

Densidad óptica de pigmento macular

Dra. Rosa Dolz Marco¹

Dr. Roberto Gallego Pinazo¹

Dra. María Dolores Pinazo Durán²

Prof. Dr. Manuel Díaz Llopis^{1,2}

(1) Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

(2) Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia

Septiembre 2013

068

HYABAK®

HIALURONATO SÓDICO 0,15%

ALIVIO DIARIO DE LA SEQUEDAD OCULAR

 EFECTO LARGA DURACIÓN

EQUILIBRIO OSMÓTICO

 SOLUCIÓN HIPOTÓNICA

ALTA TOLERANCIA

 0% CONSERVANTES

 0% FOSFATOS

AHORA
3 MESES
DE USO



CN 399774

Nueva fórmula.
Una única presentación.



HIDRATA Y LUBRIFICA LA SUPERFICIE OCULAR
PARA TODOS LOS PACIENTES CON SEQUEDAD OCULAR

LABORATORIOS
 **Thea**
INNOVACIÓN

Densidad óptica de pigmento macular

Índice

Introducción	4
El pigmento macular y sus funciones	5
Importancia de la determinación de la DOPM	7
Visucam 500	9
Limitaciones	10
Conclusión	13
Bibliografía	14

Edita: Domènec Pujades
ISSN: 84-1887-4096
© N° de registro:
DEP635082842487681250
Diseño y maquetación:
DOBLEPÁGINA

Impresión: Gertograf
Depósito legal: B-9565/2007

♻️ Impreso sobre papel ecológico
y con tintas y barnices reciclables

Septiembre 2013

068

Todas las publicaciones de Laboratorios Thea pueden consultarse y descargarse en formato pdf:
<http://www.laboratoriosthea.com/publicaciones/thea-informacion>


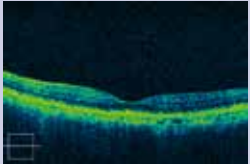

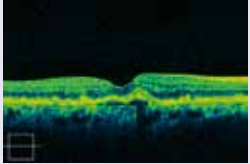

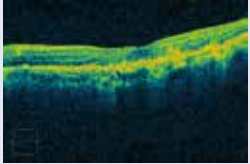

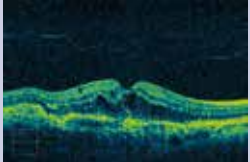
Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en estos y, por ello, no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida de agudeza visual irreversible en pacientes mayores de 65 años en los países industrializados¹⁻³. Existen dos formas de DMAE: no exudativa o seca, que representa el 90 % de casos, y exudativa o neovascular. Su estadificación se muestra en la tabla 1.

Debido a su importante repercusión socioeconómica, los esfuerzos para descubrir los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la DMAE deben ir encaminados a desarrollar medidas preventivas lo más eficaces posibles. En la actualidad éstas se limitan a las suplementaciones de micronutrientes con propiedades antioxidantes, carotenoides xantófilos y ácidos grasos omega 3. Estos compuestos han demostrado ser útiles en reducir la progresión a formas avanzadas de DMAE⁴⁻⁶. Este efecto es atribuido en gran parte a que incrementan la concentración de pigmento macular.

Tabla 1. Estadificación de la degeneración macular asociada a la edad

Estadio	Síntomas	Signos	Retinografía	SD-OCT
INICIAL	Asintomático o alteraciones visuales irrelevantes	Algunas drusas pequeñas y/o alteraciones del EPR		
INTERMEDIO	Distorsión visual, escotomas paracentrales, disminución de la sensibilidad al contraste, adaptación subóptima a la oscuridad	Numerosas drusas pequeñas (> 20) y/o alguna drusa blanda y/o atrofia geográfica del EPR sin afectación foveolar		
AVANZADO				
Forma atrófica	Escotoma central de instauración progresiva	Atrofia geográfica del EPR con afectación foveolar central		
Forma neovascular	Metamorfopsia y escotoma central de instauración rápida	Neovascularización coroidea o sus secuelas (cicatriz disciforme)		

El pigmento macular y sus funciones

El pigmento macular está compuesto exclusivamente por los carotenoides de tipo xantófilos luteína (Lut), zeaxantina (Zea) y meso-zeaxantina (fig. 1). Se localiza casi únicamente en la región foveal (prácticamente indetectable a más de 7° de excentricidad respecto a la fovea)⁷⁻⁸, y más concretamente en los axones de los fotorreceptores y sus segmentos externos, y en menor medida en la capa plexiforme interna⁹⁻¹⁰ (fig. 2). Su localización estratégica se debe a que tienen un importante papel en la protección macular en base a una función de defensa dual: de forma pasiva, Lut y Zea absorben las radiaciones ultravioletas

Figura 1.

