáridos que aumentan la viscosidad de la lágrima



y tienen un buen tiempo de permanencia, no viéndose influenciada su viscosidad por el parpadeo. Sin embargo, su uso resulta beneficioso casi únicamente en los casos de OSDA.

- Hialuronato sódico (HA): mucopolisacárido que también presenta un buen tiempo de retención en la superficie ocular y tiene un efecto beneficioso en la cicatrización de erosiones corneales. A medida que el catálogo de productos comerciales que contienen AH crece, se han publicado cada vez más estudios clínicos que demuestran la buena tolerabilidad y la capacidad para mejorar los síntomas del ojo seco.<sup>2</sup> Un dato importante es que mientras mayor sea el peso molecular (no la concentración) mayores beneficios aportará, por lo que resulta útil en casos de queratitis por ojo seco.
- Alcohol polivinílico 1,4%: polímero sintético de baja densidad, pero con buenas características humectantes. Es útil en los déficits de las capas lipídica, acuosa y mucínica. Es soluble en agua y no provoca visión borrosa. El tiempo de retención sobre la superficie ocular es corto por lo que debe ser administrado muy frecuentemente.
- Ácido poliacrílico (carbómero): polímero sintético de alta viscosidad. Cuando el ojo está estático, con el parpadeo y el movimiento del ojo disminuye su espesor. Tiene un tiempo de permanencia elevado por lo que forma parte de geles oftálmicos.

Respecto a la superioridad de unos activos sobre otros, una revisión sistemática de Cochrane, concluyó que, aunque las lágrimas artificiales podían ser eficaces para el tratamiento de la EOS, seguía existiendo una necesidad de investigaciones para permitir extraer conclusiones sólidas acerca de la efectividad cada fórmula.<sup>5</sup>

A pesar de que las concentraciones de conservantes en las lágrimas artificiales suelen ser bajas, dado que se precisa de un uso prolongado sobre una superficie ocular ya enferma, son causa de alteraciones iatrógenas y empeoramiento de la enfermedad. El cloruro de benzalconio es un conservante muy utilizado que emulsiona los lípidos de las paredes celulares rompiendo las uniones intercelulares. El riesgo es aún mayor en pacientes con obstrucción de la vía lagrimal o que emplean tapones, ya que el producto persiste durante más tiempo en la superficie ocular. Por eso los pacientes que precisan la aplicación de lágrimas más de cuatro veces al día deben utilizar preparados sin conservantes. Otro punto a tener en cuenta es reducir la cantidad de fosfatos de las lágrimas artificiales ya que pueden producir depósitos de calcio en la córnea si su concentración es muy elevada.<sup>2</sup> Debido a que la película lagrimal de los pacientes con ojo seco es hiperosmolar, resulta útil que las lágrimas artificiales sean hipotónicas o hipoosmolares. Actualmente, en España, las únicas lágrimas sin conservantes hipoosmolares comercializadas son de hialuronato sódico. Disponemos de lágrimas con osmoprotectores como glicerol, eritritol, L-carnitina y trehalosa que protegen a las células del estrés hiperosmolar.<sup>2</sup>

Para los casos severos existen insertos, como el Lacrisert® (hidroxipropilcelulosa), que se posiciona en el fondo de saco conjuntival, se licúa lentamente con el tiempo y que proporciona un efecto hidratante durante todo el día.<sup>2</sup> Este producto sanitario no se comercializa en España por carecer de marcado CE y se debe solicitar su importación por paciente a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aun así, sufre frecuentes periodos de desabastecimiento.



## Estimulación lagrimal farmacológica

Los agentes colinérgicos orales están indicados especialmente en el síndrome de Sjögren. Cuando la enfermedad está muy avanzada y existe un daño importante del parénquima lagrimal (atrofia glandular) no es una buena opción terapéutica. La pilocarpina oral aumenta la producción lagrimal mejorando la sintomatología del ojo seco. Los posibles efectos adversos son muchos y potencialmente graves, aunque los más frecuentes son normalmente bien tolerados: sudoración, náuseas, hipotensión y aumento de la frecuencia urinaria. La dosis óptima es 20 mg/día (dividido en 4 tomas). Está contraindicado en enfermos con asma y bronquitis, enfermedad renal y cardiopatía grave.<sup>2,6</sup>

## Oclusión del sistema de drenaje

Es el tratamiento no farmacológico más utilizado para la EOS. Esta técnica mejora la cantidad y calidad del componente acuoso, los síntomas y signos del ojo seco y reduce la frecuencia de administración de lágrimas artificiales. Sin embargo, podría disminuir la producción lagrimal y el aclaramiento por lo que puede aumentar la concentración de citoquinas inflamatorias en la película lagrimal, provocando desensibilización de la superficie corneal y favoreciendo la inflamación. Antes de indicar la oclusión canalicular se debe asegurar la permeabilidad del conducto lacrimonasal que haría innecesaria la oclusión. Los procedimientos de oclusión más utilizados hoy día son:

- Reversibles: con implantes (tapones) de silicona, acrílicos, hidrogeles o colágeno, punctales o intracanaliculares.
- Irreversibles: térmicos (cauterio o laser argón) o quirúrgicos.<sup>2</sup>

## Tratamiento antiinflamatorio

Debido al componente inflamatorio de la enfermedad, se emplean tratamientos capaces de controlar este proceso. Los fármacos más usados son:

- Corticoides tópicos: son unos potentes antiinflamatorios. Se han realizado estudios con fluorometolona 1%, prednisolona 0,1%, dexametasona 0,01%, con resultados favorables en cuanto a mejora de los síntomas y otras variables de la EOS.<sup>2</sup> También con hidrocortisona con poca capacidad de penetración intraocular.<sup>7</sup> Sin embargo, el empleo crónico de corticoides puede producir infecciones, glaucoma y catarata.<sup>2</sup>
- Ciclosporina A (CsA) tópica 0,1%: sin los efectos secundarios de los corticoides, resulta útil para el tratamiento del componente inflamatorio de EOS, tanto Sjögren como no Sjögren. Una reciente revisión de la Cochrane concluye que la CsA puede aumentar el número de células caliciformes conjuntivales sin las mejoras en la producción de moco conjuntival se traduzcan en mejora de los síntomas o de los parámetros de superficie ocular y de película lagrimal. El efecto adverso más frecuente es el ardor o picazón.<sup>8</sup>
- Tetraciclinas: son antibióticos con efecto antiinflamatorio y antilipolítico por lo que se utilizan en los ojos secos secundarios a blefaritis. Varios estudios han descrito los efectos beneficiosos de la minociclina y la doxiciclina aunque hasta la fecha no hay estudios bien diseñados que demuestren su eficacia sobre la higiene del párpado



u otros tratamientos. Tampoco se ha determinado la posología óptima ni la seguridad a largo plazo.<sup>2</sup>

- Ácidos grasos esenciales  $\omega$ 3: su ingesta oral ha demostrado un efecto antiinflamatorio. Sin embargo, actualmente no existe consenso sobre la dosis, la composición o la duración del tratamiento en la EOS.<sup>2</sup>

## Derivados hemáticos

Dado que es nuestra sangre el sustrato que la glándula lagrimal emplea para la producción de lágrima, los derivados hemáticos se utilizan como sustitutos lacrimales con composición muy similar a la lágrima natural. El más usado para el tratamiento del ojo seco es el suero autólogo (preparado rico en factores de crecimiento derivado de la sangre coagulada) aunque también se han utilizado plasma rico en factores de crecimiento y plasma rico en plaquetas. Aportan, entre otros, vitamina A, EGF (factor de crecimiento endotelial, reparador del epitelio) y TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante, con propiedades antiinflamatorias). El suero autólogo diluido al 20% en suero salino durante 4 semanas ha demostrado mejorar la tinción de rosa de bengala y fluoresceína y los síntomas de ojo seco, probablemente debido a sus funciones antiinflamatorias, epiteliotróficas y neurotróficas, estando indicado en pacientes con enfermedad grave.<sup>2</sup>

En España, el uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y derivados está regulado y clasificado como medicamento. Se han establecido unas garantías mínimas de calidad, eficacia, trazabilidad, seguridad y de información exigibles a estos productos que el facultativo que los prescriba y el centro donde se preparen y dispensen deben conocer.<sup>9-11</sup>

## HACIA DÓNDE VAMOS

Más de la mitad de las terapias para EOS en estudio son antiinflamatorias. Entre ellos destacan: nuevas y mejor toleradas formulaciones de ciclosporina, los anti-TNFalfa tópicos, los inhibidores de la JNK (c-Jun N-terminal kinase), los inhibidores de la MMP-9 (metaloproteinasa-9). La mayoría de ellos se encuentran ya en fase 3. Otra área de investigación son los andrógenos tópicos por la importancia que se ha visto que tienen estas hormonas en la regulación de la superficie ocular y anejos.<sup>12</sup>

Futuras investigaciones deberían dirigirse a confirmar el valor de opciones terapéuticas disponibles: lubricantes tópicos (en particular colirios con lípidos), opciones de derivados hemáticos, diseños de tapones lagrimales, dispositivos para la DGM, lentes de contacto esclerales rígidas permeables a gases, nuevos antiinflamatorios como el antagonista del antígeno-1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1), modificaciones en la dieta (ácidos grasos esenciales) o algunas plantas medicinales.<sup>2</sup>

## MENSAJES CLAVE

- El tratamiento de la EOS se dirige a disminuir los síntomas siendo crítico determinar los principales factores causantes en cada paciente para una adecuada gestión y escalada terapéutica.























Los hemoderivados alogénicos tienen no obstante ciertas desventajas con respecto a los autólogos; pueden ser transmisores de enfermedades no detectadas en el screening y pueden generar reacciones adversas por la presencia leucocitaria en su formulación. Por ello, los sueros alogénicos adultos deben ser inactivados mediante ciclos de calentamiento o emparejados por grupo sanguíneo con el receptor.

En un futuro próximo será necesario realizar ensayos clínicos amplios, puesto que actualmente existe escasa evidencia científica de la eficacia, seguridad y eficiencia comparativa entre los distintos hemoderivados para sus diversas aplicaciones oftalmológicas, sin obviar que la gran variabilidad en su producción hace que la composición sea diferente, haciéndolos medicamentos no comparables.

## MENSAJES CLAVE

- Los hemoderivados son eficaces como sustitutos de la lágrima natural y como fuente de factores de regeneración corneal en casos resistentes a otras terapias.
- Es necesario homogeneizar, estandarizar y optimizar sus protocolos de elaboración haciendo dichos medicamentos más reproducibles e incrementando su calidad.
- Es necesario realizar estudios comparativos entre los distintos hemoderivados (suero autólogo, PRPs y sueros alogénicos) a fin de establecer sus indicaciones idóneas.

## BIBLIOGRAFÍA

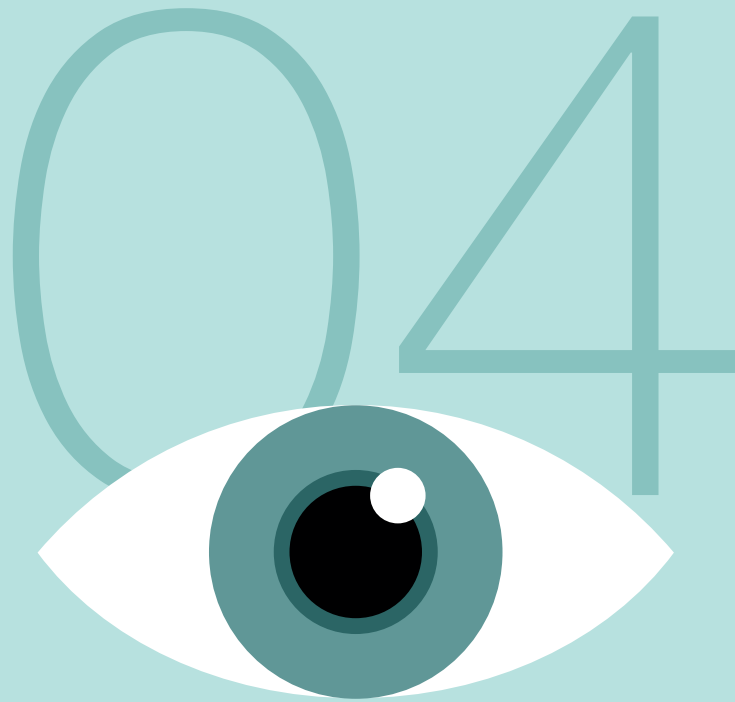
- 1 Tsubota K, Goto E, Fujita H et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br Journal Ophthalmol* 1999; 83(4):390-5.
- 2 Marx R, Carlson E et al. Platelet-rich plasma: Growth Factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Maxillofac Surg* 1998; 85: 638-46.
- 3 Informe/VI/23052013. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas.
- 4 Liu L, Hartwig D, Harloff S et al. An optimized protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 706-14.
- 5 Lekhanont K, Jongkhajornpong P et al. Undiluted serum eye drops for the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Controlled Clinical Trial. Sci Rep* 2016; 2:6: 38143
- 6 Cho Y, Huang W, Kim G, et al. Comparison of autologous serum eyedrops with different diluents. *Current Eye Research* 2013; 38: 9-17.
- 7 López-García S, García-Lozano I. Use of containers with sterilizing filter in autologous serum eyedrops. *Ophthalmology* 2012; 119: 225-30.
- 8 Alió J, Colecha J, Pastor S et al. Symptomatic Dry Eye treatment with autologous Platelet-Rich plasma. *Ophthalmic res* 2007; 39: 124-9.
- 9 Anitua E. Plasma Rich in Growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 529-35.
- 10 Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Llodes J. Platelet rich plasma in ocular surface. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2016;91(10):475-90.
- 11 Sanchez-Avila R, Merayo-Llodes J, Riestra A et al. Plasma Rich in Growth Factors membrane



as coadjuvant treatment in the surgery of ocular surface disorders. *Medicine* 2018; 97: e0242.

- 12 López-Plandolit S, Morales C, Duran JA et al. Plasma Rich in growth factors (PRGF) as a therapeutic agent for severe persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2010; 29: 843-8.
- 13 Alió J, Abad M, Artola A et al. Use of autologous Platelet Rich Plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 2007; 114: 1286-93.
- 14 Freire V, Andollo N, Extebarría J et al. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea* 2014, 33. 614-20.
- 15 Anitua E, Muruzabal F, De la Fuente M et al. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Experim Eye Research* 2014; 119: 27-34.





# PATOLOGÍA RETINIANA Y EL USO DE ANTIANGIOTÉGICOS EN LA ACTUALIDAD

**Dr. Felix Armadá Maresca**  
Hospital Universitario La Paz

**Dra. Ana Castro Balado**  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela



## INTRODUCCIÓN

La utilización de fármacos del tipo Inhibidores del crecimiento de endotelio vascular (anti-VEGF) para el tratamiento de patología ocular, se remonta ya a hace más de 10 años, siendo en la actualidad uno de los pilares en el tratamiento de las patologías oculares. Los anti-VEGF se utilizan para el tratamiento de enfermedades vasculares y exudativas, donde se engloba por ejemplo la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), diabetes ocular, patología obstructiva venosa, neovascularización asociada a alta miopía etc...

Los factores de crecimiento vascular VEGF, por sus siglas en inglés, son un factor fundamental en el proceso de la angiogénesis, ya que inducen la proliferación vascular endotelial y su migración celular<sup>1</sup>. VEGF es una glicoproteína dimérica de 40kDa, que se produce por un estímulo de hipoxia, en distintas células de la retina, como en endotelio vascular, las células del epitelio pigmentario, células de Müller. Existen 7 formas de VEGF (A-F y el factor de crecimiento placentario) y 4 isoformas que juegan un papel muy importante en el ojo humano. Dentro de las principales indicaciones de los fármacos anti-VEGF, encontramos:

**1. DMAE.** Esta es la patología más frecuente que origina pérdida de visión en los países desarrollados. Las inyecciones repetidas de anti-VEGF, detienen el crecimiento de los vasos anómalos que inducen la pérdida de fotorreceptores y por lo tanto la pérdida de visión. Esta es la patología que inició el uso de los fármacos anti-VEGF, por lo que muchas de sus aplicaciones posteriores derivan de la experiencia que se obtuvo en su tratamiento. Los distintos regímenes de tratamientos actuales (PRN, TREAT AND EXTEND, pauta fija) derivan de la experiencia acumulada en los más de 10 años que tratamos esta patología con este grupo de fármacos<sup>2,3</sup>. La necesidad de ampliar el plazo entre inyecciones va derivando en los distintos protocolos y nueva generación de fármacos a la búsqueda de medicamentos más duraderos y protocolos que buscan pinchar el fármaco con un mínimo número de revisiones en consulta. También se están investigando con reservorios implantados de fármacos, que generan una liberación sostenida de principio activo para incrementar su concentración en vítreo y prolongar las visitas.

