

Farmacología ocular

Nicolás Molina Prat
Hospital Clinic de Barcelona



Molécula farmacológica: químico que ejerce su influencia sobre uno o más componentes celulares alterando de forma más o menos específica su funcionamiento para poder llevar a cabo su efecto

Introducción

- Particularidades
- **Fármaco ideal**: efecto deseado sin efectos adversos
- **Oftalmología**: efecto local, sin efectos adversos oculares ni sistémicos
- Preferencia administración local / periocular

Farmacodinámica

- Es el efecto biológico y terapéutico de la droga (mecanismo de acción)
- **Droga:** inhiben macromoléculas, neurotransmisores, receptores hormonales, enzimas...
- **Receptor:** agonista – antagonista
- **Enzima:** activador - inhibidor

Farmacocinética

- **Droga:** absorción, distribución, metabolismo y excreción
- Vías de administración:



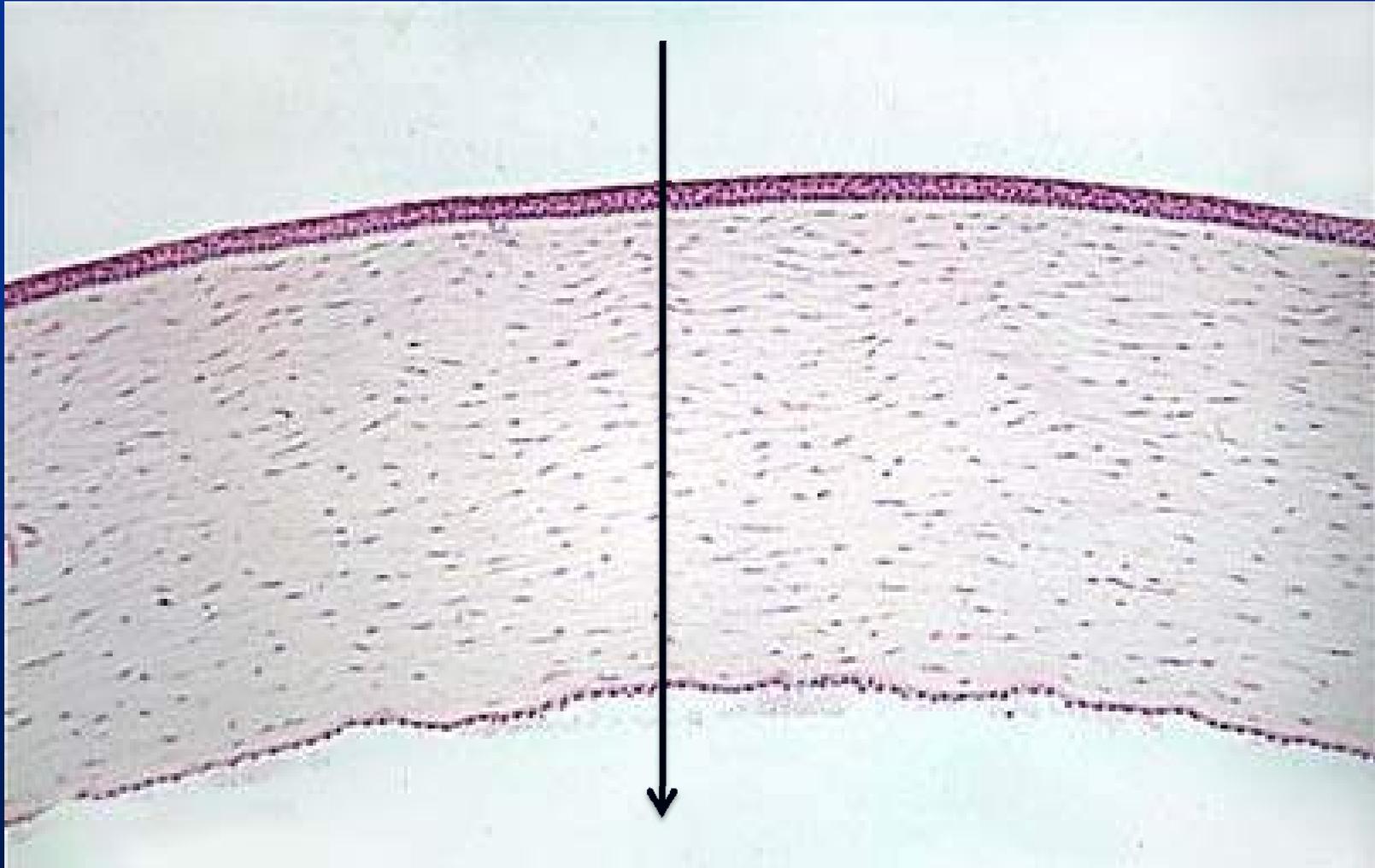
Farmacocinética

- **Administración tópica:** mayor concentración en CA y menor toxicidad sistémica
- Volumen gota: 50 μ l
- Sólo el 20% se retiene
- Lavado por lagrimeo reflejo
- 50% de la droga / 4 minutos, 17% / 10 minutos.

Farmacocinética

- **Tiempo de residencia:** cantidad de la droga que permanece en el film lagrimal
- **Aplicaciones consecutivas:** espaciar 5 minutos
- Oclusión lagrimal / cierra palpebral
- Mayor efectividad / menor toxicidad sistémica

Droga



