

2020-08-26

Tratamientos tópicos oculares para el segmento anterior y uso de fármacos diagnósticos en población pediátrica

Adriana Camila Gayón Muñoz

Universidad de La Salle, Bogotá, agayon01@unisalle.edu.co

Nancy Piedad Molina-Montoya

Universidad de La Salle, Bogotá, nanmolina@unisalle.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo>



Part of the [Eye Diseases Commons](#), [Optometry Commons](#), [Other Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Commons](#), and the [Vision Science Commons](#)

Citación recomendada

Gayón Muñoz AC y Molina-Montoya NP. Tratamientos tópicos oculares para el segmento anterior y uso de fármacos diagnósticos en población pediátrica. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul*. 2020;(1): 11-28. doi: <https://doi.org/10.19052/sv.vol18.iss1.2>

This Artículo de Investigación is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

Tratamientos tópicos oculares para el segmento anterior y uso de fármacos diagnósticos en población pediátrica*

Topical Eye Treatments in the Anterior Segment and Use of Diagnostic Drugs in Pediatric Populations

ADRIANA CAMILA GAYÓN MUÑOZ**
NANCY PIEDAD MOLINA MONTOYA***

Recibido: 5 de noviembre de 2019. Aprobado: 31 de marzo de 2020. Versión Online First: 30 de julio de 2020.
Publicación final: 1 de agosto de 2020

RESUMEN

En los niños, la prescripción de medicamentos para el diagnóstico y tratamiento de patologías de segmento anterior representa un gran reto para los profesionales de la salud, debido a que se requiere de un amplio conocimiento sobre el momento de prescribirlos y de ofrecer tratamientos efectivos, con mínimo riesgo de generar efectos adversos. Este trabajo tuvo como propósito referenciar aspectos que se deben tener en cuenta en la formulación de medicamentos tópicos oculares, para el diagnóstico y tratamiento de patologías oculares de segmento anterior, en niños menores de 12 años. Para esto, se adelantó una búsqueda y revisión documental, en diferentes bases de datos académicas y científicas, como SciELO y PubMed, en el periodo 1993-2019. Dentro de los resultados, se describen aspectos importantes, como la farmacocinética y fisiopatología, para tener en cuenta en el diagnóstico y tratamiento de las patologías oculares más frecuentes en la población infantil con base en la recomendación de los autores. Finalmente, se concluye que, para la prescripción de medicamentos oculares en la población infantil, es fundamental determinar las dosis adecuadas para evitar efectos tóxicos, considerando aspectos de fisiopatología y farmacocinética. Se evidencia la oportunidad de ampliar la investigación en Colombia sobre medicamentos tópicos oculares, así como la necesidad de que se comercialicen en nuestro país antibióticos de este tipo para pacientes menores de 6 meses, y antialérgicos y antiinflamatorios para uso en menores de dos años.

Palabras clave: patología ocular, tratamiento ocular, niños, efectos adversos, medicamentos, colirios

*Artículo de revisión.

**Optómetra M. Sc. Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. ✉ agayon01@unisalle.edu.co  <https://orcid.org/0000-0003-1832-8365>

***Optómetra, M. Sc., Ph. D. Docente investigadora de la Universidad de La Salle. Bogotá, Colombia. ✉ nanmolina@unisalle.edu.co  <https://orcid.org/0000-0001-5239-1304>

Cómo citar este artículo: Gayón Muñoz AC y Molina Montoya NP. Tratamientos tópicos oculares para el segmento anterior y uso de fármacos diagnósticos en población pediátrica. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul.* 2020;18(1):11-28. <https://doi.org/10.19052/sv.vol18.iss1.2>



ABSTRACT

Drug prescription in children intended to diagnose and treat pathologies in the anterior segment poses a big challenge to the eye doctors as it requires a broad knowledge thereof at the time of prescribing and administering effective treatments while ensuring a minimal risk of adverse effects. This work aims to provide a reference of some points to take into account when prescribing topical eye drugs, either for diagnosing or treating eye pathologies in the anterior segments in children below 12 years old. To do so, a document search and review was conducted in among different scholarly and scientific databases such as SciELO and PubMed for the term 1993-2019. The Results section describes important aspects such as pharmacokinetics and physiopathology to consider when it comes to diagnose or treat those eye pathologies most frequently found among children, based on recommendations by previous authors. Finally, a conclusion is drawn that when prescribing eye drugs to children is quite important to determine the right doses in order to prevent toxic effects by considering the physiopathological and pharmacokinetic aspects involved. This work shows an opportunity to encourage more research in Colombia on topical eye drugs and uncovers the need to provide this kind of antibiotics for children below 6 months old and anti-allergic and anti-inflammatory drugs for children below 2 years old in our country.

Keywords: glaucoma, open-angle glaucoma, neovascular glaucoma, ocular hypertension, intraocular pressure

INTRODUCCIÓN

El tratamiento tópico de patologías del segmento anterior en la población pediátrica menor de 12 años es un hecho cotidiano, debido a que dicha población presenta diferentes condiciones alérgicas o infecciosas a este nivel de forma común.

En efecto, según el análisis de los registros individuales de prestación de servicios de salud (RIPS) correspondientes al periodo 2009-2010 (1) y publicaciones realizadas en diferentes regiones, como la Amazonía y la Orinoquía (2,3), en Colombia, a nivel general, los diagnósticos del segmento anterior más frecuentes en la población infantil incluyen blefaritis, orzuelo y conjuntivitis de tipo bacteriano y alérgico.

La prescripción de medicamentos para el tratamiento de patologías de segmento anterior en los niños representa un gran reto para los profesionales de la salud. Batchelor y Marriot (4) sugieren que prescribir medicamentos en esta población es complejo, debido a que se expone a un riesgo mayor de efectos secundarios. Por esto, es necesario entender los diferentes cambios del desarrollo y las condiciones fisiológicas, con el fin de realizar los ajustes pertinentes y evitar formularlos con dosis utilizadas en adultos (4,5).

Asimismo, Vaajanen y Vapaatalo (6) indican que, aunque se asume que los medicamentos usados para terapia local (dermatología, oftalmología etc.) solo producen ciertos efectos en el órgano tratado, si no se presenta un proceso de absorción y eliminación adecuado, pueden surgir efectos sistémicos nocivos que pondrían en riesgo la vida del paciente.

Dentro de los efectos adversos relacionados con una dosis inadecuada se incluyen: desepitelización corneal, procesos inflamatorios y reacciones alérgicas e, incluso, efectos sistémicos como taquicardia, hipertensión y síntomas gastrointestinales. Estos últimos son más comunes en niños debido a que el volumen de agua corporal es menor, por lo que hay mayor concentración del fármaco en el plasma sanguíneo y un proceso lento de eliminación (6,7).

Por lo anterior, es importante tener en cuenta los diferentes grupos de edad en los que se divide la población pediátrica a la hora de pensar en iniciar un tratamiento con medicamentos, pues estos grupos difieren en términos de tamaño, composición corporal, fisiológica y bioquímica. Para esto, la Agencia de Medicamentos y Alimentación (FDA) refiere la siguiente clasificación (tabla 1):

Tabla 1. Clasificación de los grupos de edad según la FDA

GRUPO	EDADES
Neonatos	Recién nacidos a 1 mes
Lactantes	1 mes de nacidos a dos años
Niños en desarrollo	2 años a 12 años

Fuente: elaboración propia con base en la clasificación de la FDA

En Colombia, la disponibilidad de información sobre los medicamentos en cuanto al diagnóstico y tratamiento de patologías de segmento anterior en la población infantil es mínima. En general, se sugiere que estos no se deben usar en niños menores de 3 años y que no se ha comprobado su seguridad y eficacia. Sin embargo, desde hace algunos años, se han reportado informes en los cuales se hace referencia a síndromes confusionales en pacientes pediátricos luego del uso de ciclopentolato, lo cual es atribuible a altas dosis y concentraciones del fármaco utilizado en esta población (8).