**2. Retinopatía diabética.** En sus dos formas de patología, Retinopatía Diabética Proliferante (RDP) y Edema Macular Diabético (EMD), se estima que hay en el mundo más de 28 millones de personas afectadas, y que uno de cada 3 diabéticos padece algún tipo de patología retiniana. El láser ha sido durante años, el tratamiento aceptado para estas patologías. Así mismo, el uso de corticoides intraoculares es un tratamiento que se ha usado hace muchos años. Sin embargo, la triamcinolona (Trigon Depot®), usada intraocularmente producía muchos efectos secundarios como cataratas e incremento de la tensión. Los nuevos dispositivos de liberación lenta como el Ozurdex® han disminuido mucho estas complicaciones asociadas. El papel de los corticoides a nivel intraocular se describe en el capítulo 5. Los ensayos clínicos demostraron que el tratamiento con anti-VEGF es superior al láser en el mantenimiento e incremento de agudeza visual de estos pacientes<sup>4</sup>. El DRCR net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) propuso el número medio de inyecciones en los 3 primeros años de tratamiento para el EMD, eran de 9, 3 y 2 inyecciones años<sup>4</sup>. En cualquier caso, lo que si se ha visto es que una vez estabilizado el edema y la agudeza visual, el número de inyecciones que precisen estos pacientes es menor año a año. Existe una alta evidencia por los estudios publicados del beneficio de los fármacos anti-VEGF para el tratamiento de la retinopatía



diabética, tanto el edema macular como la retinopatía diabética proliferante<sup>5</sup>.

**3. Oclusión de vena retiniana (OVR).** Después de la retinopatía diabética es la segunda causa de pérdida de visión asociada a patología vascular. La obstrucción de rama venosa es 2 a 3 veces superior a la obstrucción de vena central de la retina. Se suele deber a la compresión de una arteria sobre la vena en un cruce arterio-venoso, mientras que la vena central se suele originar por la compresión de la vena a nivel central. La mayor causa de pérdida de visión es el edema macular asociado. El láser era el tratamiento establecido antes del uso de los anti-VEGF, hoy queda relegado a las formas muy isquémicas con riesgo de neovascularización. Los anti-VEGF y la dexametasona en implante de liberación Ozurdex®, han demostrado ser muy eficaces para el tratamiento del edema macular diabético<sup>6</sup>. Si lo comparamos con el láser y la Triamcinolona Depot los anti-VEGF han demostrado mejorar el edema a un 50-60% de los pacientes frente a un 25% del primer grupo. El tiempo de inicio del tratamiento es muy importante para mejorar el pronóstico, siendo recomendable al inicio del edema macular.

**4. Neovascularización asociada a Miopía Patológica (MCNV).** Se caracteriza por la aparición de vasos anómalos que pueden penetrar en la membrana de Bruch y al espacio subretiniano dañando la retina subyacente. Se aprecia en el 10% de los pacientes con miopía patológica. Los anti-VEGF han sustituido al láser y a la terapia fotodinámica como tratamiento siendo mucho más efectivo. Normalmente el régimen de tratamiento suele ser PRN, con seguimiento mensual los 3 primeros meses y luego cada 3 meses<sup>7</sup>.

**5. Retinopatía del prematuro (ROP).** Los VEGF tienen un papel muy importante en la fase vascular del desarrollo de la ROP, por ello el uso de anti-VEGF se ha demostrado muy útil. Actualmente es un tratamiento establecido para estadio III plus en zona 1 o posterior en zona II. La pauta es una inyección y observación, retratamiento si se ve necesario. Todavía no son totalmente conocidos los posibles efectos secundarios oculares o sistémicos que podrían originar.

**6. Glaucoma neovascular.** La aparición de neovasos en el ángulo camerular origina fibrosis del ángulo y disminución del paso de humor acuoso a través del mismo, por lo que se produce un incremento de la tensión ocular que puede ser incontrolado. El uso de anti-VEGF al inicio del proceso puede controlar la enfermedad, junto a la panfotocoagulación retiniana para reducir la isquemia que está originando la aparición de neovasos.

**7. Coroidopatía Serosa Central.** El tratamiento con anti-VEGF, el láser y la Terapia Fotodinámica, se reservan para el tratamiento de esta patología cuando hay un deterioro funcional o anatómico. Una mayoría de casos se resuelven espontáneamente.

**8.** Ciertos tumores como hemangiomas capilares, exudación post radioterapia en área macular por melanoma son también indicaciones posibles de los anti-VEGF.

## ¿DÓNDE ESTAMOS?

Las terapias eficaces para la degeneración macular exudativa o húmeda relacionada con la edad incluyen la inyección intravítrea de un anti-VEGF, la terapia fotodinámica (PDT) y la suplementación con zinc y vitaminas antioxidantes<sup>8</sup>. La inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF es actualmente el tratamiento más utilizado para la DMAE neovascular, particularmente de las lesiones neovasculares subfoveales<sup>9</sup>. Estos medica-



mentos bloquean el crecimiento de vasos sanguíneos anormales en la coroides al bloquear la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular, favoreciendo la regresión de los vasos sanguíneos anormales.

El primer antagonista anti-VEGF aprobado por una agencia reguladora, la FDA en el 2004, fue el pegaptanib (Macugen, Pfizer, Inc.), aunque el bevacizumab ya estaba siendo empleado por ese entonces. Su relación beneficio/riesgo es inferior a la de otros anti-VEGF, encontrándose su autorización de comercialización actualmente suspendida en España.

El bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc.) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF para administración sistémica como tratamiento antineoplásico, empleado de forma generalizada fuera de ficha técnica desde hace veinte años como alternativa a los anti-VEGF intravítreos. Su uso off label ha provocado una gran controversia por las cuestiones éticas, jurídicas, económicas y políticas que rodean su uso. Sin embargo, muchos ensayos controlados aleatorizados bien diseñados han evaluado su seguridad y eficacia en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, en particular la DMAE húmeda. El ensayo IVAN demostró que ranibizumab y bevacizumab tenían una eficacia similar, y la frecuencia de eventos adversos graves, como eventos tromboticos arteriales o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca, no difirió entre ambos. El estudio CATT mostró que ranibizumab y bevacizumab presentan una eficacia similar sobre la agudeza visual y que las tasas de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no difirieron. Otros estudios, como BRAMD, MANTA, GEFAL y LUCAS, confirmaron posteriormente que el bevacizumab no es inferior al ranibizumab para el tratamiento de la DMAE húmeda<sup>10</sup>. La dosis de bevacizumab es de 1,25 mg mensuales durante 3 meses, pudiendo ser administradas dosis posteriores mensualmente o según sea necesario según la evaluación oftalmológica<sup>8</sup>. Su uso se encuentra ampliamente extendido a nivel mundial, siendo la primera línea de tratamiento en Estados Unidos y en algunos países europeos<sup>10</sup>.

En el 2006, fue aprobado el ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc.), que es esencialmente un fragmento de anticuerpo (fragmento Fab) de bevacizumab con algunas modificaciones en la secuencia de aminoácidos que aumentan su unión de VEGF. Fue el primer tratamiento para la DMAE neovascular que ofreció una esperanza realista de mejorar la visión. Su dosis habitual para el tratamiento de la DMAE exudativa es de 0,5 mg por inyección intravítrea cada mes mediante tres inyecciones, con un tratamiento programado o variable a partir de entonces.

El aflibercept (Eylea®, Pharmaceuticals, Inc.) es una proteína de fusión recombinante con alta afinidad por las isoformas de VEGF-A y VEGF-B y por el factor de crecimiento placentario. Presenta una afinidad significativamente mayor por VEGF-A en comparación con otros anticuerpos monoclonales anti-VEGF, aunque mostró unos resultados de eficacia y seguridad similares a los del ranibizumab<sup>11</sup>. El estudio VIEW reportó resultados no inferiores en los ojos tratados con aflibercept frente a ranibizumab y sugirió que aflibercept podría reducir la necesidad de monitorización mensual, ya que se utiliza en un régimen bimensual. Se mostraron ganancias comparables en la agudeza visual y reducciones en el grosor macular central en pacientes tratados con ranibizumab o aflibercept<sup>8</sup>.

Estos anti-VEGF se compararon en términos de seguridad, y el riesgo de eventos adversos sistémicos graves fue similar entre ranibizumab y aflibercept. Sin embargo, be-



vacizumab mostró una tasa más alta de al menos 1 evento adverso sistémico grave en comparación con ranibizumab<sup>12</sup>. Se desconocen sus efectos cardiovasculares a largo plazo, si bien los niveles sistémicos son detectables tras la inyección intravítrea, pudiendo aumentar el riesgo de eventos vasculares. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, sangrados graves o eventos trombóticos.

## ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

Se están desarrollando nuevas moléculas para tratar de mejorar los resultados visuales y anatómicos, seguridad y reducción de carga del tratamiento. El brolucizumab (RTH258) es un fragmento de anticuerpo humanizado anti-VEGF aprobado por la FDA en 2019, con mayor penetración en el tejido y concentración en inyecciones intravítreas, lo cual aumenta su duración de efecto. Los ensayos HAWK y HARRIER probaron su eficacia y la seguridad en comparación con aflibercept, mostrando no inferioridad en agudeza visual y mejores resultados anatómicos a las 56 semanas en más de la mitad de los casos<sup>8</sup>.

Abicipar pegol es una proteína recombinante de la familia de la proteína de repetición de anquirina (DARPin). Estas moléculas son proteínas similares a los anticuerpos, con mayor estabilidad y, al menos, igual afinidad con las inmunoglobulinas. Este fármaco inhibe el VEGF-A, uniéndolo sin la interacción del receptor. En comparación con los anti-VEGF aprobados, presenta alta potencia, vida media más larga (aproximadamente 2 semanas) y eventos adversos sistémicos bajos<sup>13</sup>. Actualmente se encuentran activos dos estudios fase III que comparan a abicipar cada 8 o 12 semanas después de una dosis de carga con ranibizumab cada 4 semanas (NCT02462928 y NCT02462486).

Conbercept (KH902; Chengdu Kanghong Biotech Co., Ltd) es un anticuerpo monoclonal distribuido en China que tiene la ventaja teórica de actuar contra las formas de VEGF-A, VEGF-B y VEGF-C además de PlGF. Sin embargo, no existen estudios clínicos con calidad suficiente para comparar la eficacia de conbercept frente a los fármacos anti-VEGF comercializados en el mundo occidental<sup>14</sup>.

Otros fármacos con distinto mecanismo de acción están siendo estudiados en ensayos clínicos, como es el caso de los anticuerpos monoclonales faricimab y nesvacumab, que ejercen su acción mediante la vía de la angiopoyetina, implicada en la estabilidad de los vasos y en la angiogénesis aberrante. Por otro lado, los inhibidores de tirosina-quinasa se presentan como una opción prometedora, presentando como ventajas la administración oral y la experiencia de uso generada previamente en el campo de la oncología. Aún más reciente es el empleo de fármacos por vía tópica (pazopanib, escualamina, LHA-510) o la terapia génica<sup>15</sup>.

## MENSAJES CLAVE

La degeneración macular se presenta como uno de los grandes retos de la oftalmología del presente siglo, debido a su prevalencia, morbilidad e implicaciones socioeconómicas. El desarrollo reciente de fármacos anti-VEGF se ha establecido como un gran avance en su tratamiento, que se espera pueda mejorarse en un futuro con fármacos actualmente en fase de investigación con un perfil de administración más favorable, te-





rapias antiangiogénicas basadas en la vía de la angiopoyetina y tratamientos orales como los inhibidores de tirosina-quinasa.

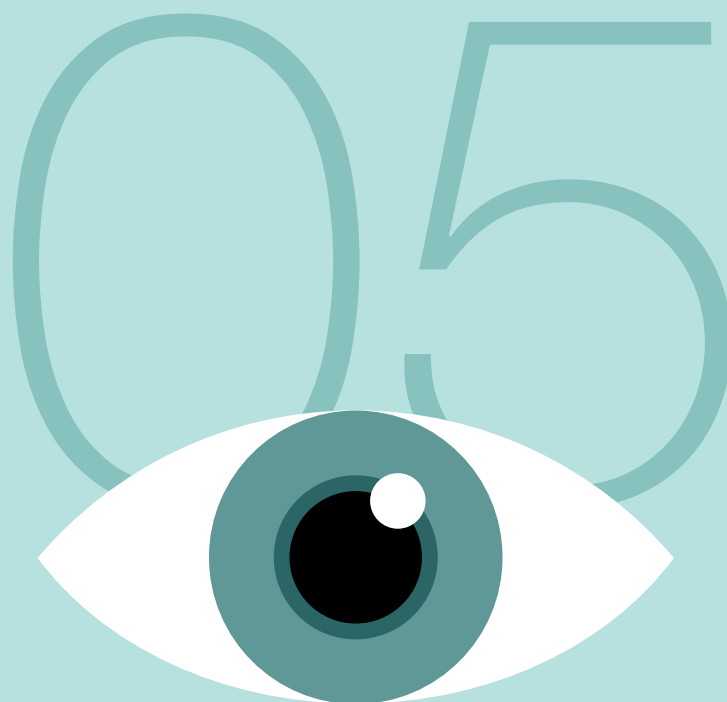
## BIBLIOGRAFÍA

1. Cornel S, Adriana ID, Mihaela TC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor indications in ocular disease. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59: 235–242.
2. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies. *Ophthalmology* 2014; 121: 193–201.
3. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *The Lancet* 2013; 382: 1258–1267.
4. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: Three-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2012; 119: 2312–2318.
5. Zechmeister-Koss I, Huić M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *British Journal of Ophthalmology* 2012; 96: 167–178.
6. Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Therapy in Macular Edema Due to Branch and Central Retinal Vein Occlusion: a Systematic Review. *PLOS ONE* 2013; 8: e78538.
7. Wang E, Chen Y. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2013; 33: 1375–1392.
8. Gil-Martínez M, Santos-Ramos P, Fernández-Rodríguez M, et al. Pharmacological Advances in the Treatment of Age-related Macular Degeneration. *Curr Med Chem* 2020; 27: 583–598.
9. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD005139.
10. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, et al. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 503–511.
11. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537–2548.
12. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 130.
13. Callanan D, Kunitomo D, Maturi RK, et al. Double-Masked, Randomized, Phase 2 Evaluation of Abicipar Pegol (an Anti-VEGF DARPIn Therapeutic) in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2018; 34: 700–709.
14. Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and Efficacy of Conbercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from a 12-Month Randomized Phase 2 Study: AURORA Study. *Ophthalmology* 2014; 121: 1740–1747.



15. Muñoz-Ramón PV, Hernández Martínez P, Muñoz-Negrete FJ. New therapeutic targets in the treatment of age-related macular degeneration. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)* 2020; 95: 75–83.





# CORTICOIDES Y NUEVAS FORMULACIONES

**Dra. Marta Suárez Leoz**  
Clínica Suarez Leoz

**Dra. Ana Castro Balado**  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela



## INTRODUCCIÓN

Los corticosteroides siguen siendo el pilar del tratamiento de diversas patologías oculares gracias a sus propiedades antiinflamatorias, antiedematosas y anti-neovascularización. Ejercen su efecto bloqueando los mecanismos inflamatorios en cascada: biosíntesis de eicosanoides, liberación y actividad de citoquinas, proteínas quimiotácticas y metaloproteinasas de matriz, y la acumulación de proteínas inflamatorias como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la ciclooxygenasa-2<sup>1</sup>.