Cámara anterior

Farmacocinética

- **Epitelio corneal:** hidrofóbico / lipofílico
- **Estroma:** hidrofílico / lipofóbico
- **Endotelio:** hidrofóbico / lipofílico
- Drogas deben ser lipofílicas e hidrofílicas
- Formas no - iónicas: lipofílicas \longrightarrow pH

Factores a considerar

- **Concentración y solubilidad de la droga:** a más alta concentración, mejor penetración (limitado por reflejo lagrimeo)
- **Viscosidad:** metilcelulosa o alcohol polivinílico aumentan el tiempo de contacto con la cornea y pueden alterar el epitelio corneal
- **pH:** pH normal 7.4, si es muy diferente puede causar reflejo de lagrimeo

Factores a considerar

- **Surfactantes:** los conservantes alteran la membrana celular en la córnea y aumentan la permeabilidad (ej: cloruro de benzalconio y tiomersal)
- **Osmolaridad:** se tolera NaCl entre 0.7 – 1.2%. Soluciones hipertónicas son mejor toleradas que las hipotónicas.

Formulaciones y vías de administración

Colirios

- **Formulación más habitual**
- 1 gota: 50 μ l
- Volumen fondo de saco conjuntival: 30 μ l (7-10 μ l)
- Medidas para aumentar la absorción:
 - Esperar 5 – 10 minutos entre aplicaciones
 - Comprimir saco lagrimal
 - Cerrar los párpados por 5 minutos



Ungüentos

- Aumentan el tiempo de contacto
- Desventajas: visión borrosa
- La droga tiene que ser liposoluble para ser útil como ungüento