Estructura química de los 3 carotenoides xantófilos presentes en la retina. La luteína y la zeaxantina son los principales, y la meso-zeaxantina está presente en mucha menor medida.

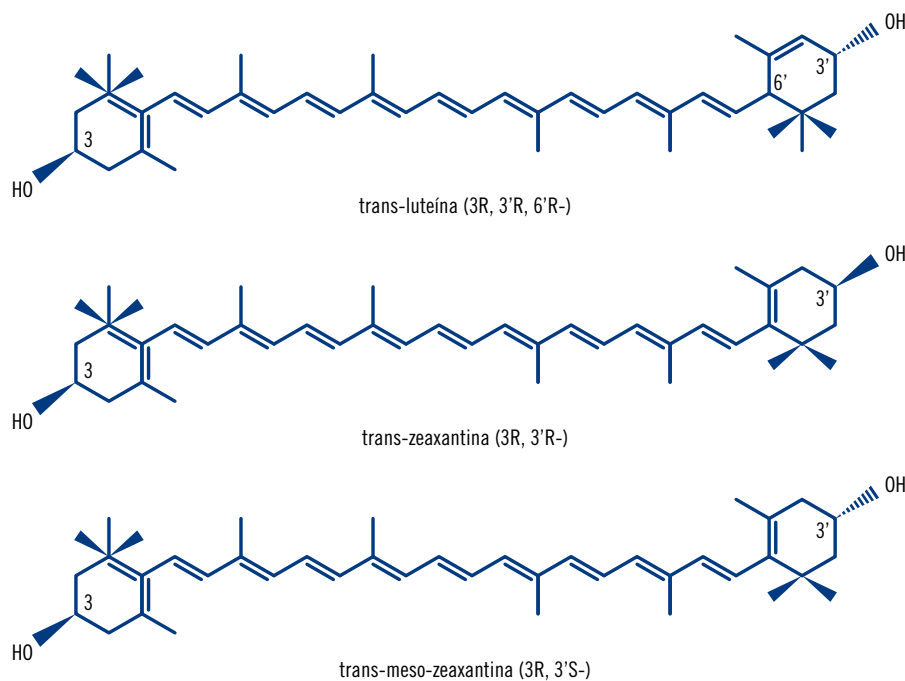
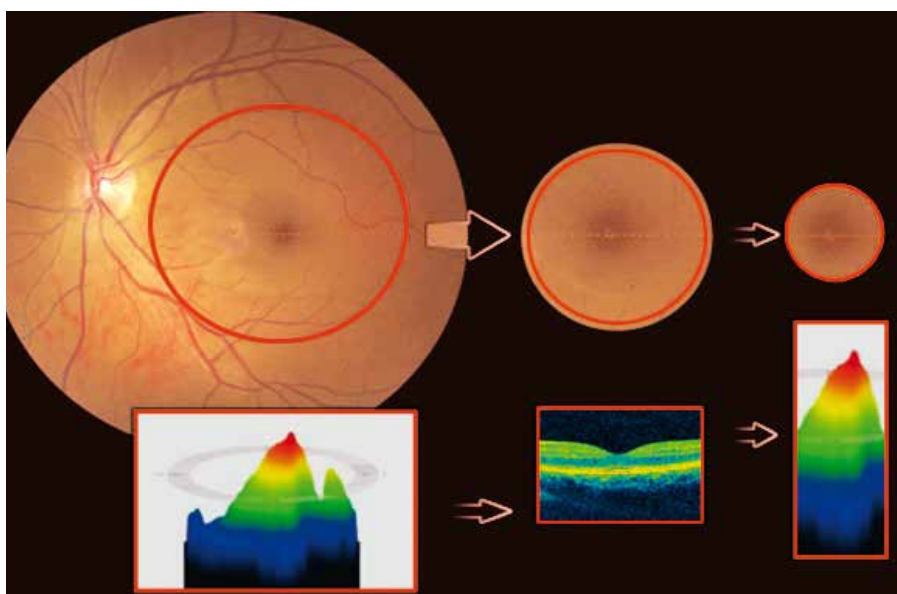


Figura 2.