Adicionalmente, es importante señalar que los fármacos pediátricos son una prioridad para la investigación, pues establecen las necesidades de cada paciente por encima de las consideraciones del mercado (9). Asimismo, la revisión de la literatura evidencia que no hay estudios en nuestro país que aporten al conocimiento sobre el uso exclusivo de fármacos tópicos oculares en esta población.

Por tanto, es necesario realizar investigación con población infantil a partir de sus particularidades fisiopatológicas y farmacocinéticas, teniendo en cuenta que la prescripción de medicamentos debe suplir sus necesidades con eficacia y seguridad(10). En este sentido, este artículo tiene como objetivo referenciar aspectos que se deben considerar para la formulación de medicamentos tópicos oculares en niños menores de 12 años en

cuanto al diagnóstico y tratamiento de patologías oculares de segmento anterior

METODOLOGÍA

La metodología se fundamenta en una revisión documental. La búsqueda de los artículos se realizó en las bases de datos académicas y científicas SciELO y PubMed, teniendo en cuenta las siguientes palabras clave: **farmacología ocular, medicamentos, patologías, normatividad de medicamentos y niños**, en inglés y español. Dentro de los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta artículos de investigación, revisión y otras tipologías documentales, como guías de práctica clínica, publicados en el periodo de 1993-2019, que describieran los aspectos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de patologías del segmento anterior en niños. Adicionalmente, se buscó información en textos relacionados con el tema para complementar los conceptos básicos.

Se seleccionaron los artículos, se leyeron los resúmenes y se eligieron aquellos que permitieran cumplir con el objetivo planteado. Se realizó la lectura completa de cada artículo, identificando y seleccionando el material relevante de cada uno para producir el documento final.

RESULTADOS

Para la prescripción de medicamentos en la población pediátrica se deben tener en cuenta aspectos relacionados con la farmacocinética, sus procesos y diferentes características en el desarrollo fisiológico en los niños, además de las patologías en segmento anterior más prevalentes y las opciones terapéuticas más seguras en este grupo de edad se presentan a continuación.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética es esencial en la terapia con medicamentos en lo que respecta a la individualización de dosis en los diferentes grupos de edad, y dentro de estos en niños y adultos mayores (5).

Está influenciada por varios factores del paciente, como la edad, el sexo, la composición genética y la condición de la enfermedad, entre otros (11). Los parámetros farmacocinéticos son determinados por cuatro procesos fundamentales: absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos. En el tejido ocular existen algunos cambios a nivel anatómico y fisiológico generados por barreras oculares, que llegan a afectar la biodisponibilidad intraocular. Adicionalmente, se deben tener en cuenta factores como el drenaje del líquido precorneal, la unión fármaco-proteínas lagrimales, la absorción sistémica del fármaco y la unión fármaco-melanina (12).

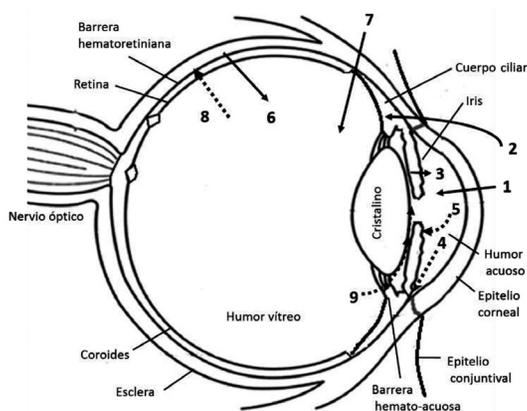


Figura 1. Vías de los fármacos oculares

Fuente: elaboración propia con base en Urtti (13)

En la figura 1 se pueden observar las diferentes vías de distribución de los fármacos oculares. La vía principal para que el fármaco ingrese a la cámara anterior es a través de la córnea (1). Algunos fármacos grandes e hidrófilos prefieren la vía conjuntival y escleral, y luego se difunden hacia el cuerpo ciliar (2). Después de la administración sistémica, los compuestos pequeños pueden difundirse desde los vasos sanguíneos del iris a la cámara anterior (3). Desde la cámara anterior, los fármacos son eliminados ya sea por el flujo de humor acuoso (4) o por el flujo de sangre venosa después de la difusión, a través de la superficie del iris (5). Después de la admi-

nistración sistémica, los fármacos deben pasar a través del epitelio pigmentario de la retina o el endotelio capilar de la retina para alcanzar la retina y el humor vítreo (6). Alternativamente, los fármacos pueden ser administrados por inyección intravítrea (7). Los fármacos se eliminan del vítreo a través de la barrera hematorretiniana (8) o por difusión en la cámara anterior.

Existen algunas limitaciones fisiológicas y anatómicas en la administración de medicamentos oculares, debido a que solo se puede absorber una pequeña porción de la dosis instilada tópicamente y el tiempo que se mantiene el medicamento en la superficie es reducido (14). Además, el drenaje y recambio de lágrima, la absorción conjuntival y la baja permeabilidad de la membrana epitelial de la córnea generan deficiencia en la biodisponibilidad ocular de cada una de las formas farmacéuticas (12).

Después de la administración tópica en la superficie ocular, el fármaco comienza a dividirse en el epitelio corneal, donde permanece durante un tiempo prolongado o se absorbe lentamente en el estroma corneal, y luego se libera en la cámara anterior, donde solo una pequeña fracción se absorbe desde la conjuntiva hacia la esclerótica, seguido de la úvea y el segmento posterior del ojo (11).

Los niños están en un riesgo mayor de presentar efectos secundarios sistémicos debido a que la dosis no se ajusta según el peso y el desarrollo fisiológico (por ejemplo, el desarrollo del hígado). En los neonatos, existen diferencias significativas en la fisiología, lo que afecta el proceso de farmacocinética en esta población (15). El volumen de lágrima en el recién nacido es menor que en el adulto; en efecto, la cantidad típica reportada en los neonatos es de 0,5 μL , en niños mayores de 2,5 μL y 6 μL en adultos (16). Asimismo, en el ojo, las membranas son más delgadas en el recién nacido y lactantes, por lo que la absorción y la permeabilidad corneal puede llegar a ser más rápida en esta población (4).

Adicionalmente, es importante contemplar que, a nivel sistémico, los bebés son muy vulnerables

debido a su incapacidad para metabolizar eficazmente un fármaco por el déficit de las enzimas citocromo CYP y por una barrera hematoencefálica inmadura (5). La absorción de las gotas oculares se da en concentraciones plasmáticas altas de fármaco circulante debido al tamaño reducido del paciente pediátrico (4).

Por tanto, comprender los cambios a nivel ocular durante el crecimiento del niño, la composición corporal, la función de los órganos, la ontogenia de las vías de biotransformación de fármacos y la progresión de la patología es importante para identificar la dosis inicial para la población pediátrica (17).

FÁRMACOS DIAGNÓSTICOS

Medicamentos ciclopléjicos

Estos medicamentos se utilizan para generar una parálisis farmacológica del músculo ciliar, de manera que inhiben principalmente la acomodación y, a su vez, evitan la acción de la acetilcolina en los sitios de receptores muscarínicos. Según su mecanismo de acción, los ciclopléjicos se denominan agentes anticolinérgicos, antimuscarínicos o parasimpaticolíticos (18,19).

En los pacientes pediátricos, los medicamentos ciclopléjicos se utilizan frecuentemente en el examen visual para la refracción bajo cicloplejía. Este procedimiento es sugerido por la Asociación Americana de Optometría para la primera evaluación de preescolares y para las valoraciones sucesivas en casos de errores refractivos altos, estrabismo y ambliopía. Se recomienda la cuidadosa elección del fármaco de acuerdo con la edad, el uso de las menores concentraciones que produzcan adecuada cicloplejia y la oclusión de los puntos lagrimales para reducir la absorción sistémica (20).