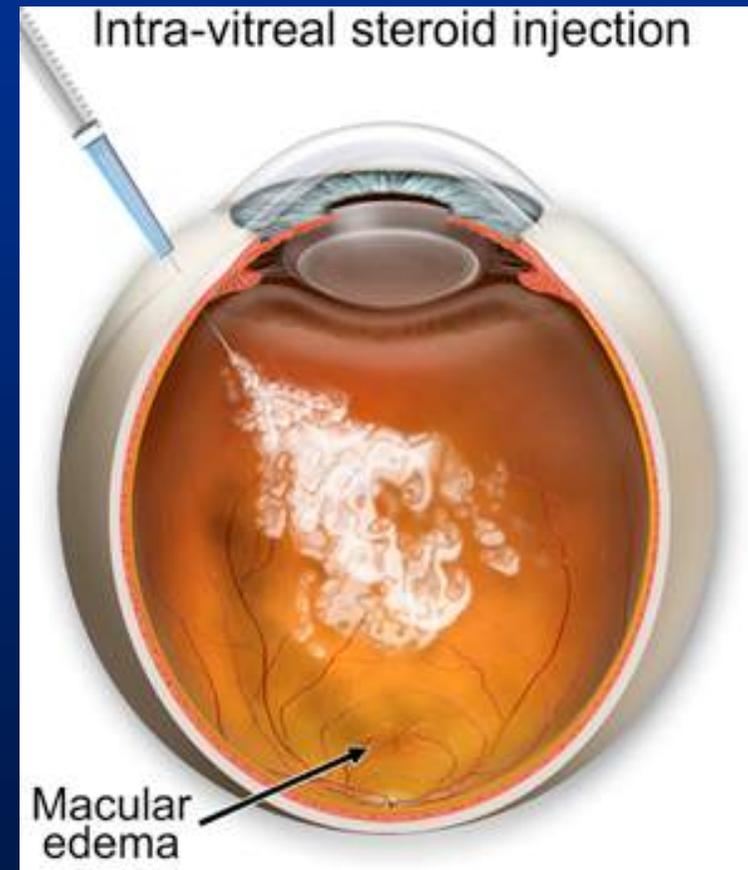
Inyecciones perioculares

- Alcanzan detrás del diafragma iridiano mejor que los fármacos tópicos
- Ej: subconjuntival, subtenon, peribulbar, retrobulbar
- Esta vía evita el epitelio conjuntival y corneal. Ideal para drogas con baja solubilidad lipídica (ej. penicilinas)
- Anestésicos y esteroides son los más utilizados



Inyección intraocular

- **Intracameral o intravítrea**
- Ejemplos:
 - **Acetilcolina / cefuroxima** durante la cirugía de catarata
 - **Antibióticos** en caso de endoftalmitis
 - **Esteroides** en edema macular
 - **Anti-VEGF** para DMAE



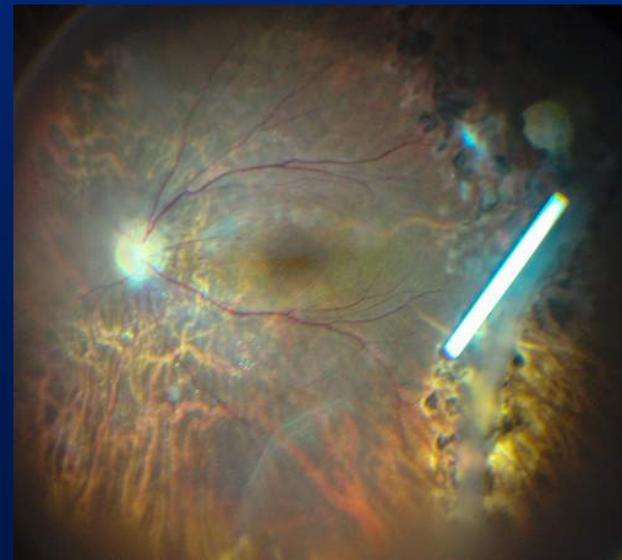
Implantes de liberación prolongada

- Sistemas que liberan la droga de forma sostenida
- Ejemplos:

Ozurdex®: dexametasona

Retisert®: fluocinolona

Implante de ganciclovir



Drogas sistémicas

- Oral, subcutáneo, intramuscular o intravenoso
- Factores que influyen en la penetración ocular:
 - **Lipofilicidad:** directamente proporcional
 - **Unión a proteínas:** inversamente proporcional
 - **Inflamación ocular:** más penetración en caso de inflamación ocular

Clasificación por familia de fármacos

Agonistas colinérgicos

- Agonistas directos
- Agonistas indirectos (reversibles)
- Agonistas indirectos (irreversibles)
- Otros

Agonistas colinérgicos

- Agonistas directos:
 - **Pilocarpina**, acetilcolina, carbacol
 - **Usos:** miosis, glaucoma
 - **Mecanismos:**
 - Miosis por contracción del músculo esfínter del iris
 - Aumentan la salida de humor acuoso a través de la malla trabecular
 - Acomodación por contracción del músculo ciliar
 - **Efectos secundarios:**
 - **Local:** visión borrosa (miopía), cefalea, cataratas, quistes iridianos, desprendimiento de retina
 - **Sistémicos:** salivación, transpiración, espasmo bronquial y urinario, náuseas, vómitos y diarrea



Agonistas colinérgicos

- **Anti-colinesterasa (indirectos):**
 - Más potentes y efecto más duradero
 - **Reversibles**
 - Fisostigmina
 - Fue usado en glaucoma y pediculosis
 - Efectos adversos a nivel neurológico