Distribución en el área macular del pigmento xantófilo y representación del pico de densidad de pigmento macular en el área foveal.

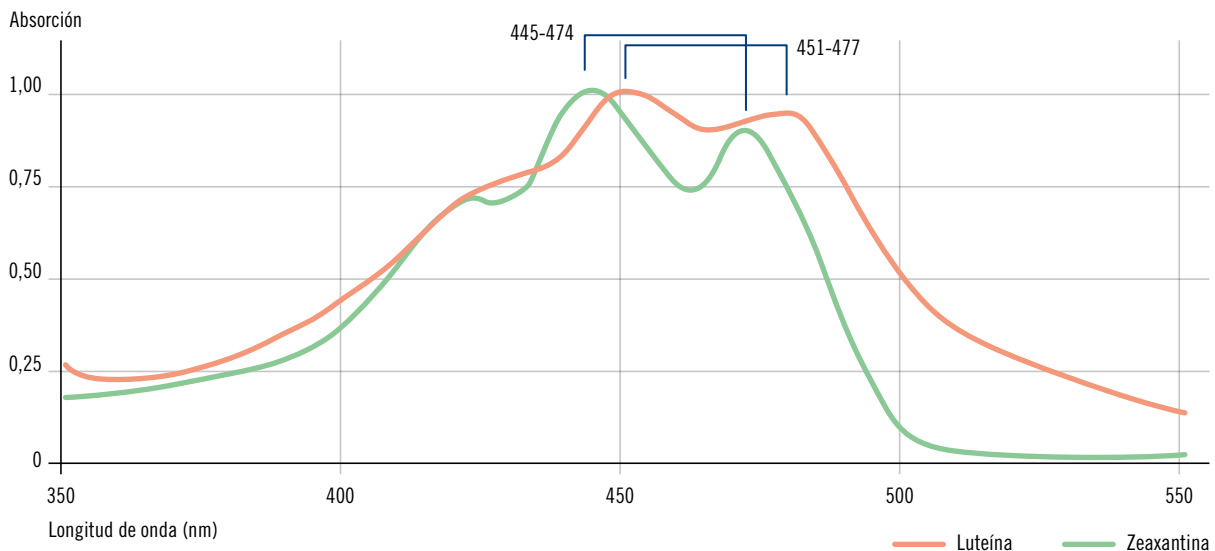


(UVA-B) causantes de la oxidación mediada por la formación de radicales libres de oxígeno (RLO) en la retina neurosensorial (fig. 3); de forma activa poseen un efecto antioxidante intrínseco, uniéndose a los RLO y evitando la peroxidación de las membranas celulares. Por otra parte, los carotenoides contribuyen a disminuir la formación de lipofuscina, un importante inductor de la fototoxicidad retiniana debido a sus propiedades fotosensibilizantes.

Los mamíferos no poseen la capacidad de sintetizar carotenoides, por lo que su presencia depende completamente de su ingesta (para Lut: hortalizas de hoja verde, naranjas, patatas, tomates...; y para Zea: maíz, naranjas, patatas, espinacas, pimientos rojos...). En España el consumo de Lut y Zea ha disminuido en los últimos años con la adquisición de nuevos hábitos dietéticos. La ingesta media de la población española es de 0,5 mg diarios de Lut por persona y de 0,1 mg diarios de Zea por persona.