Por su parte, la Academia Americana de Oftalmología indica que la dosis de los agentes

ciclopléjicos se debe determinar según el peso del niño, la historia de dilatación y el color del iris (21).

Ciclopentolato

El ciclopentolato es un agente antimuscarínico sintético del mismo grupo de medicamentos que la atropina. Actúa bloqueando la respuesta del músculo del esfínter del iris y del músculo del cuerpo ciliar, lo que produce, de esta manera, dilatación pupilar (midriasis) y parálisis de la acomodación (cicloplejía) (22). Esta solución pasa fácilmente a través del conducto naso lagrimal; es absorbida local y sistémicamente a través de la superficie conjuntival, la mucosa nasal y el tracto gastrointestinal (este último por la vía nasolagrimal). Si pasa a la circulación sistémica, puede llegar a tener efectos neurotóxicos (23). Este fármaco está indicado principalmente para el diagnóstico de los diferentes errores de refracción, así como para el estudio del fondo de ojo. La concentración disponible en Colombia es al 1 %.

Debido a la importancia que genera este medicamento en la práctica clínica, es necesario tener en cuenta los efectos tóxicos sistémicos en los niños con bajo peso corporal, reportados por diferentes estudios. En general, se puede presentar enrojecimiento, taquicardia, intolerancia alimentaria, efectos en el sistema nervioso central (SNC) como somnolencia, convulsiones, ataxia, alucinaciones y cambios en el comportamiento (24,25).

Rajeev et al. (24) reportaron un caso de un niño de 6 años que fue tratado en el servicio de oftalmología por un traumatismo contuso en el ojo. Se sospechó de una lesión intraocular y se procedió a dilatar la pupila con ciclopentolato al 1 %, administrándolo 3 veces en intervalos de 5 minutos. 30 minutos después de la instilación, el niño comenzó a comportarse de manera anormal, inquieto, tuvo ataxia y movimientos bruscos, la frecuencia de pulso estuvo en 110/min y la presión arterial era de 120/100 mm de Hg (más del 95 % para su edad). El niño recibió tratamiento de

apoyo con fluidos intravenosos, monitoreo cardiaco y respiratorio constante; 8 horas después, el niño se recuperó completamente y fue dado de alta.

Zafra et al. (8) presentan el caso de una paciente de 6 años de edad, con un síndrome confusional agudo secundario a la administración tópica ocular de gotas de ciclopentolato: actitud de nerviosismo, alucinaciones y lenguaje incoherente. Se realizaron exámenes de orina, electrocardiograma, entre otros, que arrojaron resultados normales; esta reacción adversa fue transitoria y sin secuelas posteriores, la paciente fue dada de alta y se realizó seguimiento domiciliario.

Estos casos revisten un gran interés para recordar que los agentes parasimpaticolíticos de uso tópico ocular pueden tener efectos adversos sistémicos, por lo cual el personal del área de la salud debe conocerlos, e informar y alertar a los padres sobre posibles riesgos. Estas reacciones sistémicas suelen presentarse con mayor frecuencia en concentraciones del 1 % y con administraciones repetidas. En este sentido, las dosis bajas se consideran más seguras e igualmente eficaces para el estudio de la refracción en la edad infantil (26).

Dentro de las indicaciones, no se recomienda en niños menores de 6 meses y en mayores aplicar una gota en cada ojo. La concentración sugerida en pacientes mayores de seis meses es 0,5 %. Se sugiere observar al paciente mínimo por 45 minutos después de la instilación del medicamento (27,28). En niños mayores de 12 meses, puede usarse en concentraciones del 1 %.

Finalmente, los efectos adversos más comunes son estreñimiento, taquicardia, fotofobia, aumento de la presión intraocular, confusión, náuseas, vómito y mareo (27,29).

Atropina

Es un antimuscarínico de acción larga utilizado en exploraciones de refracción ciclopléjica, principalmente en niños. También se utiliza para inmovilizar

el músculo ciliar y el iris, y para prevenir la formación de sinequias posteriores en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares como la iritis y la uveítis (30). Es un antagonista de los receptores muscarínicos; el esfínter del iris y el músculo ciliar se relajan, lo cual produce midriasis y aumenta la tensión de la zónula de Zinn. De esta manera, el cristalino pierde grosor, enfoca objetos lejanos e impide que el cristalino pueda aumentar su potencia refractiva para enfocar objetos cercanos (acomodación), lo que genera cicloplejía (parálisis de la acomodación) (31). En Colombia, se encuentra disponible en una concentración de 1 %.

En niños mayores de 3 meses de edad, está recomendado aplicar una gota tópica en el fondo del saco conjuntival. En niños mayores de 3 años se puede repetir dosis, según sea necesario, hasta 2 veces al día (34). Por ejemplo, en países como Francia, la concentración recomendada depende de la edad: menores de dos años, al 0,3 %; de los dos a ocho años, 0,5 %, y mayores de 8 años, al 1 % (35). En un estudio multicéntrico realizado por Wakayama et al. (36) en niños menores de 15 años, encontraron que la atropina tuvo una tasa de incidencia de efectos secundarios 7 veces superior que el ciclopentolato y que, en niños menores de un año, no es recomendable su uso en concentraciones del 1 %.

Los efectos adversos se derivan de la absorción sistémica de la atropina e incluyen somnolencia, inquietud, debilidad, sed, fiebre, confusión mental, fotofobia, efectos en el sistema nervioso central (SNC); en tratamientos prolongados puede ocasionar conjuntivitis folicular, congestión vascular, edema, exudados y dermatitis. Estos son más frecuentes en niños pequeños por lo que se recomienda el uso de pomadas en vez de soluciones por presentar una absorción sistémica menor (18,32,33).

Tropicamida

Es un fármaco sintético de administración tópica ocular como midriático y ciclopléjico, anti-

colinérgico de corta duración, útil para medir errores refractivos en niños con baja y moderada hipermetropía y su efecto es aproximadamente de 6 horas (18,37). Está recomendada para niños mayores a 1 mes en Italia y desde el nacimiento en Estados Unidos (38). En Colombia, este medicamento es más utilizado como midriático que como ciclopléjico.

Fenilefrina

La fenilefrina es un simpaticomimético adrenérgico que se utiliza por vía tópica oftálmica como agente midriático; produce contracción del músculo dilatador del iris sin suprimir la acomodación ocular por parálisis del músculo, es decir, sin cicloplejía. Se utiliza principalmente en el examen de fondo de ojo, cirugía intraocular, tratamiento de la uveítis anterior, glaucoma o alérgicos a la atropina (39). En Colombia se cuenta con disponibilidad de fenilefrina 2,5 % y 10 %.

El Formulario Nacional Británico para niños (BNF for Children), actualizado a enero 2011-2012, recomienda que la concentración de fenilefrina en el paciente pediátrico debe ser del 2,5 %. Con este medicamento se obtiene midriasis entre los 60 y 90 minutos con duración de hasta 7 horas. La concentración de fenilefrina al 10 % está contraindicada en niños debido al riesgo de efectos sistémicos cardiovasculares, como el aumento de la presión arterial y arritmias cardíacas, a pesar de que con esta concentración se logre un efecto midriático mayor. Por esto, en niños menores de 1 año se recomienda instilar una gota en cada ojo de fenilefrina al 2,5 % (22,40).

De acuerdo con lo anterior, y a pesar de ser medicamentos utilizados frecuentemente en la consulta de optometría y oftalmología, en Colombia no se encuentran documentos, guías, normas e investigaciones acerca de la dosis específica para la población pediátrica, teniendo en cuenta las condiciones fisiológicas y anatómicas de estos. No obstante, algunos estudios de investigación

en otros países han fijado la dosificación de ciclopléjicos en pacientes pediátricos.