## ¿DÓNDE ESTAMOS?

La vía de administración más utilizada en oftalmología es la tópica, ya sea en colirio o en pomada. Sin embargo, esta vía no está indicada para el tratamiento de afecciones de las capas oculares más profundas, ya que no se alcanzan las estructuras diana. Las pomadas oftálmicas pueden utilizarse por la noche como coadyuvante de la solución o suspensión, proporcionando un contacto prolongado con el ojo. Los corticoides tópicos disponibles en España, en la actualidad son:

- 1. Dexametasona:** corticosteroide de gran poder antiinflamatorio. Se utiliza en enfermedades alérgicas e inflamatorias de la conjuntiva, córnea y segmento anterior del ojo (uveítis, iritis, iridociclitis, queratitis, queratoconjuntivitis, conjuntivitis y úlcera marginal recurrente).
  - Colircusí Dexametasona® (Alcón Cusí): Colirio 0,1% (frasco 10 ml)
  - Dexafree® (Thea): Colirio 1 mg/ml y Colirio 1 mg/ml (env. unidosis)
  - Maxidex® (Alcón Cusí): Colirio susp. 0,1% (frasco 5 ml)
  - Oftalmolosa Cusí Dexametasona® (Alcón Cusí): Pomada 0,05% (3 g).
  - Fridex® (NTC SRL): colirio en solución 1 mg/ml (frasco 5 ml).
- 2. Hidrocortisona:** antiinflamatorio esteroideo utilizado en procesos inflamatorios y alérgicos superficiales (blefaritis, eczema palpebral). Presentaciones comerciales: Oftalmolosa cusí Hidrocortisona® 15 mg/g pomada oftálmica, Softacort® solución de hidrocortisona fosfato sodio 3,35 mg/ml.
- 3. Prednisona:** se comercializa en forma de fosfato o acetato, siendo el acetato de prednisona al 1% el de mayor efecto antiinflamatorio ocular, considerándose de elección en inflamaciones a nivel del segmento anterior. Presentación comercial: Pred-forte colirio® 10 mg/ml.
- 4. Fluorometolona:** análogo de la progesterona que apenas eleva la presión intraocular (PIO), en detrimento de su potencia farmacológica. Indicado en procesos inflamatorios agudos de la superficie anterior del ojo (conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, escleritis y epiescleritis), y procesos inflamatorios crónicos (conjuntivitis, blefaritis y queratoconjuntivitis). Presentación comercial: FML colirio® 1mg/ml, ISOPTO FLUCON® 1 mg/ml.
- 5. Rimexolona:** presenta elevada liposolubilidad, lo que le confiere penetración media a nivel ocular, y por lo tanto un menor riesgo de elevación de la PIO. Presentación comercial: VEXOL® 10 mg/ml colirio.



Los **corticosteroides tópicos** permiten controlar la inflamación local minimizando la absorción sistémica. Su **potencia antiinflamatoria** depende de la concentración, la frecuencia de administración, la potencia intrínseca del corticoide y de su biodisponibilidad. Su utilización se ha asociado con el aumento de la PIO, que suele revertir al cesar la administración. Existe una marcada variabilidad en la aparición de este efecto adverso, dependiendo de la potencia, concentración, duración del tratamiento y predisposición genética. La **aplicación prolongada** de corticoides puede dar lugar al desarrollo de cataratas, sobre todo subcapsular posterior. La posibilidad de que ocurra una queratitis por Herpes simplex debe ser considerada en cualquier paciente <sup>2</sup>.

La penetración del fármaco a través de la córnea se verá afectada en función de si se presenta como suspensión-acetato o solución-alcohólica (Tabla 1). Las primeras presentan una penetración muy superior. Debe considerarse la integridad de la superficie ocular: si el epitelio está alterado, todos los fármacos tendrán una penetración mayor, independientemente de su composición.

**TABLA 1.** Ejemplos de esteroides tópicos disponibles en España.

<b>ESTEROIDE TÓPICO</b>	<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>POTENCIA*</b>	<b>EFEECTO EN PIO</b>	<b>PENETRACIÓN**</b>
Fluorometolona alcohol 0,1%	FML®	21	débil	1 vez
	Isopto Flucon®	21	débil	1 vez
Dexametasona fosfato 0,1%	Maxidex®	30	alto	6 veces
Prednisolona acetato 1%	Pred Forte®	40	alto	130 veces

\* Comparada con hidrocortisona.

\*\* Comparada con fluorometolona a través de epitelio intacto.

Tabla basada en la publicada en Utilidades de Facoelche (2017)

Las **inyecciones perioculares** actúan detrás del diafragma iridiano mejor que los tratamientos tópicos. Pueden ser subconjuntivales, subtenonianas, peribulbares o retrobulbares. Se utilizan en pacientes con edema macular o uveítis asimétricas o unilaterales. Los niveles oculares de corticosteroides son iguales tras la administración subtenoniana que retrobulbar <sup>2,3</sup>.

La **inyección intraocular** puede ser intracamerular o intravítrea. El uso de la vía intravítrea se impone ya permite que pequeñas dosis del principio activo consigan la máxima eficacia. Por un lado, los corticosteroides intravítreos estabilizan la barrera hematorretiniana, mejoran la función del epitelio pigmentario, aumentan la oxigenación de los territorios isquémicos retinianos y suprimen la inflamación y la proliferación celular intraocular. Los corticoides disponibles para uso intravítreo son:



**Acetonido de Triamcinolona** (Trigon depot®). La única presentación estéril comercializada en España contiene un excipiente retinotóxico, el alcohol bencílico. Este problema ha obligado a los farmacéuticos a desarrollar técnicas para la eliminación de este componente como filtración o centrifugación sin tener la certeza suficiente de que no se reducía la concentración del corticoide, o bien elaborar fórmulas magistrales partiendo de sustancia pura, precisando técnicas de esterilización, y con dificultades para poder asegurar el tamaño de partícula. La dosificación es difícil de regular, por lo que en la actualidad se prefieren los sistemas intraoculares de liberación controlada que permiten reducir el número de inyecciones y evitar efectos adversos asociados.

**Implante de Dexametasona** (Ozurdex®). Implante intravítreo biodegradable que contiene 0.7 mg de dexametasona, aproximadamente libera fármaco durante cuatro meses. Está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Deterioro de la visión debido a edema macular diabético (EMD) en pacientes pseudofáquicos, en pacientes en los que se considera que presentan una respuesta insuficiente a los antiangiogénicos, o en los que no es apropiada la terapia no-corticoidea.
- Edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR).
- Inflamación del segmento posterior del ojo que se presenta como uveítis no infecciosa <sup>4-7</sup>.

**Implante de Fluocinolona** (Iluvien®). Implante no biodegradable, en forma de cilindro de tamaño 3.5 mm x 0.37 mm, contiene 190 µg de acetónido de fluocinolona. Libera fármaco durante 3 años. Está indicado para el tratamiento del deterioro visual asociado al EMD crónico, cuando la respuesta a las terapias disponibles se considera insuficiente y no se ha producido una subida significativa de la PIO. También está indicado para la prevención de la recidiva en uveítis no infecciosa recurrente <sup>8</sup>.

## COMPLICACIONES DE LOS CORTICOIDES INTRAVÍTREOS

El aumento de la PIO es más o menos marcado según el corticoide, y se relaciona con el incremento de la resistencia al drenaje del humor acuoso en la malla trabecular hacia el canal de Schlemm. Se desconoce el motivo por el cual aumenta esta resistencia, aunque podría ser por la formación de glicosaminoglicanos polimerizados como consecuencia de la alta concentración de receptores glucocorticoides en la malla trabecular y la úvea <sup>9</sup>. Se describe hipertensión ocular en el 25-28% de los pacientes que reciben Ozurdex®, siendo la proporción mayor en pacientes que reciben múltiples inyecciones. Estos episodios son generalmente transitorios y responden bien al tratamiento tópico.

Otro efecto adverso habitual de los corticoides intravítreos son las cataratas. La fisiopatología no está clara, si bien parece que existe un receptor glucocorticoide alfa en las células del cristalino, cuya activación modifica la expresión génica. Se han descrito casos de reactivación de *Toxoplasma gondii*, así como de queratitis herpéticas, con lo que se recomienda terapia antiviral profiláctica en estos casos <sup>2,9</sup>.

Como conclusión los sistemas de liberación controlada suponen un gran avance en el tratamiento de patologías oculares del segmento posterior que cursan con inflamación. Con una única administración se consiguen concentraciones en el lugar de acción du-



rante periodos prolongados, controlando la progresión de la enfermedad y evitando la pérdida de visión.

## RECOMENDACIÓN

Basado en los datos existentes hasta ahora, los corticosteroides intravítreos son fármacos importantes en el tratamiento de pacientes con edema macular diabético, edema macular secundario a oclusión venosa e inflamación del segmento posterior de causa no infecciosa. En general, para el edema macular se emplean en no respondedores a anti-VEGF. Como terapia inicial, el uso de esteroides puede considerarse en pacientes pseudofáquicos o que vayan a someterse a cirugía de catarata. En pacientes faquicos tendremos que informar al paciente y hacer control de la presión intraocular.

## ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

El principal inconveniente de las soluciones, emulsiones y suspensiones tópicas convencionales es su limitada biodisponibilidad ocular. En cambio, las pomadas y geles oftálmicos permiten reducir el aclaramiento ocular, aunque se asocian a visión borrosa transitoria y pegajosidad de párpados. En las últimas décadas, se han alcanzado importantes avances en el ámbito de los nanotransportadores: nanosuspensiones, nanoemulsiones, microemulsiones, liposomas, niosomas cubosomas y ciclodextrinas. Estas novedosas formulaciones oftálmicas con distintos corticosteroides se presentan como alternativas potenciales a las formas de dosificación convencionales, proporcionando una liberación controlada y sostenida, mejorando la biodisponibilidad, tolerabilidad ocular y posología, aunque todas ellas se encuentran en fases de investigación <sup>10</sup>.

Otra de las opciones desarrolladas son las lentes de contacto medicadas. Estos productos sanitarios permiten la corrección de la visión y la administración de fármacos simultáneamente, aumentando el tiempo de residencia precorneal, disminuyendo la absorción sistémica y proporcionando una liberación sostenida, incrementando la biodisponibilidad en hasta un 50% <sup>11-13</sup>.

Por otro lado, los insertos e implantes oculares se presentan como dispositivos estériles sólidos o semisólidos cuyo tamaño y forma permiten su colocación en el fondo de saco o saco conjuntival. Se clasifican en solubles e insolubles, teniendo estos últimos que ser retirados tras la liberación del fármaco. Incrementan la residencia ocular y proporcionan una liberación prolongada, mejorando el cumplimiento terapéutico y reduciendo la frecuencia de dosificación <sup>10,12</sup>. La FDA aprobó en 2018 la comercialización de Dextenza® en el tratamiento de la inflamación y dolor en postcirugía ocular, que contiene 0,4 mg de dexametasona para administración intracanalicular, mientras que en Europa no se encuentra comercializada ninguna presentación en este formato. DSP-Visulex es un implante de fondo de saco con dexametasona que actualmente ha completado un ensayo clínico fase II para el tratamiento de la uveítis anterior (NCT02309385). Surodex™ es un inserto biodegradable para cámara anterior aprobado en Singapur y China, que proporciona dexametasona durante aproximadamente 10 días para el tratamiento de la inflamación tras cirugía de cataratas. Por vía subconjuntival y episcleral, se requiere una pequeña incisión en la conjuntiva <sup>14</sup>.

Finalmente, la iontoforesis transescleral es un método menos invasivo, bien tolerado y que permite administrar el fármaco de forma activa empleando una pequeña corriente





eléctrica para permitir su difusión desde el reservorio al lugar de acción (retina/coroides). Destaca el dispositivo iontoforético Visulex<sup>®</sup>, que puede liberar distintos corticoides mediante pequeñas corrientes eléctricas y que ha sido objeto de un ensayo clínico de fase I/II (NCT02309385) para el tratamiento de la uveítis anterior. El sistema EyeGate II (EGDS), un innovador sistema de iontoforesis ocular, se ha desarrollado para la administración de fosfato sódico de dexametasona en uveítis anterior y ojo seco. Los estudios clínicos han mostrado seguridad y eficacia, sin embargo, aún no se ha establecido una amplia aceptación por parte de los pacientes<sup>10,14,15</sup>.

## MENSAJES CLAVE

Los corticoides siguen siendo una herramienta terapéutica imprescindible en el tratamiento de patologías oculares que cursen con inflamación, edema y/o neovascularización. En los últimos años se han desarrollado nuevos sistemas de administración que permiten una posología más cómoda y mejor adherencia al tratamiento. Aún así, siguen siendo necesarios más estudios que permitan disponer de adecuados sistemas de administración que proporcionen liberaciones sostenidas de corticoides y permitan reducir posibles efectos adversos asociados..

## BIBLIOGRAFÍA

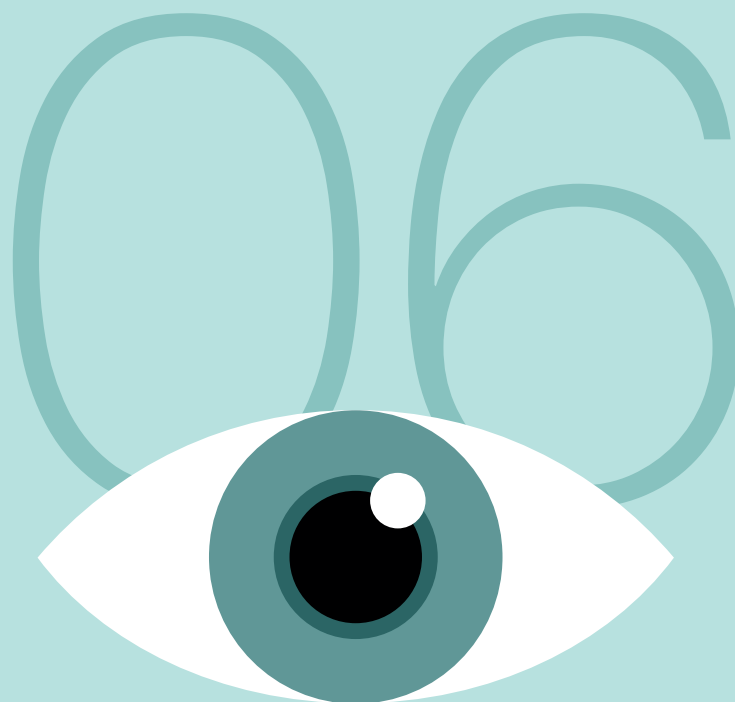
1. Rodríguez Villanueva J, Rodríguez Villanueva L, Guzmán Navarro M. Pharmaceutical technology can turn a traditional drug, dexamethasone into a first-line ocular medicine. A global perspective and future trends. *Int J Pharm* 2017; 516: 342–351.
2. Musleh MG, Bokre D, Dahlmann-Noor AH. Risk of intraocular pressure elevation after topical steroids in children and adults: A systematic review. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30: 856–866.
3. Dibas A, Yorio T. Glucocorticoid therapy and ocular hypertension. *Eur J Pharmacol* 2016; 787: 57–71.
4. Nieto MGB, López FJV, Domínguez JMC. Protocolo de evaluación y manejo de efectos adversos del tratamiento esteroideo. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2020; 13: 1109–1112.
5. Massa H, Georgoudis P, Panos GD. Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX<sup>®</sup>) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: a review of the literature. *Ther Deliv* 2019; 10: 343–351.
6. OZURDEX<sup>®</sup> (Dexamethasone Intravitreal Implant) 0.7 mg as Initial Therapy in Pseudophakic Patients With Diabetic Macular Edema, Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion, and Noninfectious Posterior Segment Uveitis: A Case-Based Discussion. *Retina* 2019; 39 Suppl 1: S1–S28.
7. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117: 1134-1146.e3.
8. Habib MS. ILUVIEN<sup>®</sup> technology in the treatment of center-involving diabetic macular edema: a review of the literature. *Ther Deliv* 2018; 9: 547–556.
9. Patel GC, Millar JC, Clark AF. Glucocorticoid Receptor Transactivation Is Required for Glucocorticoid-Induced Ocular Hypertension and Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60:



1967–1978.

10. Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res*. Epub ahead of print 8 September 2020. DOI: 10.1007/s13346-020-00843-z.
11. Garcia-Millan E, Koprivnik S, Otero-Espinar FJ. Drug loading optimization and extended drug delivery of corticoids from pHEMA based soft contact lenses hydrogels via chemical and microstructural modifications. *International journal of pharmaceutics* 2015; 487: 260–9.
12. Mazet R, Yaméogo JBG, Wouessidjewe D, et al. Recent Advances in the Design of Topical Ophthalmic Delivery Systems in the Treatment of Ocular Surface Inflammation and Their Biopharmaceutical Evaluation. *Pharmaceutics*; 12. Epub ahead of print 19 June 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060570.
13. Addo RT (ed). *Ocular Drug Delivery: Advances, Challenges and Applications*. Springer International Publishing. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-47691-9.
14. Castro-Balado A, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, et al. New ophthalmic drug delivery systems. *Farm Hosp* 2020; 44: 149–157.
15. Wong CW, Metselaar JM, Storm G, et al. A review of the clinical applications of drug delivery systems for the treatment of ocular anterior segment inflammation. *Br J Ophthalmol*. Epub ahead of print 30 October 2020. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-315911.





# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MIOPIA PEDIÁTRICA

**Dr. Fernando González del Valle**  
Hospital Mancha Centro

**Dra. Ana María Martín de Rosales Cabrera**  
Fundación Hospital Alcorcón



## INTRODUCCIÓN

En el momento actual podría parecer oportunista referirnos a epidemia o incluso pandemia cuando hablamos de miopía, pero hay estudios que sugieren que el 50% de la población mundial podría ser míope en el año 2050<sup>1</sup>.

En Europa la prevalencia de esta condición ocular rondaría el 49% actualmente<sup>2</sup>.

Se pueden distinguir tres tipos de miopía<sup>3</sup>: miopía secundaria (error refractivo inducido por una enfermedad ocular adquirida, una droga, etc), miopía refractiva (estatus miópico puramente refractivo debido a un aumento de la potencia óptica de córnea o cristalino) y miopía axial (por crecimiento excesivo del globo ocular). En este artículo nos referiremos a la miopía axial.

Al parecer el estilo de vida de los niños y jóvenes, con una menor exposición a la luz solar<sup>4</sup> y unas formas de entretenimiento, más ligadas a mirar pantallas<sup>5</sup> que a juegos al aire libre, podría estar detrás del aumento del número de miopes.

La miopía es responsable de una gran patología visual: neovascularización coroidea, glaucoma miópico, atrofia macular, maculopatía miópica (mácula en domo, retinosquiasis miópica, agujero macular), desprendimiento de retina, catarata, etc, por lo que buscar un tratamiento para evitar todas estas posibles complicaciones y las correspondientes minusvalías, siempre ha sido una prioridad de la Oftalmología. Es cierto que hasta hace poco en nuestra especialidad no se vislumbraba ninguna alternativa razonable. El crecimiento axial del globo ocular, que a la larga es responsable de la patología ocular miópica, hasta hace poco se creía que era inevitable. Pero actualmente hay alternativas terapéuticas para ralentizar el crecimiento del globo ocular y la miopía en niños y adolescentes, el error refractivo más frecuente en este grupo de población, que nombramos a continuación:

- Lentes de contacto multifocales. El uso de estas lentes se basa en ciertos estudios que indican que un desenfoque hiperópico en la periferia de la retina conduciría a un crecimiento axial del ojo<sup>6</sup>.

Con estas lentes de contacto se pretende lo contrario, un desenfoque miópico periférico. Hay diferentes diseños de lentes de contacto, algunas con aprobación de la FDA para prevenir la elongación del globo ocular incluso<sup>7</sup>. Aunque no hay una gran evidencia de que este tipo de lentes detengan la elongación axial del ojo<sup>8</sup>.

- Ortoqueratología. Esta técnica consiste en colocar una lente de contacto, generalmente por la noche, que se amolda a la córnea del paciente y que la aplana, corrigiendo el defecto refractivo de día y evitando el uso de corrección óptica visual en defectos moderados. Además, a largo plazo este tratamiento ha demostrado su efecto sobre el retraso del crecimiento axial del ojo<sup>9</sup>.
- Colirio de atropina al 0,01%. El tratamiento farmacéutico es el que tiene actualmente más predicamento y al él nos referiremos a continuación.

La atropina es un alcaloide tropano extraído de *Atropa belladonna* y otras solanáceas. Es un producto derivado del metabolismo secundario de estas plantas y tiene varios efectos farmacológicos por lo que ha sido utilizado tradicionalmente como relajante muscular, midriático, antiemético y para mejorar los síntomas de afecciones respiratorias y asma.



Es un antagonista competitivo del receptor muscarínico de acetilcolina bloqueando los efectos del sistema nervioso parasimpático por lo que es un parasimpaticolítico que afecta al corazón, los ojos, el tubo digestivo y otros órganos. A nivel ocular bloquea la activación de los receptores muscarínicos en los músculos ciliares y en el iris por lo que provoca midriasis, dilatación de la pupila y cicloplejía. Por este motivo se utiliza la solución oftálmica de atropina 1% comercial por vía tópica en exploraciones y procedimientos quirúrgicos oftalmológicos. Se empezó a utilizar atropina como tratamiento para la miopía para reducir los espasmos acomodativos y favorecer la midriasis y cicloplejía a largo plazo que se consideraban como su factor causal<sup>10</sup>.

El mecanismo molecular de acción de la atropina sobre el control de la miopía no se conoce con exactitud. En un primer lugar se relacionaba exclusivamente con la vía acomodativa de la musculatura ciliar pero existen evidencias de que el bloqueo de los receptores muscarínicos M1 y M4 están relacionados y estos no se encuentran en la musculatura ciliar. Por tanto existe un efecto por vía no acomodativa regulando los efectos en la retina y la esclera interfiriendo en el crecimiento del globo ocular con varios posibles mecanismos de acción estudiados en modelos animales<sup>11</sup>.

- Efecto bioquímico directo de la atropina en la retina a nivel de los receptores M1 y M4 de las células amacrinas ya que aumenta la liberación de dopamina que actúa como inhibidor del crecimiento ocular y frena el aumento de la miopía en modelos animales.
- Efecto sobre la esclera inhibiendo la síntesis de glucosaminoglucanos en los fibroblastos esclerales evitando remodelamiento escleral.
- Efecto en la reducción de la liberación GABA que se ha observado en ratones tratados con colirio de atropina.

Otras dos nuevas teorías moleculares sugieren que la dilatación de la pupila aumenta la exposición a la radiación ultravioleta A y que esta puede limitar la elongación axial del globo ocular<sup>12</sup>, o que la miopía puede estar relacionada con un estado de inflamación crónica en el ojo que puede verse inhibido por la atropina tópica<sup>13</sup>.

En el siglo XX varios estudios clínicos retrospectivos y ensayos clínicos en países asiáticos como Taiwán han demostrado la eficacia en la reducción de la progresión de la miopía en pacientes con el uso de colirio de atropina 1%<sup>14</sup>. Sin embargo el uso a estas concentraciones tan elevadas conlleva una serie de efectos adversos con muy mala tolerancia ya que el efecto midriático se mantiene varios días causando fotofobia, visión borrosa y deslumbramiento en el paciente incluso 7-14 días tras su administración por lo que el uso prolongado en alta concentración limita su uso clínico y por eso empezaron a analizarse los efectos del colirio de atropina a distintas concentraciones<sup>15,16</sup>.

## ¿DÓNDE ESTAMOS?

Los estudios con este fármaco, atropina diluida, se validaron en los estudios ATOM (Atropine for Treatment of Myopia)<sup>17</sup> y después muchas revisiones y meta-análisis los han avalado<sup>18</sup>. La concentración más utilizada y con menos efectos secundarios es la de 0,01% (ATOM-2).

En teoría se podría indicar el tratamiento en cualquier individuo, incluso en adultos, aunque su indicación fundamental ha sido hasta la fecha la de niños hasta los 16 años. Antes



de comenzar a tratarlos se debería hacer una exploración completa que al menos incluiría: agudeza visual con la mejor corrección, refracción bajo cicloplejia, autorrefractometría, biomicroscopía, fondo de ojo y es muy recomendable realizar una biometría para determinar la longitud axial del ojo. La pauta de colirio de atropina al 0,01% es de una gota por la noche, para minimizar los efectos secundarios y se cita al paciente en 6 a 12 meses para repetir toda la exploración y comprobar si funciona o no el tratamiento.

Entre los efectos adversos que se pueden encontrar en la mayoría de los estudios, el más común es la fotofobia. Otros incluyen alergia, dolor de cabeza, rubor facial y molestias gastrointestinales. No se han encontrado complicaciones serias utilizando las diferentes dosis de atropina.

El tratamiento con colirio de atropina al 0,01% parece que no tiene efectos significativos sobre la secreción lagrimal, aunque podría tender a reducir el tiempo de rotura de la película lagrimal y el test de Schirmer<sup>19</sup>.

Un reciente estudio chino evidenciaría que los niños con antecedentes de miopía en su madre o con partos por cesárea responderían peor al tratamiento que otros niños<sup>20</sup> por lo que habrá que establecer en un futuro los mejores candidatos a este tratamiento o a otras dosis del mismo.

Respecto a la preparación y disponibilidad de una solución oftálmica diluida de atropina 0.01% para uso en miopía pediátrica hay que indicar que no existe actualmente un preparado comercial en Europa ni en la mayoría de los países y los pacientes reciben una formulación magistral o preparación estéril hospitalaria dentro del marco de la preparación en situaciones especiales o fuera de indicación, con gran variabilidad en su formulación, accesibilidad y cuyos datos de estabilidad son limitados.

La atropina sulfato se encuentra en nuestro mercado actualmente en forma colirio de atropina 1% y 0,5% solución oftálmica estéril, en forma de atropina 1mg/ml ampollas solución inyectable y también disponible como principio activo en polvo para uso en formulación magistral. La formulación diluida atropina 0.01% para aplicación oftálmica debe cumplir los requisitos de los colirios esterilidad, tonicidad, ajuste del pH, viscosidad y estabilidad del principio activo.

La atropina es un éster de ácido trópico disponible como sal sulfato. Su metabolismo es por hidrólisis espontánea no enzimática y la atropina se transforma a ácido trópico y tropina que no son tóxicos pero no tienen ninguna actividad farmacológica a nivel ocular. Las formulaciones y diluciones magistrales actuales a baja concentración utilizan como diluyente suero salino fisiológico o lágrimas artificiales y humectantes con una solución tampón (acetato o fosfato) para mantener el pH que sea cercano a 7,4 pH fisiológico de las lágrimas. El problema es que el pH de máxima estabilidad de la atropina en solución es 3-4 y se ha comprobado que a pH neutros o básicos la hidrólisis es más acelerada a ácido trópico por lo que hay que conseguir formulaciones con un pH bien tolerado pero que permita una estabilidad suficiente para su preparación, distribución y utilización. Varios estudios han confirmado como hacer una dilución en suero salino del colirio de atropina comercial para obtener colirio de atropina 0.01% en envases multidosis de 5-10 ml de polietileno de alta densidad pueden ser estables fisicoquímicamente y microbiológicamente durante 6 meses refrigerados o a temperatura ambiente<sup>21,22</sup>.



Pero aún existen controversias acerca de cuál es la formulación óptima, la estabilidad y la degradación a acido trópico de las formulaciones publicadas, el uso o no de conservantes que pueden dañar la superficie ocular a largo plazo o el uso de envases monodosis o multidosis con filtro de membrana y sistemas que evitan la entrada de aire. Por tanto, sigue sin encontrarse ningún preparado comercial actual con estabilidad a largo plazo y la preparación de atropina 0.01% solución oftálmica sigue desarrollándose como formulación magistral<sup>23</sup>.

## ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

Se siguen investigando nuevas formas oftálmicas de atropina 0.01% más estables como las soluciones no acuosas en agua deuterada o los implantes de atropina en polímeros biodegradables para conseguir un efecto local y evitar la posible exposición sistémica y los posibles efectos adversos en uso a largo plazo de un anticolinérgico en población infantil (aumento temperatura corporal, hiperexcitabilidad o daños neurológicos).

Además de otros tratamientos (ortoqueratología, lentes de contacto multifocales), que también pueden asociarse al colirio de atropina y que hemos mencionado al principio y de las recomendaciones generales que ahora hacemos los oftalmólogos (hacer ejercicio al aire libre que estimulen el campo visual periférico, como tenis, bicicleta, etc y no utilizar en demasía pantallas ni la visión cercana), en el futuro podrá haber otras alternativas terapéuticas como las siguientes:

- Pirenzepina (un M1 antagonista muscarínico)
- Drogas antihipoxia, como la salidroside o la formononetina, probadas en la miocardiopatía hipóxica, y que podrían evitar la hipoxia escleral, lo que a su vez evitaría la remodelación de este tejido en los ojos miopes,
- Cross Linking de la esclera con luz azul<sup>24</sup>, lo que aumentaría su resistencia y evitaría la elongación axial del ojo míope.

Además creemos que sería interesante estudiar esta profilaxis en adultos, ya que, aunque se considera formalmente que la miopía se estabiliza a partir de una determinada edad, en la práctica la elongación del globo ocular sigue aumentando con los años y las complicaciones inherentes a este crecimiento que ya hemos enumerado al principio: maculopatía miópica, atrofia coroidea, neovascularización subretiniana, etc.

## MENSAJES CLAVE

La miopía es una causa importantísima de pérdida de visión y de ceguera en nuestro medio. Es necesario concienciar a la población de los grandes problemas visuales, sociales, sanitarios y económicos que supone este trastorno ocular actualmente, problemas que se agravarán en un futuro cercano. Debido a su alta prevalencia cualquier tratamiento o profilaxis redundará en beneficios sociales por años de vida visuales ganados.

El tratamiento con colirio de atropina es una formidable herramienta terapéutica que hay que promover, estudiar y fomentar para conseguir una formulación con estabilidad confirmada a largo plazo y bien tolerada, sin conservantes y que permita un efecto local y reduzca la exposición sistémica en nuestros pacientes.





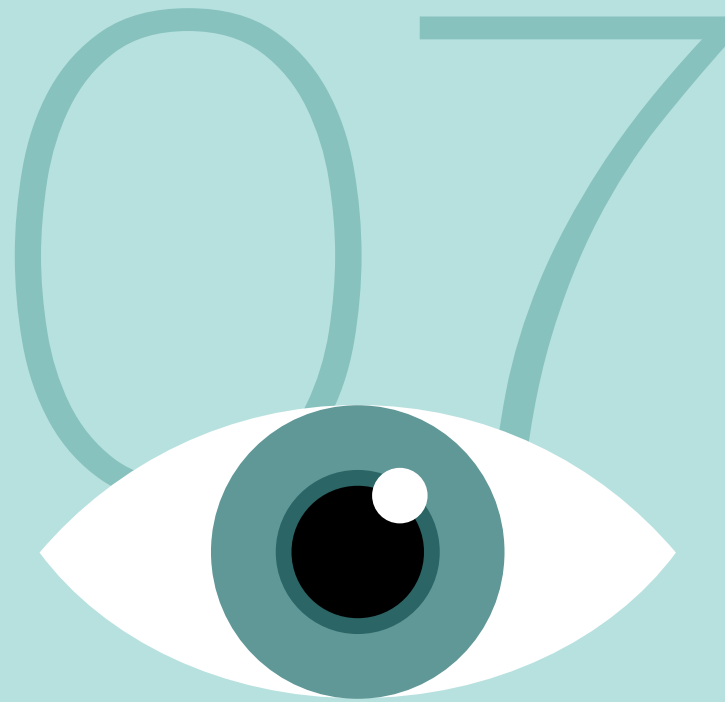
## BIBLIOGRAFÍA

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016 May;123(5):1036-1042.
2. Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GH, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol*. 2015;30:305-15.
3. Wolffshohn JS, Flitcroft DI, Gifford KL, Jong M, Jones L, Klaver CCW, Logan NS, Naidoo K, Resnikoff S, Sankaridurg P, Smith EL, Troilo D, Wildsoet CF. IMI-Myopia Control Reports Overview and Introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60:M1-M19.
4. Lingham G, Mackey DA, Lucas R, Yazar S. How does spending time outdoors protect against myopia? A review. *Br. J. Ophthalmol*. 2020;104:593-599.
5. Wang J, Li M, Zhu D, Cao Y. Smartphone Overuse and Visual Impairment in Children and Young Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2020; 22:e21923.
6. Spillmann L. Stopping the rise of myopia in Asia. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258: 943-59.
7. Ruiz-Pomeda A, Villa-Collar C. Slowing the progression of Myopia in Children with the MiSight Contact Lens: A Narrative Review of the Evidence. *Ophthalmol Ther*. 2020;9:783-795.
8. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Ng SM, Twelker JD. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD004916.
9. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R, Sugimoto K. Long-term Efficacy of Orthokeratology Contact Lens Wear in Controlling the Progression of Childhood Myopia. *Curr Eye Res*. 2017 May;42(5):713-720.
10. Perez Flores I. Tratamiento médico de la miopía. *Acta Estrabológica Vol. XLVII, Julio-Diciembre* 2018; 2: 79-94.
11. Upadhyay A, Beuerman RW. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye Contact Lens*. 2020;46(3):129-135.
12. Prepas S. Light, literacy and the absence of ultraviolet radiation in the development of myopia. *Med Hypothesis* 2008;70:635-7.
13. Lin H. Role of chronic inflammation in myopia progression: clinical evidence and experimental validation. *EBioMedicine*. 2016;10:269-81..
14. Yen M. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Acta Ophthalmol*. 1989; 21:180-2.7.
15. Chia A. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (atropine for the treatment of myopia 2). *Ophthalmology*. 2012;119:347-54.
16. Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen H et al. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children.
17. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):391-399. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004.