La asociación entre la densidad óptica de pigmento macular (DOPM), los niveles en sangre de Lut y la ingesta de carotenoides, y su relación con la DMAE se ha puesto de manifiesto tanto desde el punto de vista clínico y experimental como epidemiológico. Así, la mayor DOPM foveal proporciona de manera indirecta una protección relativa frente a la DMAE atrófica –afectación central tardía–, lo cual también ocurre en otras maculopatías dando origen a la maculopatía en “ojo de buey” –afectación anular perifoveal respetando la fóvea–¹¹. Experimentalmente se ha demostrado que pacientes con menor cantidad de Lut y Zea poseen una prevalencia mayor de DMAE, sin que haya podido concluirse si esta baja DOPM es causa o consecuencia. Por último, desde el punto de vista epidemiológico se ha demostrado que niveles séricos elevados de Lut y Zea son protectores frente a la DMAE, sugiriendo que la suplementación de Lut y Zea disminuye el riesgo de DMAE seca y de progresión de ésta a estadios avanzados de la enfermedad⁴⁻⁶. Asimismo, la DOPM presenta variabilidad entre sujetos en base a género, coloración de iris, hábito tabáquico e índice de masa corporal¹²⁻¹⁶.

Figura 3. Espectro de absorción por parte de Lut y Zea de la luz incidente en función de la longitud de su onda.



Importancia de la determinación de la DOPM

Previamente a la determinación de la DOPM, se ha venido utilizando la estimación del riesgo de progresión a DMAE mediante la observación del fondo de ojo. Esto conduce a una clasificación subjetiva e influenciada por la variabilidad interobservador¹⁷ (figs. 4 y 5). Otra limitación, dado que se basa en la detección de signos patológicos en el fondo de ojo (drusas, alteraciones del EPR...), es su incapacidad para detectar fases precoces de la enfermedad, sin poder, por tanto, indicar un verdadero tratamiento preventivo en estos pacientes.

Figura 4. Clasificación de la DMAE según la escala observacional que se basa en la presencia o ausencia de signos fundoscópicos, principalmente drusas y alteraciones en el epitelio pigmentario de la retina. Mediante el sistema de puntuación que se muestra, podemos estimar el riesgo de progresión de la enfermedad.

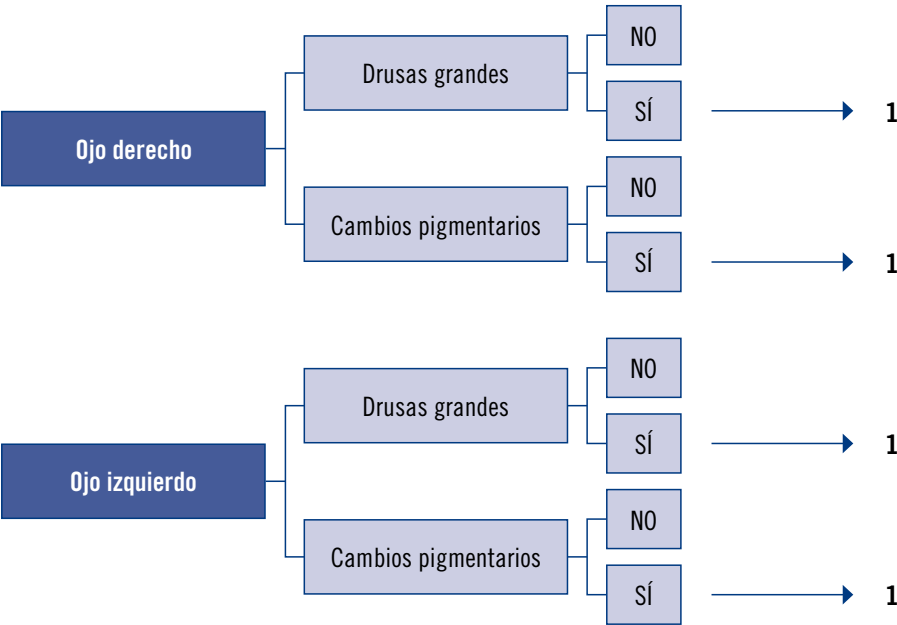
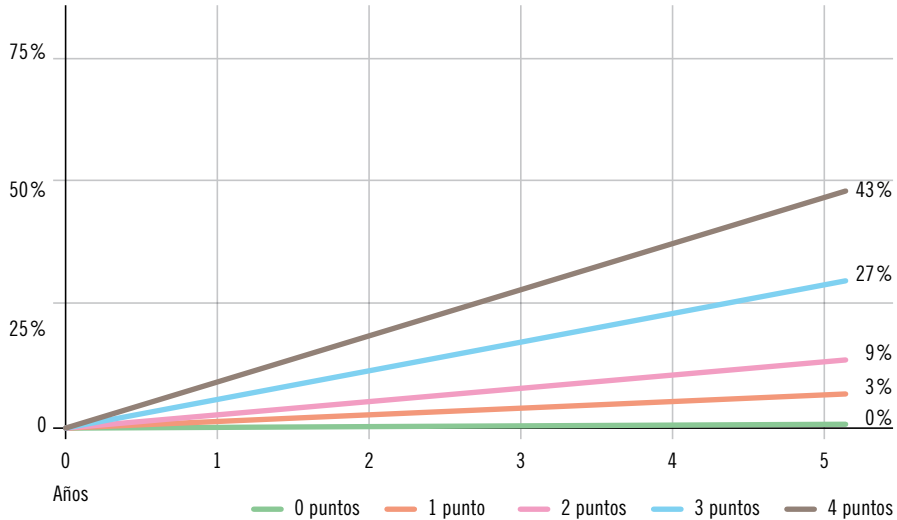