PATOLOGÍAS DE SEGMENTO ANTERIOR COMUNES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Infección ocular

Las infecciones oculares se relacionan con diferentes microorganismos, bacterias, hongos o parásitos. La superficie externa del ojo está colonizada por bacterias que no generan ninguna consecuencia negativa para este; sin embargo, cuando las condiciones normales se modifican y se pierde el equilibrio entre la flora habitual y la superficie externa del ojo, y se supera el sistema inmunitario del huésped, surge una infección activa a través de células de adhesión molecular. El desarrollo de la infección se caracteriza por la penetración e invasión del patógeno en el tejido ocular, por lo que se genera una serie de variaciones en los mecanismos moleculares, inmunológicos y bioquímicos, como cambios de pH, presencia de toxinas específicas y fiebre (41,42).

Así pues, para el tratamiento de las infecciones a nivel ocular son de gran importancia los agentes antimicrobianos. Estos actúan sobre las enzimas que sintetizan la pared de bacterias; los ribosomas bacterianos inhiben la síntesis de proteínas y enzimas para la síntesis de nucleótidos o replicación del ADN. Su mecanismo de acción es variable, suelen desarrollar su efecto mediante la alteración de la actividad metabólica de la bacteria, por toxicidad selectiva, inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, de la síntesis y función de la membrana celular o de la síntesis de proteínas (41).

En cuanto a la conjuntivitis infecciosa, se ha encontrado que generalmente es causada por bacterias en un 80 % de los casos; virus, en un 12 %, y alergia, en un 2 % (43). Dentro de los patógenos involucrados se encuentran: *Haemophilus influenzae* (50 %), *Streptococcus pneumoniae* (25 %) y *Moraxella catarrhalis* (menos del 5 %). Otros menos comunes son los bacilos gramnegativos, bacterias gram positivas, *Staphylococcus* y especies de

clamidia, que se encuentran en cultivos conjuntivales y de párpados en niños con conjuntivitis (44).

También, Orden-Martínez *et al.* (45) revisaron los aislamientos de 596 exudados conjuntivales de los últimos 3 años (2000-2002), procedentes de pacientes pediátricos extrahospitalarios del área 6 de Madrid, con diagnóstico de conjuntivitis aguda. Encontraron que las bacterias más prevalentes en esta población fueron *S. aureus*, significativamente más frecuente ($p < 0,0001$) en niños de 7 a 14 años; *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus viridans* y bacilos gram negativos no fermentadores (BGNNF), que se aíslan significativamente con más frecuencia ($p < 0,05$) en lactantes; y *S. pneumoniae* ($p < 0,05$), en niños entre 2 y 6 años.

Teniendo en cuenta las diferentes formas de presentación clínica de esta patología, es fundamental verificar el patógeno causante de la conjuntivitis, para así realizar un tratamiento más efectivo. En este sentido, se recomienda que el profesional de la salud utilice herramientas de diagnóstico como un cultivo de la conjuntiva con el fin de determinar la causa bacteriana específica principalmente en niños menores de 6 meses (45,46).

Blefaritis

Es una enfermedad crónica inflamatoria, multifactorial y frecuente de los párpados. Según las estructuras comprometidas, se clasifica en blefaritis anterior, si afecta las glándulas de Zeiss y Moll, y en blefaritis posterior, si afecta las glándulas de Meibomio (47). Su origen puede ser multifactorial por lo que debe ser tratada de diversas maneras, más aún si hay patologías asociadas, como la disfunción de la película lagrimal, infecciones virales, dermatitis seborreica alérgica, conjuntivitis o queratitis. Dentro de los síntomas y signos se encuentran: lagrimeo, visión borrosa y sensación de cuerpo extraño, edema y eritema del margen palpebral. También puede observarse en el examen madarosis, poliosis y triquiasis (48).

El tratamiento incluye, como primera medida, una exhaustiva y constante higiene de los párpados y del borde libre palpebral, la aplicación de antibióticos tópicos (azitromicina, eritromicina, bacitracina, tobramicina, polimixina B, neomicina) y de corticoesteroides. La prescripción de estos fármacos se hará dependiendo de la edad del paciente (tablas 2, 4 y 5) (41).

Orzuelo

Es una infección bacteriana aguda que suele presentarse con inflamación eritematosa y dolorosa del párpado, ya sea en el párpado interno (glándulas de Meibomio) y externo (glándulas de Zeiss y Moll) (49).

El orzuelo externo es superficial y se localiza en la base de una pestaña. Suele comenzar con dolor, enrojecimiento y sensibilidad a la palpación del borde palpebral, y puede acompañarse de lagrimeo, fotofobia y sensación de cuerpo extraño. El absceso acaba rompiéndose, segregando pus y el dolor hasta aliviarse. El orzuelo interno, menos frecuente pero más doloroso que el orzuelo externo, es más profundo y puede verse a través de la conjuntiva, de modo que se observa una pequeña elevación o zona amarillenta en el lugar de la glándula afectada. En este caso, se forma un absceso hacia el lado conjuntival del párpado y raramente se rompe de forma espontánea (50,51). En estos casos se espera una recuperación espontánea. Se recomienda iniciar tratamiento con compresas de agua tibia acompañada de masaje con antibiótico en ungüento como por ejemplo gentamicina 0,3 % o tobramicina 0,3 % (41,51).

ANTIBIÓTICOS

Según la normatividad de Estados Unidos, Europa, Italia y la literatura seleccionada se menciona cada uno de los antibióticos y la edad en la cual se sugiere formular en la población pediátrica:

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos utilizados a nivel ocular incluyen gentamicina, neomicina y tobramicina. Estos actúan en un espectro gram negativo en contra de *E. coli*,

Pseudomona aeruginosa, *Staphylococcus* sp., entre otros. Por vía tópica, presentan toxicidad en el epitelio corneal y pueden producir lagrimeo, fotofobia, edema palpebral, quemosis y eritema conjuntival (tabla 2) (52).

Tabla 2. Edad recomendada para la prescripción de aminoglucósidos

	MELTON & THOMAS (2016)	ESTADOS UNIDOS	ITALIA	EUROPA
Gentamicina 0,3%	N/A*	>1 año	>3 años	Desde el nacimiento
Neomicina	S/I**	N/A	N/A	Desde el nacimiento
Tobramicina 0,3 %	>2 meses	N/A	>1 año	S/I

*N/A: no aplica.

** S/I: sin información.

Fuente: elaboración propia, con base en Fortiguerra et al. (38) y Melton y Thomas (53).

Macrólidos

Son fármacos que tienen un espectro de acción específico contra cocos gram negativos como *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia*. Su actividad se considera bacteriostática contra la mayoría de los microorganismos y se recomienda para el tratamiento de blefaritis, blefaroconjuntivitis producidas por *Staphylococcus* (42,54).

La edad recomendada para la prescripción de macrólidos es de niños mayores de 2 meses de edad (53) en Estados Unidos y Europa. No se encontró información sobre el uso de macrólidos en los documentos revisados (38)(55).

Para uso ocular, en Colombia está disponible la azitromicina al 1,5 %. Este medicamento está recomendado para uso en pacientes mayores de un año (53).

Sulfonamidas

Son bacteriostáticos por naturaleza. Actúan sobre microorganismos gram positivo y negativo susceptibles tales como: *Streptococcus* sp., *Moraxella*, *Neisseria* sp., *Staphylococcus*, entre otros (56).

La edad recomendada para la prescripción de sulfacetamida al 10 % es de niños mayores de 2 meses de edad (53) en Estados Unidos y Europa. En los documentos revisados no existe información disponible sobre el uso de sulfonamidas en este grupo de edad (38,55).

Fluoroquinolonas

Constituyen una familia de antibióticos bactericidas contra microorganismos gram positivos y gram negativos de amplio espectro, que han supuesto un importante avance en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Los efectos adversos locales son poco frecuentes, e incluyen malestar, quemosis y queratitis superficial (52,57).