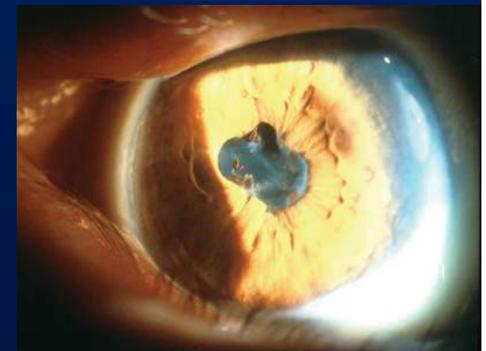
Agonistas colinérgicos

- Anticolinesterasa
 - Irreversible:
 - Echothiophate
 - Usos: endotropia acomodativa
 - Efectos secundarios: quistes de iris y catarata subcapsular posterior
 - Puede ocasionar apnea si se usa combinado con succinilcolina o procaína



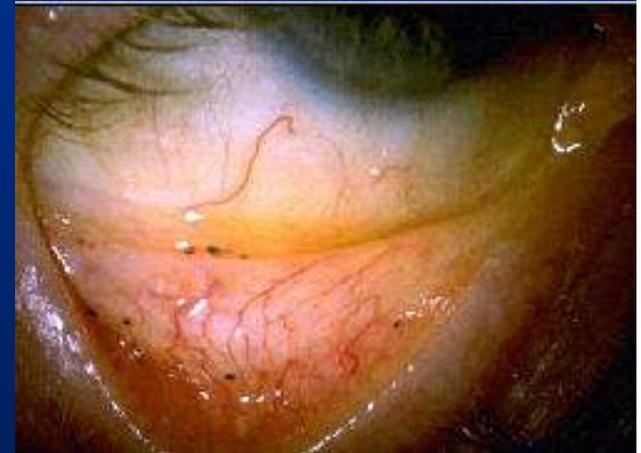
Antagonistas colinérgicos

- Tropicamida, ciclopentolato, atropina, homatropina, escopolamina
- Mecanismo: midriasis y ciclopléjia por parálisis del músculo esfínter del iris y músculo ciliar
- Usos: fundoscopia, refracción bajo cicloplejia, uveitis anterior
- Efectos secundarios:
 - Local: reacción alérgica, visión borrosa
 - Sistémico: náusea, vómitos, palidez, lipotimia, constipación, retención urinaria, y confusión
 - En niños: pueden causar flushing, fiebre, taquicardia o delirio



Agonistas adrenérgicos

- Agonistas no selectivos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2)
 - Epinefrina, depevefrina (pro-droga de la epinefrina)
 - **Usos:** glaucoma
 - **Efectos secundarios:** cefalea, arritmia, hipertensión arterial, **pigmentación conjuntival**, edema macular quístico en ojos afáquicos



Agonistas adrenérgicos

- Agonistas alfa-1
- Fenilefrina
- Usos: midriasis (sin cicloplejia), descongestionante
- Efectos secundarios:
 - Hipertensión arterial significativa especialmente en niños y adultos susceptibles
 - Congestión de rebote
 - Glaucoma de ángulo cerrado en ojos con ángulo estrecho

Agonistas adrenérgicos

- Agonistas alfa-2

- Brimonidina, apraclonidina

- **Usos:** glaucoma, profilaxis de hipertensión ocular tras procedimiento láser

- **Mecanismo:** disminución de producción de humor acuoso, y aumento del flujo uveoescleral

- **Efectos secundarios:**

- Local: reacción alérgica, midriasis, retracción palpebral

- Sistémico: sequedad bucal, cefalea, fatiga, mareos, hipotensión ortostática, síncope vasovagal

- **Contraindicaciones:** niños, usuarios de inhibidores de la MAO



Antagonistas alfa adrenérgicos

- Timoxamina, dapiprazol
- **Usos:** revertir la dilatación pupilar
- No son muy utilizados

Bloqueantes beta-adrenérgicos

- **No selectivos:** timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol
- **Selectivos:** betaxolol (beta 1 “cardioselectivo”)
- **Usos:** glaucoma
- **Mecanismo:** disminuyen la producción de humor acuoso
- **Efectos secundarios:** broncoespasmo (menos con betaxolol), insuficiencia cardiaca