18. Zhao C, Cai C, Ding Q, Dai H. Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:478. doi: 10.1186/s12886-020-01746-w.
19. Zhao Q, Hao Q. Clinical efficacy of 0,01% atropine in retarding progression of myopia in children. *International Ophthalmology.* 2020;Nov 17. doi: 10.1007/s10792-020-01658-0. Accessed 14 December 2020.
20. Zhang X, Wang Y, Zhou X, Qu X. Analysis of Factors That May Affect the Effect of Atropine 0.01% on Myopia Control. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 9;11:01081.
21. Farenq, P.O.; Jobard, M.; Cros, C.; Bezia, C.; Brandely-Piat, M.-L.; Batista, R. Physical, Chemical and Microbiological Stability Study of 0.1 mg mL<sup>-1</sup> Atropine Eye Drops. In Proceedings of the 22th European GERPAC Conference, Hyères, France, 2–4 October 2019.
22. Saito, J.; Imaizumi, H.; Yamatani, A. Physical, chemical, and microbiological stability study of diluted atropine eye drops. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2019, 5, 25.
23. Berton B, Chennell P, Yessaad M, Bouattour Y, Jouannet M, Wasiak M, Sautou V. Stability of Ophthalmic Atropine Solutions for Child Myopia Control *Pharmaceutics* 2020, 12, 781
24. Li Y, Zhang F, Sun M, Lai L, Lv X, Liu C, Wang M, Wang N. Safety and long-term scleral biomechanical stability of rhesus eyes after scleral cross-linking by blue light. *Curr Eye Res.* 2020 Nov 19.





# ANTIBIOTICOS Y CIRUGIA OCULAR

**Dra. Carmen García Sáenz**

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

**Dra. Carmen López Cabezas**

Hospital Clinic i Provincial de Barcelona



## INTRODUCCIÓN

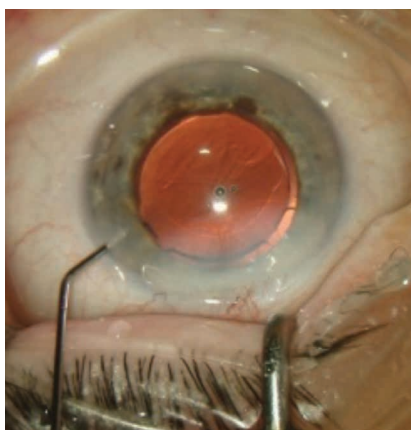
En este siglo XXI de la medicina personalizada y predictiva conviene hacer más que nunca un uso racional de los antimicrobianos necesarios para prevenir las infecciones oculares. El conocimiento de la flora ocular habitual y sus resistencias contribuye a la elección de los antibióticos idóneos para utilizar antes, durante y después de una cirugía intraocular.

La flora ocular normal es diversa y en condiciones normales hay un equilibrio que impide el crecimiento excesivo de un microorganismo, y por lo tanto, la infección. Entre las bacterias más comunes que se encuentran habitualmente en la superficie ocular están los estafilococos coagulasa negativos (CoNS), fundamentalmente *Staphylococcus epidermidis*.<sup>1</sup> Son bacterias que comúnmente colonizan la mucosa y los márgenes del párpado. Otras bacterias comensales de la flora ocular son *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium*.<sup>1</sup>

El objetivo de la profilaxis en cirugía oftálmica es principalmente reducir el riesgo de endoftalmitis aguda postoperatoria, definida como inflamación intraocular severa debido a infección, que puede conducir a pérdida de la visión si no se trata. Las endoftalmitis postquirúrgicas son complicaciones poco frecuentes con una incidencia que oscila entre 0.01-0.8%. No obstante, el alto volumen de procedimientos quirúrgicos intraoculares que se realizan globalmente, hace que aparezcan miles de casos de endoftalmitis anuales,<sup>2</sup> lo cual ocasiona una morbilidad significativa a nivel mundial. Se sabe que más del 80% de las endoftalmitis postquirúrgicas son causadas por la flora ocular habitual. Como principio general, los regímenes de profilaxis antimicrobiana utilizados en oftalmología deben proporcionar cobertura frente a los patógenos oculares comunes, e incluir grampositivos y gramnegativos.

Resulta esencial identificar a aquellos pacientes que presentan un riesgo de infección aumentado, como son los inmunodeprimidos o con edades muy avanzadas para un control más estrecho. Diferentes estudios han intentado identificar patrones de distribución de bacterias resistentes de la flora ocular en distintas poblaciones con el objetivo de proporcionar pautas profilácticas y de tratamiento específicas. Una de las bacterias que resulta más virulenta es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y por tanto hay que tener en cuenta este factor en individuos en los que se conoce que es positivo o en zonas geográficas de alta prevalencia de este microorganismo.<sup>3</sup>

## ¿DONDE ESTAMOS?



Tras la revisión de algunas guías de práctica clínica y meta-análisis<sup>4-6</sup> que evalúan la profilaxis antimicrobiana en pacientes quirúrgicos oftalmológicos, se considera que las consecuencias devastadoras de una endoftalmitis bacteriana apoyan el uso de antibióticos profilácticos. De todas las rutas disponibles, el uso intracameral de antibióticos se muestra como la vía más efectiva para prevenir la endoftalmitis postoperatoria. La introducción de antibiótico intracameral sería la última maniobra de la intervención quirúrgica con el globo ocular cerrado (Figura 1). Asimismo, los antibióticos intraca-



merales son superiores a las inyecciones subconjuntivales y a los antibióticos en solución de irrigación, que se desaconsejan.

La cefuroxima es actualmente el antibiótico con mayor evidencia científica que avala su uso, y también es el único con indicación autorizada y presentación comercializada para su administración intracamerular (Prokam®, Thea y Ximaract®, Bausch & Lomb). La dosis habitual a administrar es 1 mg/0,1 mL.<sup>7</sup> El resto de antibióticos no están autorizados ni disponibles comercialmente en una forma adecuada para esta vía de administración.

Esto implica, por un lado, que se deban utilizar según la legislación que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y, por otro, que se deban preparar en los Servicios de Farmacia para su administración por vía oftálmica, conforme a unos criterios de calidad que aseguren su efectividad, estabilidad y esterilidad (Tabla 1).<sup>8,9</sup>

PREPARACIÓN	VÍA ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	POSOLOGÍA HABITUAL
CEFUROXIMA 1 mg/0,1 mL Vial/Jer prec.*	Inyección Intracamerular	Prevención de endoftalmitis postquirúrgica	Dosis única intracamerular al final de la cirugía ocular
CEFTAZIDIMA 2 mg/0,1 mL Jer prec	Inyección intravítrea	Prevención y tratamiento de infecciones intraoculares graves por microorganismos sensibles a este antibiótico	Dosis única, y repetición cada 24 o más horas
CLINDAMICINA 0,5-1 mg/0,1 mL Jer prec.	Inyección intravítrea	Tratamiento infecciones oculares causadas por anaerobios (endoftalmitis postraumática)	Dosis única, y repetición cada 24 o más horas
AMIKACINA 0,4 mg/0,1 mL Jer prec.	Inyección intravítrea	Endoftalmitis bacterianas causadas por Gram negativos, incluido <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Endoftalmitis postraumática	Dosis única, y repetición cada 24 o más horas
MOXIFLOXACINO 0,16 mg/0,1 mL Jer prec.	Inyección Intravítrea o intracamerular	Prevención endoftalmitis postquirúrgica	Dosis única intracamerular al final de la cirugía ocular
VANCOMICINA 1 mg/0,1 mL Jer prec.	Inyección Intravítrea o intracamerular	Prevención endoftalmitis postquirúrgica y tratamiento de infecciones intraoculares graves por microorganismos sensibles a este antibiótico	Dosis única intracamerular al final de la cirugía ocular, o bien vía intravítrea en dosis única y repetición cada 24 o más horas

\*Existe presentación comercializada (Prokam®, Ximaract®)



La inyección intracamerular de moxifloxacino a dosis de 100-500 mcg/0.1 mL o de vancomicina 1mg/0,1mL pueden ser alternativas válidas a cefuroxima en pacientes alérgicos a beta-lactámicos o en presencia de MRSA; si bien la vancomicina se relaciona con un riesgo aumentado de vasculitis hemorrágica.<sup>7</sup>

La utilización profiláctica de antibióticos tópicos antes y después de cirugías intraoculares es común, a pesar de que hay poca evidencia para apoyar esta práctica y en general su uso se considera opcional. Cada vez hay más consenso a favor de no utilizar antibióticos tópicos preoperatorios y reducir su uso postoperatorio al menor tiempo posible (en general, fluoroquinolonas durante una semana post intervención).

Las sugerencias más repetidas son:

- Se recomienda antisepsia con povidona yodada al 10% en párpados y al 5% en conjuntiva (en todas las intervenciones oculares, según práctica estándar (grado de recomendación A).
- En cirugía de cataratas: se recomienda encarecidamente la profilaxis con antibióticos (grado de recomendación A). En cirugía de glaucoma o injertos corneales: se recomienda la profilaxis con antibióticos (grado de recomendación B); en este caso se extrapola de la evidencia sobre la cirugía de cataratas.
- En cirugía lagrimal: se recomienda la profilaxis con antibióticos (grado de recomendación C)
- En caso de lesión ocular penetrante: se recomienda la profilaxis antibiótica intraocular (grado de recomendación B). Los antibióticos profilácticos (vancomicina y ceftazidima) administrados por vía intravítrea previenen la infección intraocular severa después de lesión abierta del globo ocular. En ojos con un cuerpo extraño intraocular la administración de amikacina y clindamicina, intracamerular o intravítrea, después de la reparación primaria reduce la incidencia de endoftalmitis.
- No hay evidencia suficiente para valorar la necesidad de profilaxis antibiótica en ciertos procedimientos de cirugía oftálmica como los estrabismos, las inyecciones de antiangiogénicos y las cirugías electivas del segmento posterior.
- Los antibióticos sistémicos rara vez se usan, pero algunas fluoroquinolonas orales penetran la barrera sanguínea ocular y pueden ser beneficiosas. No obstante, también hay restricciones de uso por riesgo cardiovascular aumentado.

Un aspecto clave en la prescripción de antimicrobianos es garantizar que se administran en dosis correctas y durante el tiempo adecuado, para evitar el desarrollo de resistencias. En este sentido, es conveniente tener en cuenta los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK-PD) implicados en el establecimiento de concentraciones terapéuticas eficaces. Por ejemplo, la actividad bactericida de cefuroxima, y de los beta-lactámicos en general, es tiempo dependiente, mientras que para moxifloxacino es dosis dependiente, lo cual se ha postulado como una posible ventaja en el caso de la profilaxis en cirugía ocular, dado el rápido aclaramiento del humor acuoso en la cámara anterior.<sup>9-10</sup>



## ¿HACIA DONDE VAMOS?

La resistencia bacteriana sigue siendo un tema crucial en innovación continua. Hoy por hoy, sigue siendo difícil establecer cuáles son los mejores protocolos de profilaxis debido a las diferencias geográficas y a las distintas recomendaciones de las sociedades científicas de cada país. El seguimiento de los resultados de programas de vigilancia a gran escala, como el estudio TRUST (Tracking resistance in the US today) o el ARMOR (Antibiotic resistance monitoring in ocular microorganisms), pueden ser de ayuda a la hora de seleccionar las opciones antibióticas más adecuadas para las infecciones oculares en cada región.<sup>11-12</sup>

Sin duda la cefuroxima intracamerular continuará siendo el gold estándar en la profilaxis de endoftalmitis post cirugía, mientras no exista evidencia científica que justifique un cambio. Sería ideal disponer de estudios comparativos entre diferentes antibióticos para poder valorar con certeza las diferencias entre ellos; sin embargo, la baja incidencia de endoftalmitis postquirúrgica dificulta mucho la realización de este tipo de estudios.

Un mensaje indispensable es que solo se deben emplear antibióticos cuando sea necesario. El caso de la profilaxis antibiótica en las inyecciones intravítreas de antiangiogénicos es un excelente ejemplo en donde la investigación ha ido comprobando que el uso exclusivo de antisépticos es al menos igual de efectivo que cuando se asocian antimicrobianos.<sup>2</sup>

Otra segunda área en la que sería posible un cambio a gran escala en la práctica quirúrgica ocular habitual es la reevaluación del uso de antimicrobianos tópicos en cirugías del polo anterior. Desde la introducción de los antibióticos intracamerales, la incidencia de endoftalmitis tras cirugía de cataratas se ha ido reduciendo a unos valores entorno al 0.01-0.06%, lo cual muestra su efectividad. Así, a pesar de que es una práctica generalizada el empleo de antibióticos tópicos, no hay evidencias que respalden su uso preoperatoriamente<sup>13</sup> e incluso postoperatoriamente podrían no ser necesarios si se hace profilaxis antibiótica intracameral.

Los antisépticos aplicados sobre los párpados y la conjuntiva unos minutos antes de cualquier procedimiento quirúrgico ocular seguirán siendo piezas claves para la prevención postoperatoria de la endoftalmitis<sup>14</sup>. La povidona yodada ofrece una buena actividad contra un amplio espectro de bacterias y hongos, tiene mecanismo de acción no selectivo (evita el desarrollo de resistencia) y además, bajo coste. La clorhexidina puede ser una buena alternativa en caso de alergia o intolerancia a la povidona yodada; utilizada a las diluciones correctas según vía de administración (2% sobre párpados y 0,02-0,05% en conjuntiva)<sup>15</sup>, y teniendo en cuenta que no es activa frente a virus.

La innovación galénica, con el uso de hidrogeles como excipientes, permitirá disponer de formulaciones con efecto más prolongado, tal como ya se ha conseguido en algunos colirios. Ya existen estudios in vitro que muestran el potencial de estos sistemas para la liberación prolongada de cefuroxima intravítrea.<sup>16</sup> También se han estudiado formulaciones depot de povidona yodada, que permitirían utilizar menores concentraciones de principio activo, con igual eficacia y menor toxicidad.<sup>17</sup>





## MENSAJES CLAVE

- Conocer los patrones actualizados de incidencia, prevalencia y resistencia bacteriana de cada región geográfica es clave para la elección de antibióticos profilácticos en cirugía oftálmica.
- Conviene detectar los pacientes con más riesgo de infección: inmunodeprimidos, edades avanzadas, y colonizados por *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* resistentes a metilicina (MRSA y MRSE).
- Se recomienda usar povidona yodada 10% en párpados y 5% en conjuntiva aplicada durante 3 minutos antes de cualquier intervención ocular.
- No usar en general antibióticos preoperatorios.
- Utilizar antimicrobianos intracamerales comercializados o preparados en el servicio de Farmacia al final de cirugías intraoculares (cefuroxima o moxifloxacino).
- Es recomendable restringir el uso de antibióticos tópicos en el postoperatorio.