Según lo expuesto y a pesar de existir opciones que pueden generar mayor seguridad en el tratamiento de infecciones oculares en los niños, en Colombia no se cuenta con disponibilidad de antibióticos como la eritromicina, la neomicina (disponible solo en combinación con antiinflamatorio) y ofloxacino, los cuales podrían ser usados en pacientes menores de 6 meses (tablas 3 y 4)

Tabla 3. Edad recomendada para la prescripción de fluoroquinolonas

	MELTON & THOMAS (2016)	COULTER, 2004	ESTADOS UNIDOS	ITALIA	EUROPA
Ciprofloxacín 0,3 %	>1 año	>1 año	>1 año	Todos	S/I
Gatifloxacina 0,5 %	>1 año	S/I	NA	NA	Desde el nacimiento
Levofloxacina 0,5 %	S/I	S/I	>1 año	>1 año	>1 año
Moxifloxacino 0,5 %	>4 meses	S/I	1 mes	>1 año	No está autorizado
Ofloxacino 0,3 %	>1 año	>1año	>1 mes	S/I	No está autorizado
Besifloxacina 0,6 %	>1año	S/I	S/I	S/I	S/I

Fuente: elaboración propia con base en Fortiguerra *et al.* (38), Coulter (55) y Melton y Thomas (53).

Tabla 4. Edad recomendada para la prescripción de fluoroquinolonas

	MELTON & THOMAS (2016)	COULTER, 2004	ESTADOS UNIDOS	ITALIA	EUROPA
Polimixina B + trimetropina	>2 meses	S/I	>2 años	Todos	S/I
Polimixina B + neomicina + dexametasona	S/I	S/I	>2 años	Todos	S/I

Fuente: elaboración propia con base en Fortiguerra *et al.* (38), Coulter (55) y Melton y Thomas (53)

ALERGIA OCULAR

Se presenta aproximadamente del 10 al 20 % en la población americana, principalmente en niños con una asociación clínica más frecuente con rinitis alérgica, asma u otra condición alérgica tópica (59).

Se caracteriza porque, en el primer contacto con el alérgeno, no se presenta ninguna manifestación clínica ocular; sin embargo, debido a las células de memoria y anticuerpos específicos para alérgenos, al estar nuevamente expuesto, la sintomatología clínica ocular se hace presente (58). Es importante

tener en cuenta diferentes factores al iniciar el tratamiento de la alergia ocular en la población pediátrica: la edad, los signos y síntomas, la clasificación del tipo de alergia y su posible asociación con otras enfermedades alérgicas (rinitis, asma, etc.) (59).

Dentro de la terapia farmacológica en las reacciones alérgicas oculares principalmente se encuentran cinco grupos: antihistamínicos, estabilizadores de membrana de mastocitos, estabilizadores de membrana de mastocitos con acción antihistamínica, vasoconstrictores e inmunomoduladores, los cuales ayudan a disminuir síntomas y signos como la hiperemia y el prurito, entre otros (41).

CLASIFICACIÓN DE LA CONJUNTIVITIS

Conjuntivitis alérgica estacional perenne

Aunque se desconoce su prevalencia en Colombia, en Estados Unidos constituye el 98 % de los casos. Está asociada a hipersensibilidad tipo I por exposición a alérgenos ambientales que desencadena una activación de la IgE sobre los mastocitos de la conjuntiva; de ahí que se ocasione la migración de mediadores inflamatorios, como citoquinas, quemoquinas y eicosanoides, con una respuesta rápida que oscila entre 20 y 30 minutos.

Esto aumenta los niveles de histamina, triptasa, interleuquinas y prostaglandinas en lagrime, de modo que promueve el crecimiento de linfocitos T, producción de IgE desde las células B y sobre expresa la liberación de moléculas de adhesión y la liberación de linfocitos Th2 (60,61).

Los síntomas presentes incluyen el lagrimeo frecuente, enrojecimiento ocular, leve secreción mucosa, prurito y el principal signo quemosis. Además, está asociada a patologías sistémicas, como rinitis alérgica, sinusitis, dermatitis atópica, asma, y alergia a alimentos y medicamentos (60,62).

Queratoconjuntivitis vernal

Se presenta principalmente entre los 10 y 14 años, de manera bilateral, con un factor genético predisponente que representa un factor fenotípico en el cromosoma 5q, y se asocia a enfermedades sistémicas, asma, rinitis alérgica, eczema. La fisiopatología de este tipo de alergia ocular se explica por la hipersensibilidad tipo I y IV que inicialmente genera la reacción inmunológica inmediata, y activa los linfocitos tipo 2 Th2 los cuales generan infiltrados de eosinófilos e incrementan la actividad de mucina 5AC de la conjuntiva (58,63).

La activación de citotoxinas genera la activación de fibroblastos y procesos de remodelación del tejido conjuntival con una expresión marcada de factor de necrosis tumoral alfa TNF- α , así como factores angiogénicos de crecimiento de endotelio vascular VEGF. Esto produce una sintomatología que incluye papilas de tamaño moderado, neovascularización y desepitelización corneal, nódulos de Horner-Trantas, queratopatía superficial y, debido a la inflamación palpebral, úlceras corneales. Este tipo de alergia puede manifestarse en forma tarsal, limbal o mixta y su signo más evidente es la hipertrofia papilar difusa, más marcada en el tarso superior con papilas de un tamaño que oscila entre uno y dos milímetros, y en el limbo formación nodular fibrosa (64-66).

Estudios realizados recientemente han encontrado que, en los niños con esta condición, se encuentran niveles más bajos de vitamina D, en comparación con los niños sanos, y señala una correlación significativa entre sus niveles y la gravedad de la enfermedad. Estos pacientes han sido tratados con ciclosporina al 1 % o tacrolimus 1 %, lo cual mejora significativamente signos y síntomas de este tipo de alergia (63).

Queratoconjuntivitis atópica

Esta corresponde a una hipersensibilidad tipo I, que se relaciona con las manifestaciones oculares

asociadas a la dermatitis atópica que en el ojo causa alteraciones en la conjuntivitis tarsal inferior y alteraciones en la cicatrización corneal. Son pacientes que generalmente presentan una historia personal de: asma, dermatitis atópica y rinitis (67).

También, en la conjuntiva tarsal presenta finas papilas difusas, aunque en ocasiones pueden llegar a ser gigantes. La conjuntiva puede aparecer pálida a pesar de que las exacerbaciones estén hiperémicas o con presencia de quemosis con secreción mucosa. Con esto se desarrolla cicatrización conjuntival principalmente en el párpado superior; además, pueden presentarse nódulos de trantas, opacidad corneal periférica, edema palpebral, eczema palpebral y peri orbital, edema limbal y reacción papilar leve a severa (68-70).

Conjuntivitis papilar gigante

En este tipo de conjuntivitis existe un denso infiltrado mixto formado por eosinófilos, mastocitos, basófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos acompañados de intensa de granulación de los mastocitos. El epitelio conjuntival presenta un incremento en las células dendríticas; las células T son las dominantes en el infiltrado celular y la

proporción de CD4/CD8 está incrementada. En estos trastornos, las células T están activadas y presentan una mayor expresión de IL-2R y HLA-DR. Los signos y síntomas de este tipo de alergia corresponden a prurito, sensación de cuerpo extraño, fotofobia, secreción excesiva de mucina y papilas (71,72).

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIALÉRGICOS

Dentro de esta clasificación se encuentran los antihistamínicos como la levocabastina-emedastina-alcaftadine. También están los estabilizadores de membrana de mastocitos incluidos en estos el cromoglicato de sodio y lodoxamida. Finalmente, se encuentran los estabilizadores de membrana de mastocitos con acción antihistamínica, ketotifeno-olopatadina-epinastina y azelastina.