Inhibidores de anhidrasa carbónica

- **Tópicos:** dorzolamida, brinzolamida
- **Sistémicos:** acetazolamida, metazolamide
- **Usos:** glaucoma, edema macular quístico, pseudotumor cerebri
- **Mecanismo:** disminución de producción de humor acuoso / LCR
- **Efectos secundarios:** miopía, **parestesias**, anorexia, síntomas GI, cefalea, alteración del gusto y olfato, hipoNa e hipoK, acidosis metabólica, litiasis renal, aplasia medular
- **Contraindicaciones:** alergias a las sulfas, usuarios de digitálicos, embarazo



Osmóticos

- **Deshidratán el humor vítreo**, lo que reduce significativamente la PIO
- Ej:
 - Jarabe de glicerol 50% (nausea, hiperglicemia)
 - Manitol 20% IV (insuficiencia cardiaca)

Análogos de prostaglandinas

- Latanoprost, bimatoprost, travoprost
- **Usos:** glaucoma
- **Mecanismo:** aumentan el flujo uveoescleral
- **Efectos secundarios:** aumento pigmentación del iris (heterocromia), crecimiento y engrosamiento de las pestañas, inflamación intraocular, edema maculas



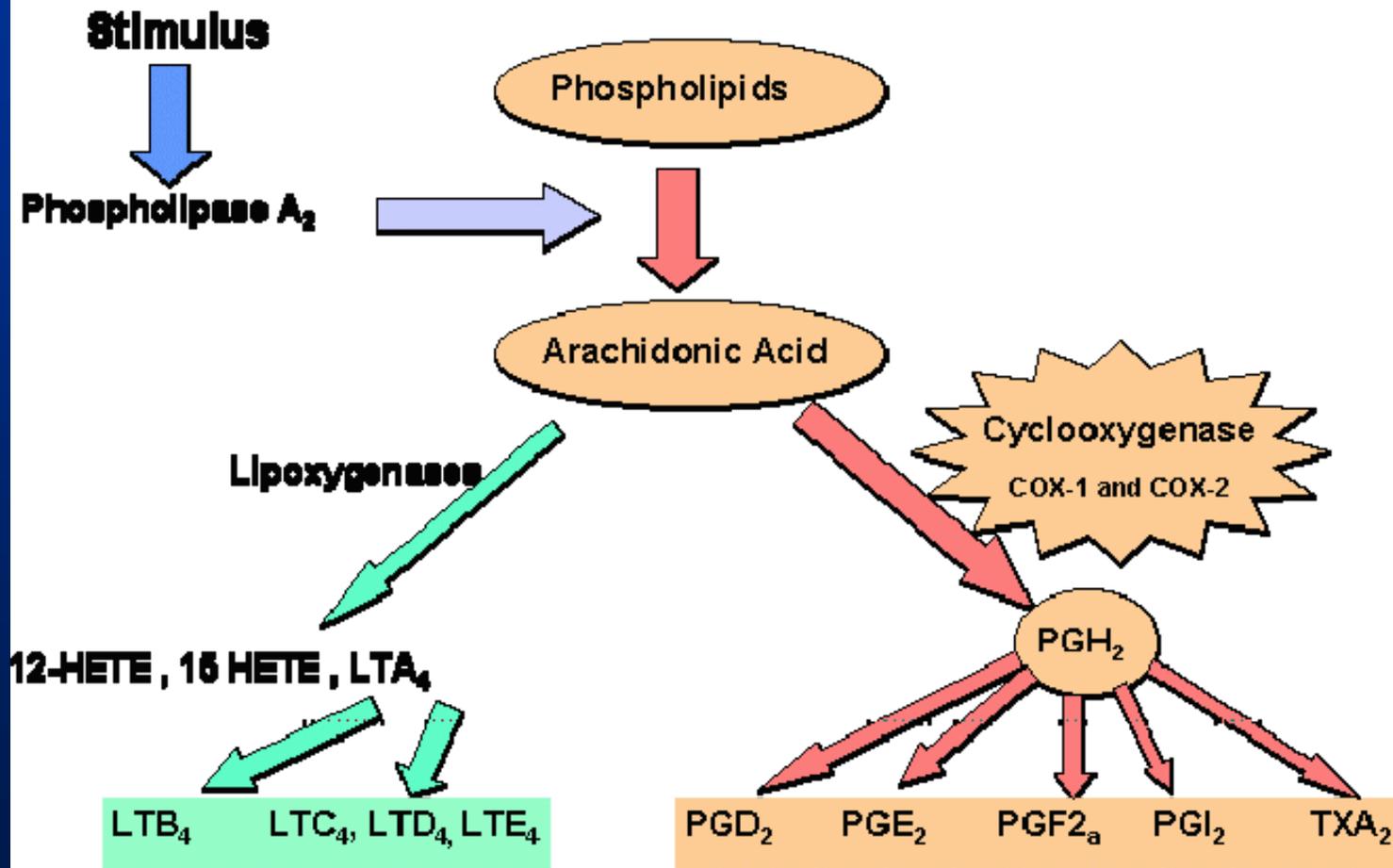
Anti-
inflamatorios

```
graph TD; A[Anti-inflamatorios] --- B[Esteroides]; A --- C[AINES]
```