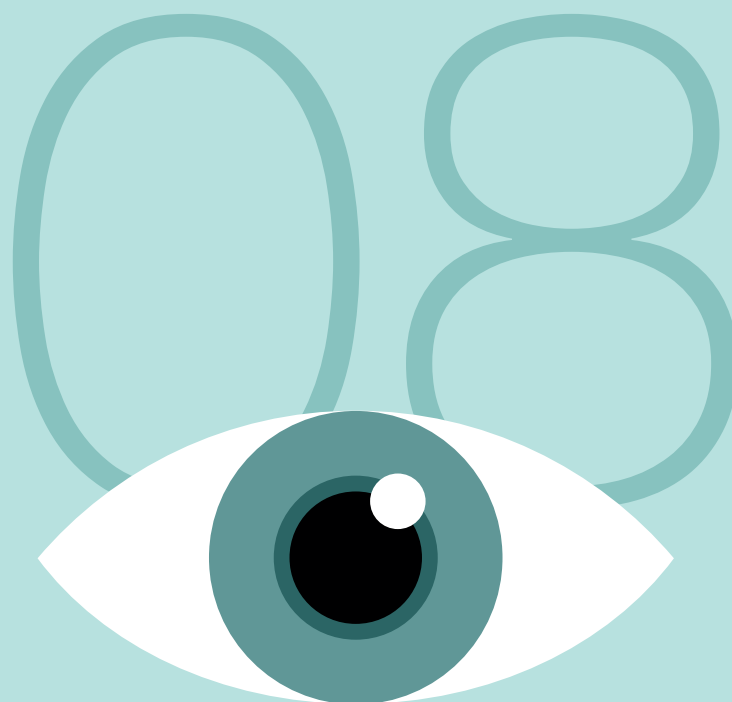
## BIBLIOGRAFÍA

1. Graham JE, Moore JE, Jiru X, Moore JE, Goodall EA, Dooley JS, Hayes VE, Dartt DA, Downes CS, Moore TC. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(12):5616-23.
2. Schwartz SG, Grzybowski A, Flynn HW., Jr. Antibiotic prophylaxis: different practice patterns within and outside the United States. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:251-256.
3. Olson R, Donnenfeld E, Bucci FA, Jr, Price FW, Jr, Raizman M, Solomon K, Devgan U, Trattler W, Dell S, Wallace RB. Methicillin resistance of *Staphylococcus* species among health care and nonhealth care workers undergoing cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:1505-14.
4. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Feb 1;70(3):195-283.
5. Huang J, Wang X, Chen X, Song Q, Liu W, Lu L. Perioperative Antibiotics to Prevent Acute Endophthalmitis after Ophthalmic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Nov 8;11(11):e0166141. [DOI 10.1371/journal.pone.0166141]
6. Gower EW, Lindsley K, Tulenko SE, Nanji AA, Leyngold I, McDonnell PJ. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 13;2:CD006364. [DOI 10.1002/14651858.CD006364.pub3]. Review
7. Bowen RC, Zhou AX, Bondalapati S, et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of intracameral cefuroxime, moxifloxacin and vancomycin at the end of cataract surgery: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2018;102(9):1268-76.
8. Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales A, Riestra AC, et al. Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, *Farm Hosp* 2018;42(2):82-88.



9. Fernández-Ferreiro A. Formulación magistral oftálmica antiinfecciosa. Editado por: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2019. ISBN:978-84-09-10764-3.
- 10- López-Cabezas C, Soy D, Roca M, Mensa J. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5:47-54.
- 11- Haas W, Pillar CM, Torres M, Morris TW, Sahm DF. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular micRorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4):567–574.
12. Asbell PA, Pandit RT, Sanfilippo PM. Antibiotic resistance rate by geographic region among ocular pathogens collected during the ARMOR surveillance study. *Ophthalmol Ther* 2018; 7:417-429.
13. Grzybowski A, Kuklo P, Pieczynski J, Beiko G. A review of preoperative manoeuvres for prophylaxis of endophthalmitis in intraocular surgery: topical application of antibiotics, disinfectants, or both? *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(1):9–23.
14. Jesse D, Sengillo, Ying Chen, Diley Perez Garcia, Stephen G. Schwartz, Andrzej Grzybowski, Harry W. Flynn Jr. Postoperative Endophthalmitis and Toxic Anterior Segment Syndrome Prophylaxis: 2020 Update. *Ann Transl Med* 2020;8(22):1548 <http://dx.doi.org/10.21037/atm-2019-rcs-02>
15. Nasser J. Gili, Torbjörn Noren, Eva Törnquist, Sven Crafoord, Anders Bäckman. Preoperative preparation of eye with chlorhexidine solution significantly reduces bacterial load prior to 23-gauge vitrectomy in Swedish health care. Gili et al. *BMC Ophthalmology* 2018;18:167 <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0844-9>
16. Sapino S, Peira E, Chirio D, et al. Thermosensitive nanocomposite hydrogels for intravitreal delivery of cefuroxime. *Nanomaterials (Basel)* 2019;9(10), doi:10.3390/nano9101461.
17. Wass S, Albrektsen G, Odegart MT, Sand M, Austeng D. Antiseptic effect of low-concentration povidone-iodine applied with a depot device in the conjunctiva before cataract surgery. *Eye (Lond.)* 2018;32(12):1900-1907.





# IATROGENIA OFTÁLMICA

**Dr. Enrique Santos Bueso**

Hospital Clínico San Carlos

**Dr. Anxo Fernández Ferreiro**

Complejo Hospitalario Santiago de Compostela

## INTRODUCCIÓN

Por su alta complejidad, durante la atención médica se producen numerosos incidentes, es decir, circunstancias o actos no intencionados ni esperados que pueden causar o han causado daño. Unos no alcanzan al paciente, otros sí, pero no causan daño (incidente sin daño), y otros lo alcanzan y dañan. En sentido estricto, estos últimos, conocidos como eventos adversos de las intervenciones sanitarias, se definen como cualquier daño causado por la atención sanitaria, que no implica necesariamente error, negligencia ni calidad baja de dicha atención. Sólo indican que se ha producido un resultado clínico no deseado como consecuencia de algún elemento vinculado con el diagnóstico o el tratamiento y no con la enfermedad subyacente que padece la persona afectada. En este sentido, la iatrogenia se define como una alteración, especialmente negativa, del estado del paciente producida por el sanitario<sup>1</sup>. No es fácil distinguir los eventos adversos evitables de los inevitables. Unos se pueden atribuir a errores médicos. Son errores que se cometen por hacer algo incorrecto (por comisión) o por no hacer lo correcto (por omisión). Pero otros, son virtualmente consustanciales a los procesos diagnósticos, a los tratamientos, a las intervenciones de prevención y a las de rehabilitación. De estos hechos parte la definición clásica de seguridad del paciente: la reducción del riesgo de daño innecesario asociado con la atención sanitaria hasta un mínimo aceptable según los valores culturales colectivos, los conocimientos del momento, los recursos disponibles y el contexto en que se presta la atención, ponderados frente al riesgo de no prestar determinada asistencia sanitaria o de prestar otra<sup>2</sup>. Aunque en los últimos años ha aumentado paulatinamente la cifra de eventos adversos notificados en nuestro país, por diversos factores conocidos, su subnotificación continúa siendo notable y se erige como un obstáculo mayúsculo tanto para tener un conocimiento cabal de las causas y la magnitud de la iatrogenia, como para aprender de los errores e implantar medidas efectivas para reducirla, diseñadas sobre la base de la información recabada. A pesar de las dificultades que entraña, el fortalecimiento de la notificación se ha convertido hace tiempo en una *conditio sine qua non* de la mejora de la seguridad del paciente<sup>3</sup>.

## ¿DÓNDE ESTAMOS?

Desde el punto de vista del oftalmólogo es de gran importancia el conocimiento de la iatrogenia por el gran arsenal de fármacos disponible, principalmente tópicos, aunque la farmacología moderna está minimizando estos efectos aumentando su tolerancia. Tanto los excipientes como los productos activos tienen capacidad para alterar la superficie ocular – hasta en un 24% de los casos aunque también pueden difundir intraocular y sistémicamente. En algunos casos puede tratarse de efectos adversos inevitables aceptados por el médico y el paciente por el beneficio del tratamiento valorando siempre el equilibrio riesgo-beneficio<sup>4,5</sup>. Entre los conservantes destacan los amonios cuaternarios (cloruro de benzalconio y cetrimida) aunque también se utilizan amidinas, alcoholes, quelantes del calcio, EDTA y derivados mercuriales. Su función antiséptica para retrasar la contaminación genera una toxicidad dosis dependiente pero las nuevas formulaciones en monodosis sin conservantes han minimizado su intolerancia<sup>5</sup>. Entre los fármacos tópicos destacan los antiglaucomatosos por ser una patología ocular con alta prevalencia. Entre los efectos adversos más graves son los producidos

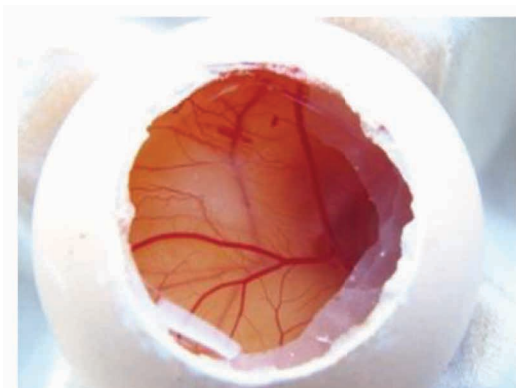


por los betabloqueantes en pacientes asmáticos o cardíacos<sup>6</sup>. La brimonidina, agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, no puede utilizarse en menores de edad por la capacidad de pasar la barrera hematoencefálica y la depresión del sistema nervioso central consecuente y también puede producir uveítis o eccema alérgico<sup>7</sup>. Entre las prostaglandinas las contraindicaciones para su utilización son la presencia de inflamación intraocular o queratitis herpéticas previas. Sin embargo otros efectos adversos pueden ser tolerables ante la necesidad de su uso como el cambio de coloración del iris, la coloración de la piel periocular o la atrofia grasa orbitaria<sup>8</sup>, efectos que deben ser advertidos a los pacientes. Los corticoides tópicos pueden producir efectos secundarios graves como el incremento de la presión intraocular además de agravar infecciones víricas y fúngicas o retrasar la cicatrización. Los fármacos intravítreos utilizados en la degeneración macular asociada a la edad pueden producir desde el riesgo de hipertensión ocular y endoftalmitis por el método de aplicación, hasta las graves complicaciones sistémicas<sup>9</sup>. Hay que tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, principalmente en diabéticos, valorando en cada caso el riesgo-beneficio. Los efectos adversos potenciales son hipertensión arterial, proteinuria, afectación de la circulación contralateral y retraso en la curación de heridas principalmente. Las demás familias de fármacos, como anestésicos tópicos, midriáticos, antibióticos, antivirales o antiinflamatorios, con efectos secundarios propios, también deben ser tenidos en cuenta. Desde el punto de vista farmacéutico, la iatrogenia oftálmica puede verse condicionada por la elaboración de las formulaciones magistrales. Las características fisiopatológicas del ojo hacen que las enfermedades de la superficie ocular sean, en general, de difícil tratamiento. A la propia etiología hay que añadir que en muchas ocasiones, no se dispone de ningún medicamento ocular comercial para su tratamiento ya sea por motivos económicos o por problemas de estabilidad. A nivel hospitalario, con el fin de cubrir este vacío terapéutico se han incrementado el uso de fórmulas magistrales o de medicamentos obtenidos mediante la manipulación, reformulación o adaptación a la vía ocular, de formulaciones fabricadas para su administración por otras vías. La sección de farmacotécnica es una de las áreas con más carga asistencial de los Servicios de Farmacia hospitalaria. La Guía de Buenas Prácticas en Farmacia Hospitalaria marca los principios y directrices de las buenas prácticas de preparación de medicamentos en los hospitales, estando también amparados por el Real Decreto 16/2012, que ofrece apoyo legislativo para las operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos. Sin embargo, en ningún documento se recogen los requisitos galénicos, de eficacia, o de seguridad que debemos exigirles a las fórmulas magistrales para su elaboración y dispensación en una indicación determinada, por lo que la evaluación de las mismas en base a la evidencia científica se convierte en una tarea ardua. En el caso de las fórmulas oftálmicas es habitual el empleo de medicamentos comerciales destinados a la vía parenteral para su elaboración, mediante su disolución o dilución en tampones fisiológicos compatibles con la vía ocular. Sin embargo, estos no están diseñados ni adaptados a esta vía, por lo que pueden producir procesos no deseables a nivel oftálmico. Por otra parte, apenas se dispone de estudios de toxicidad ocular y de dosis-respuesta de los fármacos utilizados, por lo que las concentraciones empleadas se adaptan y se utilizan en función de los resultados y experiencia clínica acumulada a lo largo de los años<sup>10</sup>. Además, la baja adaptación a la vía y la tendencia a emplear fórmulas muy sencillas, generan sistemas con muy baja eficacia ya que poseen un tiempo de permanencia sobre la superficie ocular muy reducido como consecuencia del intenso aclaramiento precorneal. Con el fin de mantener concentra-

ciones terapéuticas, el oftalmólogo prescribe posologías basadas en instilaciones frecuentes de colirios con concentraciones de fármacos elevadas y durante periodos prolongados de tiempo. Esta práctica causa gran incomodidad para el paciente, que frecuentemente deriva en una disminución en la adherencia al tratamiento. Además, no es infrecuente la aparición de efectos tóxicos oculares, causados tanto por medicamentos comercializados como por fórmulas magistrales, suponiendo esto en ocasiones, la interrupción de los tratamientos. Existen multitud de grupos farmacológicos destinados a la vía ocular con conocido potencial tóxico, como son los AINES o las prostaglandinas antiglaucomatosas. Estos medicamentos, a pesar de someterse a un estricto control por las agencias evaluadoras, presentan unas toxicidades que en ocasiones no son aceptables<sup>11</sup>. Otro grupo terapéutico con conocido potencial tóxico a nivel ocular, en este caso sin control de aprobación por agencias reguladoras -por ser formulaciones magistrales-, son las reformulaciones conocidas como colirios reforzados o fortificados de antibióticos. Estos colirios son empleados en el tratamiento de las queratitis infecciosas bacterianas complicadas en las que se requieren antibióticos tópicos no disponibles a nivel comercial, o altas concentraciones de antibióticos que triplican a las concentraciones comercializadas. Con el objeto de garantizar que las preparaciones sean adecuadas para el uso al que están destinadas y que no supongan ningún riesgo para el paciente, se debe establecer el potencial tóxico de estas formulaciones, para poder realizar una estimación del beneficio riesgo que estas pueden suponer en situaciones clínicas complicadas en las que la integridad corneal está comprometida<sup>12</sup>.

## ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

En lo referente al campo de la farmacotecnia y elaboración de medicamentos es esencial caracterizar toxicológicamente las formulaciones realizadas, priorizando el uso de las menos dañinas. En este sentido es importante no quedarse en la simple determinación del pH y osmolalidad que comprueba que lo elaborado entra dentro del razonable rango fisiológico. En este sentido, se debe ligar la investigación a la asistencia, e incorporar métodos que nos ayuden a caracterizar las formulaciones desarrolladas, como los estudios de toxicidad celular o simulaciones de irritación conjuntival con el método Het-cam<sup>12</sup> (Figura 1).



sos conjuntivales.