Para el tratamiento de alergia ocular en Colombia, se encuentran disponibles los siguientes medicamentos: ketotifeno, olopatadina, alcaftadine, cromoglicato de sodio, azelastina, lodoxamida, bepotastina. Ninguno de estos se sugiere para el tratamiento en niños menores de 2 años, por lo que se evidencia una brecha en este grupo de edad y los que mayor riesgo de toxicidad pueden tener debido a sus condiciones fisiológicas y metabólicas (tabla 5).

Tabla 5. Edad recomendada para la prescripción de combinaciones

ANTIALÉRGICO	THOMÁS ET AL. 2017 (AÑOS)	THOMAS& MELTON 2016 (AÑOS)	EUROPA (AÑOS)	ITALIA (AÑOS)	ESTADOS UNIDOS (AÑOS)
Ketotifeno 0,03 %	>3	>3	>3	>3	>3
Epinastina 0,05 %	>3	>3	>12	>12	>3
Emedastina 0,05 %	>3	>3	>3	>3	>3

ANTIALERGICO	THOMÁS ET AL. 2017 (AÑOS)	THOMAS& MELTON 2016 (AÑOS)	EUROPA (AÑOS)	ITALIA (AÑOS)	ESTADOS UNIDOS (AÑOS)
Alcaftadine 0,25 %	>2	>2	S/I	S/I	S/I
Olopatadina 0,2 %-0,1 %	>3	>3	>3	>3	>3
Olopatadina 0,7 %	>2	>2	S/I	S/I	S/I
Nedocromil 2 %	>3	>3	>6	>6	>2
Lodoxamida 0,1 %	>2	>2	>4	Todos	>2
Cromoglicato de sodio 4 %	>4	>4	Todos	S/I	S/I
Azelastina	S/I	>2	>12	>4	>3
Levocabastina	S/I	S/I	S/I	Todos	S/I

Fuente: elaboración propia con base en Fortiguerra *et al.* (38), Thomas *et al.* (73), y Thomas y Melton (53)

INFLAMACIÓN OCULAR

La inflamación ocular está caracterizada por procesos moleculares, bioquímicos e inmunológicos que pueden ir desde el aumento del sistema leucocitario hasta la activación de factores específicos como el factor de crecimiento vascular. Estas respuestas se presentan en fases agudas o crónicas, y comienzan con una rápida vasoconstricción arteriolar, vasodilatación e hiperemia activa, que producen enrojecimiento y aumento de la temperatura.

Además, aumenta la extravasación de líquido, acompañada de la migración de leucocitos que se adhieren al endotelio vascular, lo atraviesan y se dirigen a los espacios intercelulares; con lo anterior, aumenta la permeabilidad y la salida de proteínas y líquidos, se produce necrosis del

endotelio y aparecen factores crónicos de la inflamación. De esta manera, para detener el proceso inflamatorio que acompaña las patologías oculares infecciosas o alérgicas, se utilizan agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos (41).

Corticoesteroides

Su principal acción es inhibir la respuesta del ácido araquidónico y la respuesta inmunológica, tanto celular como quimiotáctica. Por esto, minuyen o eliminan los signos inflamatorios de vasodilatación, eritema y edema (tabla 6) (41).

Antiinflamatorios no esteroideos

Actúan en los distintos pasos en la cascada del ácido araquidónico, principalmente en la inhibición y bloqueo de la vía que activa y regula

la enzima ciclooxigenasa y sus formas Cox-1 y Cox-2. Debido a esto, se reduce la formación de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, lo cual interrumpe el proceso inflamatorio (41).

Dada la importancia que tienen los antiinflamatorios en el tratamiento de diferentes patologías a nivel ocular, es fundamental tener presente las edades en las cuales es sugerido prescribirlos en la población infantil.

Tabla 6. Edad recomendada para la prescripción de antiinflamatorios

ANTIINFLAMATORIO	MELTON & THOMAS (2016)	EUROPA	ITALIA	ESTADOS UNIDOS
Dexametasona 0,1 %	S/I	Todos	>1 mes	S/I
Prednisolona 1 %	S/I	Todos	S/I	S/I
Hidrocortisona 1,5 %	S/I	S/I	>1 mes	S/I
Ketorolaco 0,5 %	>3 años	S/I	S/I	S/I
Nepafenaco 0,1 %	>3 años	S/I	S/I	S/I
Betametasona 0,5 %-1 %	S/I	Todos	S/I	S/I
Fluorometalona 0,1 %	S/I	>2 años	>2 años	>2 años

Fuente: elaboración propia con base en Fortiguerra et al.(38), y Thomas y Melton (53).

NORMATIVIDAD

Los productos terapéuticos con licencia para adultos se utilizan con frecuencia en poblaciones pediátricas sin datos de seguridad, dosis o farmacocinética suficientes, por lo que la responsabilidad ética de los profesionales de la salud se hace imprescindible a la hora de prescribir estos tratamientos en niños. Es necesario apoyarse en las investigaciones disponibles, con

el fin de tomar las decisiones terapéuticas más apropiadas en esta población (74). A partir de esta brecha, en la actualidad, las regulaciones y políticas gubernamentales en los Estados Unidos y Europa (a través del portal www.aap.org) requieren y ofrecen incentivos para la realización de ensayos clínicos pediátricos, con el fin de ofrecer la oportunidad de obtener mayor conocimiento en la innovación biomédica pediátrica (75).

Tabla 7. Normatividad para investigación de medicamentos en la población pediátrica en Estados Unidos y Europa (75)

ESTADOS UNIDOS	EUROPA
Ley de Equidad de Investigación Pediátrica (PREA) (requisito) Ley sobre los Mejores Medicamentos de Uso Infantil (BPCA) (incentivo)	Reglamento sobre medicamentos para uso pediátrico (1901/2006)
Población pediátrica: menores de 16 años	Población pediátrica: menores de 18 años
Se requiere para todos los productos, principios activos, indicaciones, formulaciones, pautas posológicas o vías de administración nuevos	Se requiere para todas las solicitudes de autorización de comercialización y los cambios en los productos autorizados protegidos por patentes (indicaciones, formulaciones o vías de administración nuevos)

Fuente: elaboración propia a partir de la Academia Europea de Pacientes (75).

En este contexto, en Colombia es necesario impulsar la investigación en niños, ya que genera avance y producción del conocimiento, contribuyendo a la salud y bienestar en esta población debido a que la fisiopatología es distinta a la de un adulto (9,76). Es fundamental tener bases científicas a la hora de realizar una prescripción de medicamentos para el tratamiento de patologías en niños, ya que los estudios farmacológicos realizados con adultos no son extrapolables a esta población, especialmente por cambios en la farmacocinética (77), lo que produce mayor riesgo de administrar tratamientos inefectivos, inseguros y dosis inadecuadas, y genera posibles reacciones adversas.

CONCLUSIONES

Para la prescripción de medicamentos oculares en pediatría es fundamental tener en cuenta aspectos como la farmacocinética y fisiopatología específica en esta población, de manera que se reduzcan los posibles efectos tóxicos.

La necesidad de determinar las dosis adecuadas de los medicamentos para niños es cada vez más importante y reconocida. En países como Estados Unidos, hay diferentes leyes que abordan la falta de estudios en cuanto a medicamentos pediátricos, con la finalidad de proteger a este grupo poblacional y disminuir efectos tóxicos.

Ahora bien, es imprescindible que en Colombia se realicen diferentes estudios en la población infantil y se cree una normatividad en la cual se incluyan instrucciones de uso para cada grupo de medicamentos de acuerdo de acuerdo con el tratamiento de cada patología de segmento anterior en pediatría.

Asimismo, en Colombia no se cuenta con disponibilidad de antibióticos como la eritromicina, la neomicina (disponible solo en combinación con antiinflamatorio) y el ofloxacino, los cuales podrían ser usados en pacientes menores de 6 meses. La gentamicina y la neomicina son los antibióticos más recomendados para uso en el paciente recién nacido y en niños mayores a 2 meses, tropicamida

y sulfacetamida respectivamente. Por su parte, en el tratamiento de alergia ocular no se recomienda el uso de antialérgicos en la población menor a 2 años.