Esteroides

AINES

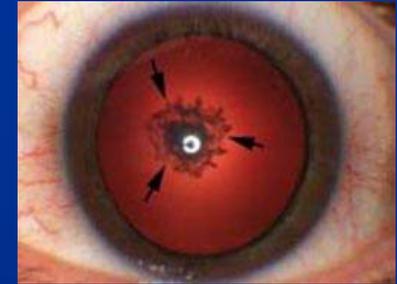
Figure 2 : Biosynthesis of eicosanoids



Corticoesteroides

- Tópicos
 - Ej: fluorometalona, rimexolona, prednisolona, dexametasona, hidrocortisona
 - **Mecanismo:** inhibición de la fosfolipasa A2, inhibición de la liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos
 - **Usos:** postop, uveitis anterior, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, transplante corneal, epiescleritis, escleritis
 - **Efectos secundarios:** inmunosupresión, glaucoma, cataratas, ptosis, midriasis, melting escleral, atrofia cutánea

Corticoesteroides



- **Sistémicos:**
 - Prednisolona, hidrocortisona
 - **Usos:** uveitis posterior, neuritis óptica, arteritis de la temporal
 - **Efectos adversos:**
 - Local: catarata subcapsular posterior, glaucoma, retinopatía serosa central
 - Sistemico: supresión eje hipotálamo-hipófisis-suprarenal, hiperglicemia, osteoporosis, úlcera gástrica, psicosis



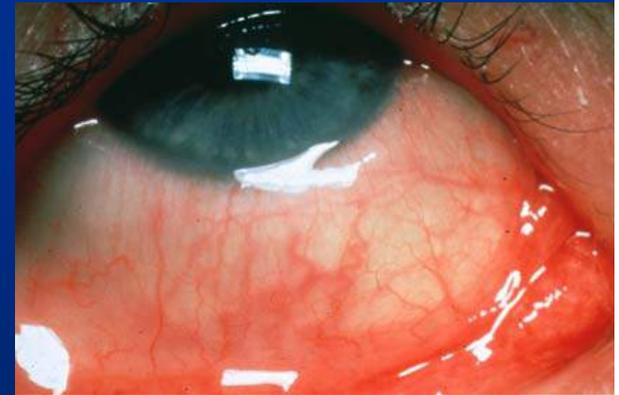
AINES

- Ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno
- **Mecanismo:** inactivación ciclo-oxigenasa
- **Usos:** postop, conjuntivitis alérgica, epiescleritis, uveitis leve, edema macular quístico, prevención de miosis intraoperatorio
- **Efectos secundarios:** ardor



Anti-alérgicos

- Evitar alérgenos, compresas frías, lubricación
- **Antihistamínicos**
- **Descongestionantes** (nafazolina, fenilefrina)
- **Estabilizadores de mastocitos** (lodoxamida, pemirolast, nedocromil, olopatadina)
- **AINES** (ketorolaco)
- **Esteroides** (fluorometolona, rimexolona, prednisolona)
- Combinaciones