**FIGURA 1.** Metodo Het Cam para la valoración ex vivo de compuestos oftálmicos irritantes. Imagen de la membrana corioalantoidea de un huevo broiler fecundado que simula los va-

Por otra parte, el intenso aclaramiento precorneal que presenta la fisiología ocular, hace que sea difícil alcanzar concentraciones eficaces de fármacos durante periodos



prolongados en la superficie ocular. Se han ensayado diferentes alternativas galénicas como los hidrogeles con el objetivo de incrementar la permanencia de formulaciones destinadas a la vía oftálmica y estas ya están siendo incorporadas a la elaboración de los medicamentos oftálmicos, aunque de manera paulatina<sup>13</sup>. En ocasiones la baja solubilidad acuosa de algunos fármacos dificulta de manera importante su administración por vía ocular. Esto lleva a que se utilicen fármacos destinados para vía intravenosa que contienen excipientes como etanol, no adecuados para la vía ocular<sup>14</sup>. Por ello un reto importante en la formulación oftálmica es conseguir incorporar principios activos lipófilos con potencial interés en patologías con pocas o ninguna alternativa comercial disponible. Para ello es imprescindible incrementar su hidrosolubilidad por las técnicas adecuadas. Una alternativa interesante son las ciclodextrinas, excipientes farmacéuticos útiles, que tienen especial interés en la formulación de fármacos poco solubles en medios acuosos y que ya están empezando a ser utilizadas en alguna formulación elaborada en servicios de farmacia<sup>15</sup>.

## MENSAJES CLAVE

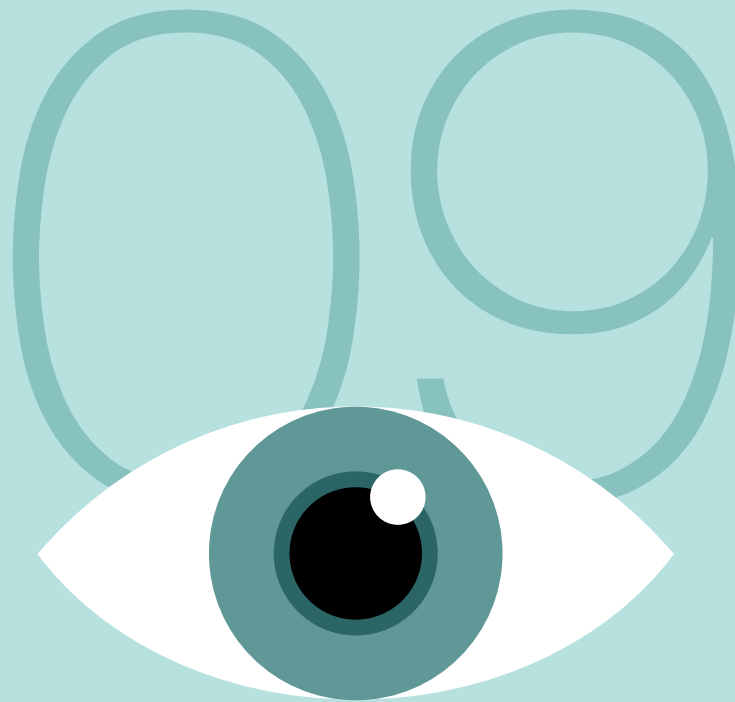
- Es necesario reportar las reacciones adversas detectadas para mejorar la seguridad del paciente.
- Es esencial caracterizar toxicológicamente las nuevas formulaciones magistrales oftálmicas elaboradas en servicios de farmacia hospitalaria.
- Se debe mejorar las características de los vehículos tópicos utilizados con el fin de incrementar tiempos de permanencia, reducir concentraciones de principios activos, mejorar eficacias y reduciendo las toxicidades asociadas.
- Se deben incorporar nuevos métodos que incrementen la solubilidad de medicamentos, evitando el uso de medicamentos con excipientes no destinados a la vía ocular que pueden causar importantes reacciones adversas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abaira, V. et al. Documento del grupo de trabajo SESPAS-OMC sobre iatrogenia. FEM Rev. Fund. Educ. Médica 20, 255–264 (2017).
2. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System. (National Academies Press (US), 2000).
3. Al Dweik, R., Stacey, D., Kohen, D. & Yaya, S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Br. J. Clin. Pharmacol. 83, 875–883 (2017).
4. Bernauer, W. Ocular surface problems following topical medication. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 219, 240–242 (2002).
5. Debbasch, C. et al. Mitochondrial activity and glutathione injury in apoptosis induced by un-preserved and preserved beta-blockers on Chang conjunctival cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42, 2525–2533 (2001).
6. Pinnock, C. et al. Topical Beta-Blockers and Cardiovascular Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis with Data from the EPIC-Norfolk Cohort Study. Ophthalmic Epidemiol. 23, 277–284 (2016).



7. Oh, D. J., Chen, J. L., Vajaranant, T. S. & Dikopf, M. S. Brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma. *Expert Opin. Pharmacother.* 20, 115–122 (2019).
8. Holló, G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin. Drug Saf.* 6, 45–52 (2007).
9. 6, 45–52 (2007).
10. Porta, M. & Striglia, E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern. Emerg. Med.* 15, 199–210 (2020).
11. Intern. Emerg. Med. 15, 199–210 (2020).
12. Fernández-Ferreiro, A., González-Barcia, M., Otero Espinar, F. J., Blanco Méndez, J. & Lamas, M. J. Retos en la formulación magistral oftálmica. *Farm. Hosp.* 40, 1–2 (2016).
13. Fernández-Ferreiro, A. et al. Ocular safety comparison of non-steroidal anti-inflammatory eye drops used in pseudophakic cystoid macular edema prevention. *Int. J. Pharm.* 495, 680–691 (2015).
14. Fernández-Ferreiro, A. et al. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments. *Farm. Hosp. Organo Of. Expresion Cient. Soc. Espanola Farm. Hosp.* 40, 352–370 (2016).
15. Castro-Balado, A., Mondelo-García, C., Zarra-Ferro, I. & Fernández-Ferreiro, A. New ophthalmic drug delivery systems. *Farm. Hosp. Organo Of. Expresion Cient. Soc. Espanola Farm. Hosp.* 44, 149–157 (2020).
16. Luaces-Rodríguez, A. et al. Preclinical characterization and clinical evaluation of tacrolimus eye drops. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* 120, 152–161 (2018).
17. Fernández-Ferreiro, A. et al. Cyclodextrin-polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. *Beilstein J. Org. Chem.* 10, 2903–2911 (2014).



# TOXINA BOTULÍNICA EN OFTALMOLOGÍA

**Dra. Pilar Merino Sanz**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Dra. María Luisa Martín Barbero**

Hospital Gregorio Marañón



## INTRODUCCIÓN:

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el bacilo anaerobio Gram- negativo *Clostridium botulinum*. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica neuromuscular. De esa manera, conlleva a una parálisis flácida temporal de la musculatura estriada. La inyección de la toxina botulínica tipo A (TBA) inhibe la liberación del neurotransmisor dando lugar a un bloqueo muscular transitorio.

De los siete serotipos que se han identificado por sus propiedades antigénicas diferentes (A-G), las que están comercializadas son en su mayoría de tipo A<sup>1</sup>. En España se utiliza sobre todo el Botox® (Allergan). Otras toxinas A comercializadas en España son el Xeomin® (MerzPharma) y Dysport® (Ipsen Pharma), aunque su uso no se ha generalizado como el Botox®. El Xeomin® se diferencia de sus homólogas en que carece de proteínas por lo que teóricamente induce menos formación de anticuerpos anti-toxina botulínica y por tanto menos resistencias terapéuticas.

El uso de la toxina botulínica data de la década de los 70, cuando el oftalmólogo Alan Scott la usó para tratar el estrabismo (desviación del globo ocular), como alternativa a la cirugía<sup>2</sup>. En 1985, este mismo autor publica un estudio sobre el uso de la toxina botulínica en el tratamiento del blefaroespasm<sup>3</sup>. Desde entonces se han reportado muchos artículos demostrando su eficacia en estrabismos comitantes<sup>4,5</sup> y en parálisis oculomotoras<sup>6,7</sup>, siendo su efecto menor en los estrabismos restrictivos<sup>8</sup>.

## ¿DÓNDE ESTAMOS?

En la actualidad la TBA se aplica en los **blefaroespasmos**, **estrabismos** del niño y del adulto, **parálisis oculomotoras** y **nistagmos** dentro del ámbito de la oftalmología.

El **estrabismo** es una desviación de los ojos intermitente o constante con una incidencia del 5%. Se clasifica en esotropía (desviación del ojo hacia dentro), exotropía (ojo hacia fuera), hipertropía (ojo hacia arriba), hipotropía (ojo hacia abajo) y ciclotropía (estrabismo rotacional). La corrección de las alteraciones motoras del estrabismo (desviación y limitaciones activas y pasivas de los movimientos) precisa de una serie de procedimientos (toxina botulínica y/o cirugía) destinados a restaurar la ortotropía en la mirada al frente, y en el resto de las posiciones de la mirada.

La parálisis muscular provocada por la inyección de TBA induce cambios sensoriales, modifica el equilibrio de fuerzas musculares y genera cambios propioceptivos en los músculos que finalmente pueden conducir al alineamiento de los ojos. Durante la fase de la parálisis, se produce una hipercorrección del ángulo de estrabismo, el músculo inyectado se relaja y permite que el músculo antagonista ipsilateral pueda recuperar su función normal, de modo que una vez que el efecto paralítico vaya desapareciendo y la hipercorrección vaya cediendo, los ojos pueden quedar definitivamente alineados<sup>1</sup>.

La toxina botulínica está sobre todo indicada en los estrabismos de pequeño ángulo, tanto horizontales como verticales<sup>9</sup>, y asociada a la cirugía en los ángulos grandes de desviación para potenciar el efecto quirúrgico, disminuir el número de músculos necesarios que van a ser operados y para disminuir el síndrome de isquemia anterior<sup>10</sup>. La toxina botulínica también se utiliza en las parálisis oculomotoras agudas con muy buenos resultados sobre todo en parálisis y paresias del VI y IV nervios craneales. En la



tabla 1 se enumeran las principales indicaciones de la toxina botulínica en el estrabismo y parálisis oculomotoras <sup>11,12,13</sup>.

El blefaroespasma es un tipo de distonía, que se caracteriza por espasmos involuntarios del músculo orbicular ocular provocando un cierre palpebral. Puede llevar a una ceguera funcional en el 15% de los casos. Afecta principalmente a mujeres. La prevalencia es de 1.4 a 13.3 /100000 habitantes. La toxina botulínica tipo A es el tratamiento de primera línea en la actualidad. La inyección subcutánea en el músculo orbicular proporciona una disminución del espasmo muscular con mejoría de los síntomas a partir de la primera semana del tratamiento.

### Posología y duración estimada del tratamiento:

La dosis oscila en función de la intensidad del cuadro y del tiempo de evolución. En el estrabismo se inyecta en los músculos extraoculares entre 2,5-5 UI por músculo una o varias veces (con intervalos de 6 meses), y si no es eficaz se desestima el tratamiento y se pasa al tratamiento quirúrgico.

En las parálisis oculomotoras se inyecta el producto hasta que se consigue vencer el espasmo muscular, suelen ser necesarias varias dosis en el mismo paciente, con un intervalo de 3 meses, esperando que se pase el efecto de la inyección anterior para no incrementar los efectos secundarios.

En el blefarospasmo la dosis inicial está entre 1.5-2.5 UI, no deberá ser superior a 25 UI en cada ojo. La dosificación total no deberá sobrepasar 100 UI en 12 meses. El efecto dura aproximadamente de tres a seis meses; si es necesario, el tratamiento puede repetirse.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

### Seguimiento y eficacia:

El paciente debe ser revisado periódicamente en función de su patología, y de la edad, teniendo en cuenta que el efecto comienza al tercer día de la inyección y tiene su máxima eficacia al 10º día, prolongándose entre los 3 y 6 meses post- inyección.

El criterio de eficacia dependerá del cuadro que vaya a ser tratado.

En los estrabismos: reducción de la desviación consiguiendo un buen resultado motor definido como un ángulo de desviación menor o igual a 8 dioptrías prismáticas.

En las Parálisis oculomotoras: desaparición de la desviación, del tortícolis y de la diplopía con mejoría o resolución completa de las limitaciones de las ducciones oculares.

El tratamiento es eficaz en un 65–70% de los estrabismos y puede llegar a un 80 -85% en algunos cuadros de parálisis oculomotoras agudas.

En blefarospasmos: mejoría de la intensidad de los síntomas, la discapacidad y el número de movimientos involuntarios<sup>14</sup>. Está descrito en la literatura una considerable mejoría en la calidad de vida de los pacientes tratados lo que justifica las aplicaciones sucesivas<sup>15</sup>.



## Seguridad

Después de más de 30 años, la bibliografía publicada no ha presentado ningún trabajo con complicaciones más allá de las locales. Los efectos secundarios más frecuentes de la TBA son la aparición de desviaciones verticales (20%) por difusión a músculos con acción vertical al inyectar en los músculos horizontales, y la ptosis (30%) por difusión al músculo elevador del párpado. Ambos efectos secundarios son reversibles, aunque con diferente duración ya que la ptosis generalmente está resuelta antes de los dos meses de la inyección, pero la desviación vertical puede durar hasta 6-12 meses. Otras complicaciones descritas son hemorragias subconjuntivales, musculares, retrobulbares, perforaciones oculares, diplopías, y pupila tónica<sup>16</sup>.

El uso de la toxina está contraindicado en el embarazo, miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert y en casos de hipersensibilidad.

## ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

Debido a los efectos adversos de la toxina botulínica por difusión a los músculos adyacentes, y con el fin de ofrecer un tratamiento del estrabismo de pequeño ángulo más preciso, se han ideado en la última década algunas técnicas quirúrgicas como la tenotomía parcial graduada, mini tenotomía, mini plegamientos y recesiones parciales musculares que han sustituido a la toxina botulínica en la actualidad.

La última revisión de la Cochrane sobre toxina botulínica<sup>17</sup> ha concluido que reduce el ángulo de desviación igual que la cirugía. Sin embargo, el tipo de estrabismo es importante para evaluar los resultados sobre la visión binocular (VB). En los estrabismos horizontales con mal pronóstico de recuperación de la VB la toxina ofrece peores resultados que la cirugía, pero la asociación de los dos tratamientos mejora el pronóstico comparado con la cirugía aislada. En los estrabismos con buen pronóstico de recuperar la VB, como las esotropías agudas, las parálisis del VI nervio y la esotropía infantil adquirida los resultados de la toxina son similares a la cirugía. Por ello, la toxina puede considerarse como una opción de tratamiento independiente, aunque son necesarios ensayos clínicos que demuestren la evidencia de su efecto en los diferentes tipos de estrabismo.

## MENSAJES CLAVE:

- La TBA es un tratamiento de primera línea, alternativo o complementario a la cirugía del estrabismo y de las parálisis oculomotoras, en el ámbito de la oftalmología.
- Es el tratamiento de primera línea de los blefaroespasmos.
- Se recomiendan dosis bajas, que son eficaces y provocan menos complicaciones locales. Las inyecciones periódicas son necesarias en muchos casos.
- Se deben advertir previamente de los efectos secundarios que van a aparecer post-inyección.