Finalmente, para el tratamiento de patologías oculares, en las que se encuentra un componente inflamatorio en niños, no se cuenta con un antiinflamatorio sugerido para pacientes menores de 2 años, a excepción de la hidrocortisona 1,5 %; sin embargo, no se cuenta con disponibilidad en Colombia.

REFERENCIAS

1. Medrano SM, Mayorga C. MT. Caracterización de la morbilidad visual y ocular de la población atendida en Colombia, según los reportes de los RIPS, 2009 y 2010. *Cienc Tecnol para la Salud Vis y Ocul.* 2015;13(1):45-64. DOI: 10.19052/sv.2870
2. Medrano SM, Duarte A. Caracterización de la morbilidad visual y ocular de la población atendida en la región de la Orinoquía y la Amazonía, según los reportes de los RIPS, 2009 y 2010. *Cienc Tecnol para la Salud Vis y Ocul.* 2015;13(1):113-122. DOI: 10.19052/sv.3376
3. Márquez MM, Cáceres MC. Caracterización de la salud visual y ocular en niños de un centro de desarrollo infantil de un barrio marginal de Pereira, Colombia. *UstaSalud.* 2018;16(1):17-27. DOI: 10.15332/us.v16i0.2016
4. Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: Problems and solutions. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):405-18. DOI: 10.1111/bcp.12268
5. Farkouh A, Frigo P, Czejka M. Systemic side effects of eye drops: A pharmacokinetic perspective. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:2433-41. DOI: 10.2147/OPHTH.S118409
6. Vaajanen A, Vapaatalo H. A Single drop in the eye-effects on the whole body? *Open Ophthalmol J.* 2017;11:305-14. DOI:10.2174/1874364101711010305
7. Izazola-Conde C, Zamora-de la Cruz D, Tenorio-Guajardo G. Ocular and systemic adverse effects of ophthalmic and non ophthalmic medications. *Proc West Pharmacol Soc.* 2011;54:69-72.
8. Zafra Anta MA, Zafra Anta L, García-Vao Bel CM, Rivero Martín MJ, Toledano Fernández N. Cuadro

- confusional agudo tras uso de colirio ciclopléjico en una niña de 6 años de edad. *Acta Pediatr Esp*. 2010;68(2):88-90. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-85920>
9. Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF, et al. Stimulation programs for pediatric drug research-Do children really benefit? *Eur J Pediatr*. 2007;166(8):849-55. DOI: 10.1007/s00431-006-0381-z
 10. Molina N. Aspectos éticos en la investigación con niños. *Cienc Tecnol Salud Vis y Ocul*. 2018;16(1):75-87. DOI: 10.19052/sv.4348
 11. Dave VS, Bhansali SG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ocular drugs. In: Pathak Y, Sutariya V y Hirani A, editores. *Nano-biomaterials for ophthalmic drug delivery*. Zürich: Springer International Publishing; 2016. p. 111-30. DOI: 10.1007/978-3-319-29346-2_6
 12. Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, Trinh HM, Joseph M, Ray A, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res*. 2016;6(6):735-54. DOI: 10.1007/s13346-016-0339-2
 13. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;58(11):1131-5. DOI: 10.1016/j.addr.2006.07.027
 14. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: An overview. *World J Pharmacol*. 2013;2(2):47-64. DOI: 10.5497/wjpv.2.i2.47.
 15. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res*. 2015;77(1-1):2-9. DOI: 10.1038/pr.2014.143.
 16. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, Van Diest PJ, Uytterlinde AM, Ørbo A, et al. In endometrial hyperplasias, the molecular-genetics and morphometry-based EIN classification more accurately predicts cancer-progression than the WHO94. *Cancer*. 2005;103(11):2304-12. DOI: 10.1002/cncr.21058
 17. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(4):262-76. DOI: 10.5863/1551-6776-19.4.262.
 18. Baños JE, March M. *Farmacología ocular*. Barcelona: Edicions Universitat Politècnica de Catalunya; 2002. Disponible en <http://hdl.handle.net/2099.3/36690>
 19. Bartlett JD, Jaanus, SD. *Clinical ocular pharmacology*. 2.ª ed. Oxford: Elsevier; 2008.
 20. American Optometric Association. *Comprehensive pediatric eye and vision examination*. St. Louis: AOA; 2017. Disponible en <https://www.aoa.org/optometrists/tools-and-resources/clinical-care-publications/clinical-practice-guidelines>
 21. Wallace DK, Morse CL, Melia M, Sprunger DT, Repka MX, Lee KA, et al. *Pediatric Eye Evaluations Preferred Practice Pattern®: I. Vision Screening in the Primary Care and Community Setting; II. Comprehensive Ophthalmic Examination*. *Ophthalmology*. 2018;125(1):184-P227. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.09.032.
 22. Baiza-durán LM, González JR, Dios J De, Hau Q. Estudio clínico comparativo de la eficacia de dos concentraciones de ciclopentolato tópico oftálmico en población pediátrica. *Rev Mex Oftalmol*. 2007;81(5):250-2. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2007/rmo075c.pdf>
 23. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Fernández-Díaz A, Adeva-Bartolomé MT, Ruiz-Ezquerro JJ, Martín-Prieto M. Efectos neurotóxicos inducidos por administración tópica de ciclopléjicos. Caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2006;43(10):603-9.
 24. Rajeev A, Gupta G, Adhikari K, Yadav A, Sathya-moorthy M. Neurotoxic Effects of Topical Cyclopentolate. *Med J Armed Forces India*. 2010;66(3):288-9. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80069-3
 25. Ashena Z, Webber S. Acquired lateral upper lid entropion in a child treated with Botulinum toxin. *Eye (Lond)*. 2012;26(10):1390-1. DOI: 10.1038/eye.2012.143
 26. Patel AJ, Simon JW, Hodgetts DJ. Cycloplegic and mydriatic agents for routine ophthalmologic examination: A survey of pediatric ophthalmologists. *J AAPOS*. 2004;8(3):274-7. DOI: 10.1016/j.jaapos.2004.01.004
 27. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*; 2002. Disponible en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ciclopentolato>
 28. Mühlhausen G, González A, editores. *Guía de práctica clínica: unidad de Neonatología*. Santiago de Chile: Hospital de San José; 2016. http://www.manuelosses.cl/BNN/gpc/Manual%20Neo_H.SnJose_2016.pdf
 29. Bonci F, Lupelli L. Retinoscopy in infancy : cycloplegic vs non cycloplegic retinoscopy. *ResearchGate*. 2012;49-53. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/264129301_Retinoscopy_in_Infancy_cycloplegic_vs_non_cycloplegic_retinoscopy
 30. Scott AL. Atropine. *Encycl Toxicol* 3.ª ed. 2014;1:339-41.
 31. Brenner GM, Stevens CW. *Farmacología ocular*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
 32. Kyei S, Nketsiah AA, Asiedu K, Awuah A, Owusu-Ansah A. Onset and duration of cycloplegic action of 1% cyclopentolate – 1% tropicamide combination. *Afr Health Sci*. 2017;17(3):923-32. DOI: 10.4314/ahs.v17i3.36.
 33. Pineles SL, Kraker RT, VanderVeen DK, Hutchinson AK, Galvin JA, Wilson LB, et al. Atropine for the