Antibióticos

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Sulfas
- Tetraciclinas
- Cloramfenicol
- Aminoglicosidos
- Fluoroquinolonas
- Vancomicina
- Macrolidos

Antibióticos

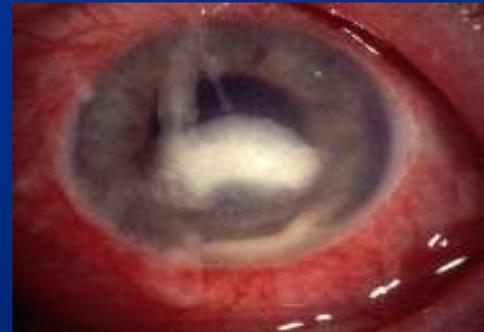
- **Tópico:** profilaxis pre y postoperatoria, tratamiento de infección bacterianas
- **Oral:** celulitis preseptal
- **Intravenoso:** celulitis orbitaria
- **Intravítreo:** endoftalmitis



Andrew Doan, MD, PhD
U of Iowa 2004

Antibióticos

- Tracoma
- **Queratitis** bacteriana
(úlceras corneal)
- **Conjuntivitis** bacteriana

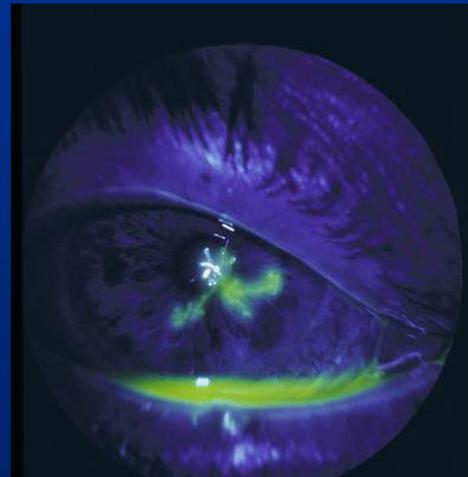


Antifúngicos

- **Usos:** queratitis fúngica, endoftalmitis fúngica
- **Polienos**
 - Dañan la membrana celular de cepas susceptibles
 - anfotericina B, natamicina
 - Efectos secundarios: nefrotoxicidad
- **Imidazoles**
 - Aumentan la permeabilidad de la membrana celular
 - miconazol, ketoconazol
- **Flucitocina**
 - Inhiben la síntesis de ADN

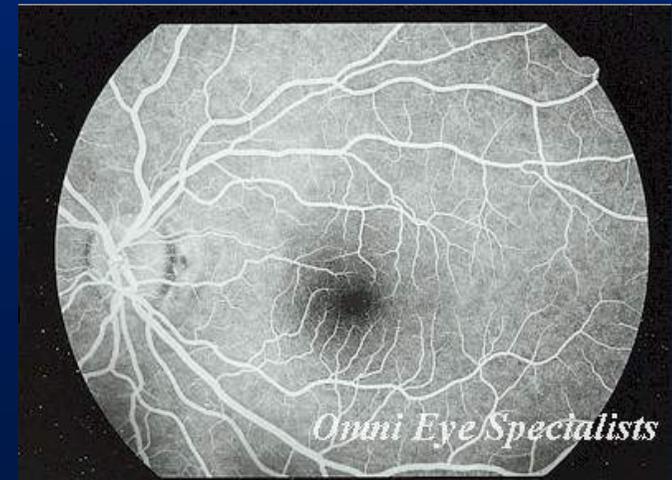
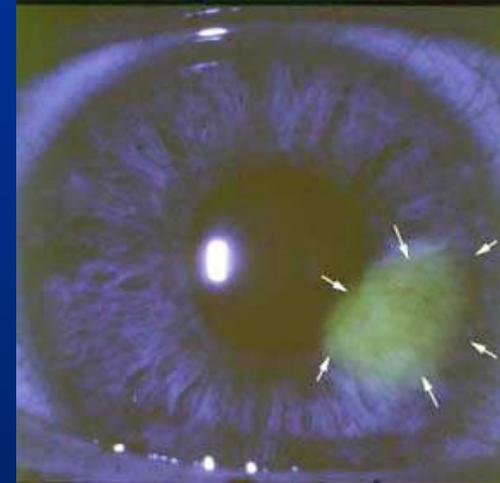
Antivirales