**TABLA 1.** Indicaciones de la toxina botulínica en el estrabismo y parálisis

ESOTROPÍAS	EXOTROPÍAS	PARÁLISIS
Esotropía congénita	Exotropía intermitente	Parálisis VI aguda
Esotropía adquirida aguda	Exotropía permanente	Parálisis crónica VI (asociada a cirugía)
Esotropía residual (hipocorrección quirúrgica)	Exotropía residual	Parálisis III agudas
Esotropía consecutiva (hipercorrección quirúrgica)	Exotropía consecutiva	Parálisis IV agudas
Esotropía parcialmente acomodativa	Exotropía sensorial	Parálisis de la mirada horizontal
Microestrabismo descompensado		
Esotropía sensorial		
Esotropía incomitancia lejos-cerca y espasmos convergencia		

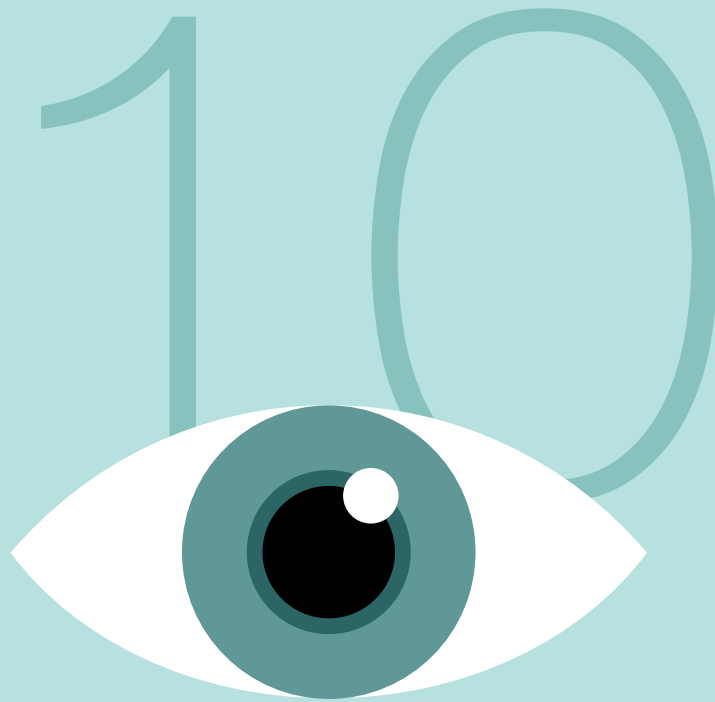
A pesar de que la evidencia científica disponible avala el uso de TBA en estas indicaciones, se trata de un uso en condiciones diferentes a las establecidas en la ficha técnica, por lo que se deberán seguir las pautas establecidas en el Real Decreto 1015/2009. La FDA si tiene incluida esta indicación en ficha técnica para adultos y niños > 12 años.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Gómez de Liaño R, Gómez de Liaño P, Guadilla A, Merino P. Toxina botulínica en el estrabismo. In: Galán A, Visa J. Estado actual del tratamiento del estrabismo. Madrid: Sociedad española de oftalmología 2012: p. 35-56.
2. Scott AB. Botulinum Toxin Injection into Extraocular Muscles as an Alternative to Strabismus Surgery. *Ophthalmology* 1980 Oct 1;87(10):1044-9.
3. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A Toxin Injection as a Treatment for Blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985 Mar 1;103(3):347-50.
4. de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Eguiarte GC. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS* 2010 Apr 1;14(2):111-6.
5. Ing M. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS* 2010 Dec;14(6):558.
6. Holmes JM, Beck RW, Kip KE, Droste PJ, Leske DA. Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS* 2000 Jun 1;4(3):145-9.
7. Lee J, Harris S, Cohen J, Cooper K, MacEwen C, Jones S. Results of a prospective randomized trial of botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31(5):283-6.
8. Merino PS, Vera RE, Mariñas LG, Gómez De Liaño PS, Escribano JV. Botulinum toxin for



- treatment of restrictive strabismus. *Journal of Optometry* 2017; 10(3): 189-193
9. Dawson ELM, Lee JP. Does Botulinum toxin have a role in the treatment of small-angle esotropia? *Strabismus* 2009 Jul 8;12(4):257–60.
  10. Minguini N, Carvalho KMM de, Bosso FLS, Hirata FE, Kara-José N. Surgery with intraoperative botulinum toxin-A injection for the treatment of large-angle horizontal strabismus: a pilot study. *Clinics. Facultad de Medicina / USP*; 2012 Mar 9;67(3):279–82.
  11. Gursoy H, Basmak H, Sahin A, Yildirim N, Aydin Y, Colak E. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *J AAPOS* 2012 Jun 1;16(3):269–73.
  12. Razavi ME, Sharifi M, Armanfar F. Efficacy of Botulinum Toxin in the treatment of Intermittent Exotropia. *Strabismus* 2014 Nov 14;22(4):176–81.
  13. Tejedor J, Rodríguez JM. Retreatment of children after surgery for acquired esotropia: reoperation versus botulinum injection. *Br J Ophthalmol* 1998 Feb 1;82(2):110–4.
  14. Duarte GS, Rodrigues FB, Marques RE, Castelão M, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020
  15. MacAndie K, Kemp E. Impact on quality of life botulinum toxin treatments for essential blepharospasm. *Orbit* 2004; 23: 207-210
  16. Rowe F, Noonan C. Complications of Botulinum Toxin A and Their Adverse Effects. *Strabismus* 2009 Dec 10;17(4):139–42.
  17. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;108(3):1432.



# FORMACIÓN DEL PERSONAL EN LA MANIPULACIÓN DE FÁRMACOS EN OFTALMOLOGÍA

**Dr. José Lamarca Mateu**  
Centro de Oftalmología Barraquer

**Dra. Margarita Ladrón de Guevara García**  
Hospital Universitario Virgen del Rocío





## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019, estimó que de los 2.200 millones de personas con discapacidad visual o ceguera, al menos la mitad de los casos podrían haberse evitado con el tratamiento adecuado<sup>1</sup>. Esto se debe a que, por un lado, gran parte de la población mundial tiene dificultades para acceder a los recursos sanitarios, y por otra parte, el acceso no garantiza el mejor tratamiento debido al gran vacío terapéutico que continúa existiendo en el tratamiento de la patología ocular. Especialmente llamativo es el caso del tratamiento farmacológico de las infecciones oculares. A pesar de que han surgido nuevos antibióticos, no se adaptan a la vía ocular ya que requieren una gran inversión en investigación y desarrollo debido a la complejidad de la anatomía y fisiología del ojo, y a que el rendimiento económico para la industria farmacéutica es bajo<sup>2</sup>.

Por tanto, en muchos casos se opta por adaptar la medicación a este particular sistema recurriendo a la formulación magistral y/o manipulación de medicamentos diseñados para otras vías<sup>3</sup>. Cobran especial relevancia la adquisición de un conocimiento profundo y de una amplia experiencia en la materia, además de la unión de esfuerzos estableciendo no solo equipos multidisciplinares a nivel local sino también alianzas a nivel nacional e internacional con universidades, institutos públicos y/o privados de investigación, y sociedades científicas<sup>2,3</sup>. Estas colaboraciones serían clave en el desarrollo y optimización del tratamiento farmacológico de la patología ocular y en la difusión de los avances científicos, alcanzando consensos que nos permitirían una actuación efectiva, reglada y uniforme.

El mayor reto para la formación del personal en la manipulación de fármacos en oftalmología pasan ineludiblemente por la constante actualización así como ampliar nuestra visión contando con diferentes perspectivas, comenzando por el relato sobre el curso clínico, continuando con el análisis de los resultados y seguimiento de los pacientes tratados que aportan los oftalmólogos, estableciéndose el farmacéutico como garante de la calidad de las preparaciones a través de su experiencia y conocimientos tanto en el cumplimiento de la normativa sobre la materia y requisitos técnicos que eviten interacciones o incompatibilidades como en la idoneidad de la misma conforme a las características del paciente y la vía de administración.

## ¿DÓNDE ESTAMOS?

Partimos de cuatro puntos clave que definen la situación actual de la formación del personal en la manipulación de fármacos en oftalmología:

1. La escasez de medicamentos autorizados y/o comercializados para la vía oftálmica que nos ha llevado a buscar otras alternativas como son la formulación magistral o la manipulación y/o adaptación de medicamentos comercializados para otras vías<sup>2,3</sup>.
2. La formulación magistral en oftalmología (colirios, inyecciones intravítreas etc), es especialmente compleja porque debe cumplir una serie de requisitos galénicos de estabilidad físico-química del principio activo, inocuidad del vehículo, pH, osmolaridad, limpidez, esterilidad y estabilidad microbiológica para obtener medicamentos adecuados a las características de la superficie ocular que precisan de un alto conocimiento sobre las características de la vía ocular y de los últimos avances científicos<sup>3,4,5,6,7</sup>.



3. A pesar de la extensión espacial que ocupa el sistema visual y sus anejos, la patología es variada y por ello sus tratamientos.
4. El farmacéutico es el responsable técnico de la preparación de medicamentos en las oficinas de farmacia y servicios de farmacia de los hospitales así como de la formación del profesional sanitario que interviene en el proceso de acuerdo con la legislación vigente<sup>8,9</sup>. Generalmente, nos encontramos que el personal sanitario implicado, enfermeros, auxiliares de enfermería y técnicos de farmacia, carece de los conocimientos necesarios para la correcta elaboración de fórmulas magistrales y la manipulación de medicamentos, ya que no está incluido en su itinerario curricular<sup>10</sup>.

Todo ello nos muestra que existe una necesidad real de implementar un plan formativo dirigido a todos los profesionales implicados, incluidos aquellos cuya actividad puede afectar al proceso de elaboración, como el personal de mantenimiento, electromedicina o limpieza que al menos deberán conocer las normas de higiene y vestimenta<sup>3,4,5,8</sup>. Tampoco podemos olvidar el papel de aquellos profesionales que nos pueden orientar no solo en la efectividad clínica del tratamiento, como los oftalmólogos, sino hacia dónde orientamos nuestro tratamiento, por ejemplo aquellas personas relacionadas con el análisis de muestras tales como anatomopatólogos, microbiólogos, técnicos de laboratorio, entre otros.

En este sentido, el plan formativo debe contemplar los diferentes niveles de cualificación existentes y otorgar competencias según la complejidad de las preparaciones a realizar. Al fin y al cabo, poder explicar a los demás, aparte de resultar un escalón importante en la pirámide de Miller, constituye una acción que refuerza la seguridad en todo el proceso.

La formación será escalonada, adecuada a la adquisición de competencias y documentada. Además, hay que tener en cuenta que no se trata de conseguir una certificación de capacidades puntual, sino que la formación debe ser continua en el tiempo con evaluaciones tanto a nivel teórico como práctico, solo así podremos garantizar el cumplimiento de los estándares de calidad exigidos en la preparación de medicamentos<sup>8</sup>.

Empezaremos definiendo la formación teórica de enfermería y del técnico de farmacia, y continuaremos con la del farmacéutico. En primer lugar, el personal debe conocer los procedimientos normalizados del área, sobre todo el procedimiento de atribuciones del personal donde se recogen las funciones, tareas y alcance de las responsabilidades del personal del área de farmacotecnia y externo<sup>3,8,11</sup>. También deberá conocer legislación y la normativa vigente sobre la elaboración de medicamentos y cómo documentar y registrar todos los pasos del proceso, incidencias detectadas y las medidas de corrección a adoptar, dominar los conceptos de unidades de medida como la concentración y la conversión entre unidades, conocer la técnica de limpieza y desinfección de manos y del utillaje, así como aprender a trabajar en condiciones de asepsia, conocer los riesgos microbiológicos asociados a la preparación de medicamentos (matriz de riesgos), los procesos de degradación, caducidad y conservación que afectan a la calidad de las preparaciones de medicamentos (físicos, químicos y microbiológicos), los controles de calidad que deben realizarse según el tipo de preparación (pH, osmolaridad, control microbiológico, características organolépticas etc), además deberá conocer cómo funcionan los equipos, aparatos, utensilios y/o dispositivos empleados en la preparación, incluida su correcta limpieza y mantenimiento<sup>3,4,5,6,7,8,11</sup>.



Una vez superada la formación teórica debe llevarse a cabo una formación práctica incluyendo una evaluación final que permitirá determinar si el personal es capaz de desempeñar correctamente determinadas tareas como la técnica de limpieza, lavado de manos, la vestimenta necesaria y cómo vestirse y desvestirse según el nivel de riesgo de la preparación (esterilidad, peligrosidad etc), y especialmente relevante en el caso de los preparados oftálmicos, el farmacéutico deberá validar la técnica de asepsia del personal implicado<sup>78</sup>. Para ello, el personal deberá llevar a cabo el proceso de elaboración estéril con medios de cultivo en lugar de con los productos habitualmente utilizados y en las mismas condiciones de trabajo. Se recomienda una validación anual para mezclas de riesgo medio-bajo y dos para las de alto riesgo<sup>12</sup>.

Teniendo en cuenta que el farmacéutico es el responsable de la formación del personal y de garantizar la calidad del medicamento elaborado, además de todo lo anterior tendrá que tener conocimientos de los requisitos exigibles en materia de selección, adquisición, controles de calidad, manipulación, características físico-químicas y toxicidades asociadas a su manipulación, adecuación a la vía de administración y a la edad del paciente de las materias primas. Conocer los ensayos de esterilidad y validación galénica incluida la aplicación de las matrices de riesgo, las especificaciones técnicas del área de farmacotecnia, de las salas blancas (grados) y de las campanas de flujo laminar, aparatos (por ejemplo calibración de las balanzas de precisión) y establecer la metodología de limpieza, periodicidad, agentes químicos permitidos y límites de tolerancia<sup>3,4,8,11</sup>. Para poder mantenerse actualizado y poder incorporar los nuevos avances científico-tecnológicos que se producen en el área sería interesante establecer una ruta de aprendizaje.

En conclusión, la formación está destinada a un equipo transversal en cuanto a disciplinas y obligaciones, y del mismo modo debe ser impartida por un equipo permanentemente actualizado de las mismas características, coordinada por el farmacéutico. La metodología busca la adquisición de competencias que claramente sigan una exquisita trazabilidad bajo la normativa vigente. Finalmente el objetivo final es incidir positivamente sobre la salud general de la población.

## ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

En el futuro nos enfrentaremos a dos grandes retos: la estandarización de la formación del personal manipulador en la elaboración de preparaciones oftálmicas y la optimización de los sistemas de administración de fármacos vía ocular garantizando las condiciones de seguridad y calidad exigidas.

En los últimos años se ha producido un gran avance en las terapias biológicas o inmunoterapias, lo que ha promovido la investigación en nanotecnología, buscando nuevos vehículos oculares que optimicen la biodisponibilidad del fármaco, el acceso y permanencia en el lugar de acción, fisiológicamente compatibles, con menor toxicidad ocular y sistémica, que permitan controlar la liberación de fármacos y mantener niveles terapéuticos, especialmente en aquellos medicamentos con características lipofílicas<sup>1,14</sup>. Esto exige un conocimiento profundo, experiencia y acceso a equipos y tecnología puntera.

Por tanto, uno de los aspectos clave va a ser la consolidación de equipos docentes multidisciplinares compuestos por oftalmólogos, farmacéuticos formulistas, farma-



céuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria y en Industria y Galénica, microbiólogos y anatomopatólogos. Además será esencial establecer alianzas con otros agentes como sociedades científicas, institutos de investigación sanitaria y universidades para conseguir llevar a la práctica clínica los últimos avances científicos.

## MENSAJES CLAVE

El farmacéutico es el responsable técnico de la formación del personal pero necesita la colaboración del oftalmólogo para conseguir los mejores resultados en salud.

El plan formativo debe contemplar los diferentes niveles de cualificación existentes y otorgar competencias según la complejidad de las preparaciones a realizar, garantizando los estándares de calidad exigidos por la normativa vigente.

Es imprescindible establecer equipos multidisciplinares y alianzas con institutos de investigación sanitaria, universidades y sociedades científicas para conseguir optimizar la administración de los medicamentos por la vía ocular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch CR, Kondiah PPD, Choonara YE, du Toit LC, Ally N, Pillay V. Biomateriales de hidrogel para su aplicación en la administración de fármacos oculares. *Frente Bioeng Biotechnol.* 2020; 8: 228.
2. Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Otero-Espinar FJ, Blanco-Méndez J y Lamas MJ. Retos en la formulación magistral oftálmica. *Farm Hosp.* vol.40 2016.
3. Fernández-Ferreiro A. Manejo, seguridad y optimización de las formulaciones tópicas oftálmicas en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela. (2015).
4. González Barcia y cols. H. Formulación magistral en oftalmología. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. 2011.
5. Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).
6. Preparaciones oftálmicas. *Real Farmacopea Española.* 5.0 ed., Vol. 5.0 ed. (Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008).
7. McElhiney LF, Association AP. *Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association;* 2013. 191 p.
8. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
9. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. *BOE*, nº 64 (16 de marzo de 2001)
10. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. *BOE*, nº 280 (22 de noviembre de 2003).
11. Real Decreto Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. *BOE*, nº 98, (24 de abril de 2014).



12. Romero Jiménez RM, Pernia López MS, Sánchez Fresneda MN y Sanjurjo Sáez M. Validación de la técnica aséptica de elaboración de nutrición parenteral en un servicio de farmacia según el capítulo 797 de la USP Nutr Hosp. 2013;28(5):1494-1497