- Prevention of Myopia Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1857-66. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.032
34. Food and Drugs Administration. Isopt Atropine 1 % for topical ophthalmic use. 2016; 4-9. Disponible en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208151lbl.pdf
 35. Princelle A, Hue V, Pruvost I, Potey C, Dubos F, Martinot A. Effets systémiques des collyres mydriatiques atropiniques chez deux enfants [Systemic adverse effects of topical ocular instillation of atropine in two children]. *Arch Pediatr*. 2013;20(4):391-4. DOI: 10.1016/j.arcped.2013.01.012.
 36. Wakayama A, Nishina S, Miki A, Utsumi T, Sugawara J, Hayashi T, Sato M, Kimura A, Fujikado T. Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study. *Jpn J Ophthalmol*. 2018 Sep;62(5):531-536. DOI: 10.1007/s10384-018-0612-7.
 37. Frazier M, Jaanus SD. Cycloplegics. En: Bartlett J, Jaanus S, Fiscella R, Holdeman N, Prokopich L, editores. *Clinical Ocular Pharmacology*. 5.^a ed. Butterworth-Heinemann: Elsevier; 2008. p. 125-38. DOI: 10.1016/B978-0-7506-7576-5.50014-8
 38. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Ocular medicines in children: The regulatory situation related to clinical research. *BMC Pediatr*. 2012;12(1):8. DOI: 10.1186/1471-2431-12-8.
 39. Pérez M, Luque R, Santolaya R, Tornero O, Requena T. Estabilidad y esterilidad de un colirio de Fenilefrina al 2,5 %. *Farm Hosp*. 1999;5:48-52.
 40. British National Formulary for Children The essential resource for clinical use of medicines in children. 2011-2012; capítulo 11. Disponible en: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/british_national_formulary_for_children_2011-2012.pdf
 41. Garzón J. *Farmacoterapia Ocular: aplicaciones clínicas de La Farmacología ocular en el Segmento Anterior*. Bogotá: Universidad de La Salle; 2011.
 42. Bremond-Gignac D, Chiambaretta F, Milazzo S. A European Perspective on Topical Ophthalmic Antibiotics: Current and Evolving Options. *Ophthalmol Eye Dis*. 2011;3:29-43. DOI: 10.4137/OED.S4866
 43. Weiss A, Brinser JH, Nazar-Stewart V. Acute conjunctivitis in childhood. *J Pediatr*. 1993;122(1):10-4. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)83479-1.
 44. Chawla R, Kellner JD, Astle WF. Acute infectious conjunctivitis in childhood. *Paediatr Child Health*. 2001;6(6):329-35. DOI: 10.1093/pch/6.6.329.
 45. Orden B, Martínez R, Millán R. Conjuntivitis bacteriana: Patógenos más prevalentes y sensibilidad antibiótica. *An Pediatr*. 2004;61(1):32-6. DOI: 10.1016/S1695-4033(04)78350-2
 46. Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJ, Sloos JH, van Weert HC. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: Cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ*. 2004;329(7459):206-10. DOI: 10.1136/bmj.38128.631319.AE.
 47. Fano Y. Complicaciones de la Blefaritis. Presentación de caso. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2016;15(1):82-9. <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v15n1/rhcm10116.pdf>
 48. Rammohan ME, G. Blefaritis. En: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459305/>
 49. Bragg KJ, Le PH, Le JK. Hordeolum. En: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441985/>
 50. Piera M. Pequeñas afecciones y urgencias oftalmológicas: Actuación inmediata. *Revista Farmacia Profesional*. 2001;15(4):74-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-pequenas-afecciones-urgencias-oftalmologicas-actuacion-12003986>
 51. Centro Nacional de Excelencia y Salud. Diagnóstico y manejo del orzuelo y chalazión. ciudad de México: Cenetec; 2009. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/316_GPC_ORZUELO_Y_CHALAZION/chalazion_EVR_CENETEC.pdf
 52. Barberá E, Vázquez F. Tratamientos tópicos oculares: revisión. *Información Terapéutica del sistema Nacional de Salud*. 2009;33(3):80-7.
 53. Melton R, Thomas R. Clinical Guide to Ophthalmic drugs. *Review of Optometry*. 2016;(supl.): 2-51. <https://www.reviewofoptometry.com/CMSDocuments/2016/5/dg0516i.pdf>
 54. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. Macrólidos y cetólidos [Macrolides and ketolides]. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2009;27(7):412-8. Spanish. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.06.002
 55. Newcomb B, Scott CL. Pediatric use of ophthalmic drugs. *Optom. J Am Optom Assoc*. 2008;75(9):542.
 56. Vives EA, Ventriglia MV, Medvedovsky D, Rothlin R. Quimioterápicos inhibidores de la síntesis de ácido tetrahidrofólico. *Farmacol II*; 2004. Disponible en: <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/quimioterapicos-inhibidores-de-la-sintesis-de-acido-tetrahidrofolic.pdf>
 57. Arés Álvarez F, Martínez de la Ossa Sáenz-López R, Alfayate Miguélez S. Quinolonas en Pediatría. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017; 19(74):e83-e92. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322017000200018&lng=es
 58. Garzón J. *Conjuntivitis alérgicas: diagnóstico y tratamiento*. Bogotá: Unisalle; 2015.
 59. Balderrávan L, Guzmán CR, Téllez AGA, Ortega JA, Bosch V, Garza R. Alergia ocular en el paciente pediátrico. *Pediátricas*. 2015;24(2):54-67.

60. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):118-22. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.042.
61. Escobar MF, Cardona E. Alergia ocular: un reto diagnóstico. *Iatreia.* 2007;20(4):362-78.
62. Fontenla JR, Grau M, Díaz P, Vázquez X, Pita D. Una conjuntivitis alérgica. *Med Integral.* 2002;40(9):386-93.
63. Ghigloni DG, Bruschi G, Gandini S, Osnaghi S, Peroni D, Marchisio P. Vitamin D serum levels in children with vernal keratoconjunctivitis and disease control. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33. DOI: 10.1177/2058738419833468.
64. Zicari AM, Capata G, Nebbioso M, De Castro G, Midulla F, Leonardi L, et al. Vernal Keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):1-6. DOI: 10.1186/s13052-019-0656-4
65. Vichyanond P, Pacharn P, Pleyer U, Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: A severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(4):314-22. DOI: 10.1111/pai.12197.
66. Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, Lambiasi A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(5):436-41. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3282efb726
67. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):569-75. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.036
68. Nivenius E, Montan PG, Chryssanthou E, Jung K, Van Hage-Hamsten M, Van Der Ploeg I. No apparent association between periocular and ocular microcolonization and the degree of inflammation in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(5):725-30. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1950.x.
69. Leonardi A, Doan S, Fauquert JL, Bozkurt B, Allegri P, Marmouz F, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. *Allergy.* 2017;72(10):1485-98. DOI: 10.1111/all.13178.
70. Ridolo E, Kihlgren P, Pellicelli I, Nizi MC, Pucciarini F, Incorvaia C. Atopic Keratoconjunctivitis: Pharmacotherapy for the Elderly. *Drugs Aging.* 2019;36(7):581-8. doi: 10.1007/s40266-019-00676-7
71. Molinari JF. Giant Papillary Conjunctivitis. *J Am Optom Assoc.* 1986;57(9):652.
72. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: Recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy.* 2012;67(11):1327-37. DOI: 10.1111/all.12009.
73. Melton R, Thomas R, Vollmer P. *Ophthalmic Drugs.* 21.^a ed.; 2017. Disponible en <https://www.reviewofoptometry.com/CMSDocuments/2017/05/dg0517iREV.pdf>
74. Connor E, Lombardi D, Anker J Van Den. Commentary More Than Baby Steps : Perspectives on. 2009;1(2):1-4.
75. Academia Europea de Pacientes. Fármacos pediátricos : normativa y otros factores influyentes pediátricos de la UE y Estados Unidos. 2015;1-4.
76. Alderson P, Montgomery J. Summary of conclusions and recommendations. En: *Health care choices: making decisions with children.* Londres: IPPR; 2001.
77. Viada CE, Ballagas C, Blanco Y. Ética en la investigación con poblaciones especiales. *Rev Cuba Investig Biomed.* 2001;20(2):140-9.