- Aciclovir
- Trifluridina
- Ganciclovir



Fármacos diagnósticos

- **Fluoresceína**
 - Colirios o tiras
 - **Usos:** tinción de defectos epiteliales, tonometría de aplanación, detección de fugas de humo acuoso, angiografía fluoresceínica
 - **Precauciones:**
 - Tiñen LDC
 - Pueden contaminarse con pseudomona



Fármacos diagnósticos

- Rosa bengala
 - Tiñen epitelio desvitalizado
 - **Usos:** ojo seco severo, queratitis herpética



Anestésicos locales

- Tópicos
 - Procaina, tetracaina
 - **Usos:** tonometría de aplanación, gonioscopía, cuerpos extraños, extracción de suturas, en pacientes con dolor
 - **Efectos secundarios:** tóxico para el epitelio corneal, alergias



Anestésicos locales

AGENTE	CONCENTRACION	DOSIS MAX.	INICIO ACCION	DURACION ACCION	DOLOR EN LA INYECCION
Procaína	1-4%	38 cc al 2%	2-8 min	30-45 min	+++
Lidocaína					
con adrenalina	1-2%	25 cc al 2%	4-6 min	120 min	++
sin adrenalina	1-2%	15 cc al 2%	4-6 min	60-75 min	+
Mepivacaína	1-2%	15 cc al 2%	3-5 min	2-3 horas	++++
Bupivacaína	0,25-0,75%	23 cc al 0,75%	5-30 min	2-12 horas	+++++

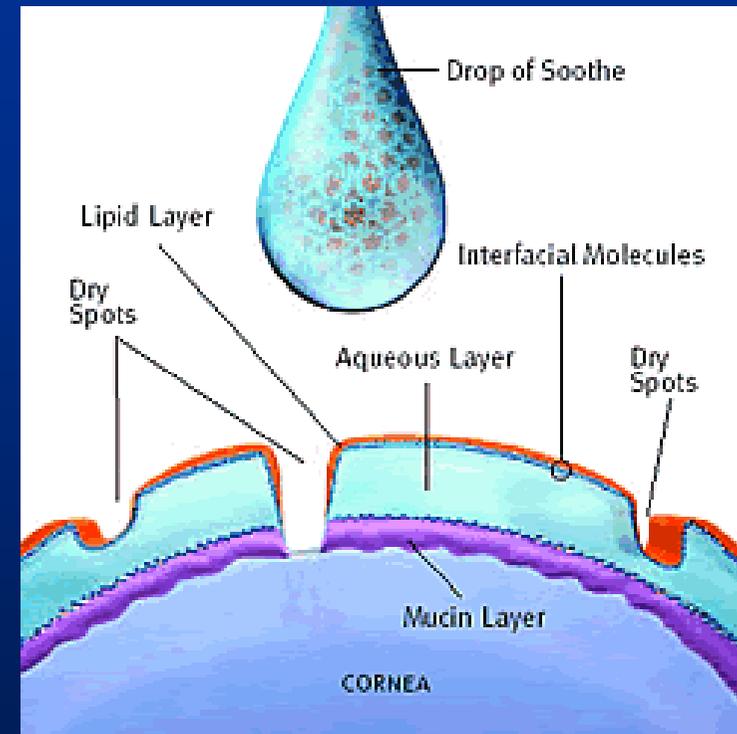
Anestésicos locales

- Infiltración orbitaria
 - Peribulbar, subtenoniana o retrobulbar
 - **Anestesia** y **akinesia** para cirugía ocular
 - Procaína, lidocaina, bupivacaina



Otros

- **Lubricantes**
 - Gotas o ungüentos
 - Celulosa, metilcelulosa, ácido hialurónico...
 - Con o sin preservantes



Otros

- Anti-VEGF
- Macugen®, Lucentis®, Avastin®
 - Inhibición de VEGF
 - Usos: DMAE, edema macular, diabetes
 - Efectos secundarios: eventos cardiovasculares



Conclusiones

- Es importante conocer la fisiología y consecuentemente la farmacología
- Existen particularidades propias de la farmacología ocular
- Mayor tendencia al uso tópico/local de fármacos