Figura 5. Riesgo de progresión a DMAE severa en al menos un ojo en 5 años según la clasificación observacional. La puntuación máxima es de 4 puntos, indicando la presencia de drusas y alteraciones en el epitelio pigmentario de la retina en ambos ojos.

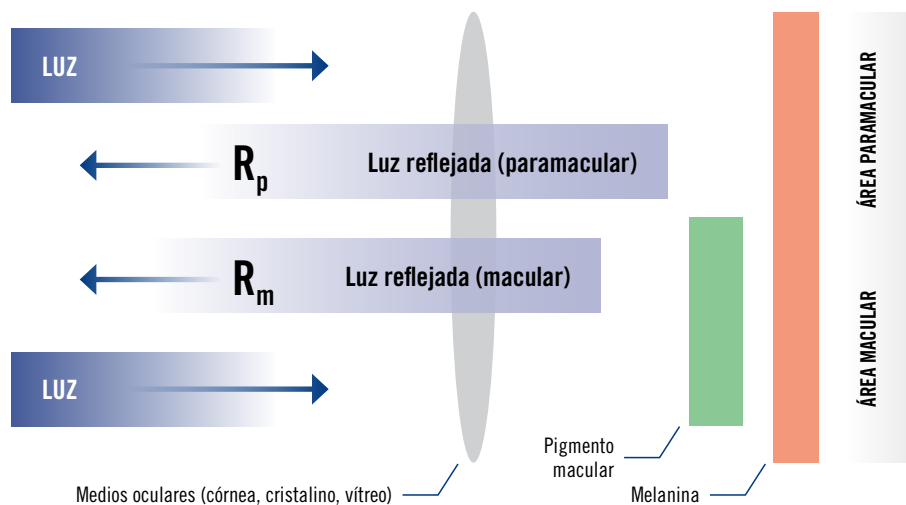


Existe una forma objetiva de medir la densidad de pigmento macular. El análisis mediante microdensitometría o *high-performance liquid chromatography* (HPLC) de muestras tisulares es una posibilidad tan fidedigna como impracticable en la práctica clínica habitual. Pero dado que los carotenoides maculares presentan un espectro de absorción de 400-540 nm, con un pico a aproximadamente 460 nm, es factible la determinación de la DOPM mediante técnicas no invasivas: psicofísicas –requieren participación activa del paciente– o físicas –más objetivas y reproducibles que las anteriores–¹⁸⁻¹⁹.

Los **métodos psicofísicos** incluyen: sensibilidad umbral espectral, *color matching*, medidas basadas en el dicromismo, fotometría de mínimo movimiento y aparente movimiento y fotometría heterocromática tipo *flicker* (FHF). Dado su elevado nivel de dificultad y el consumo de tiempo que supone su realización, solamente sigue siendo utilizada la FHF. Hay diferentes aparatos que utilizan esta tecnología, entre ellos el Macuscope (Macuvision Europe Ltd., Lapworth, Solihull, UK) y el Quantifeye (MPS 9000 series: Tinsley Precision Instruments Ltd., Croydon, Essex, UK). Emplean un estímulo visual intermitente con dos longitudes de onda diferentes sobre la mácula, produciendo un efecto parpadeo que el paciente debe percibir y ajustar subjetivamente. La densidad de pigmento macular será calculada por la diferencia de intensidad de luz azul necesaria para observar el efecto parpadeo entre la zona foveal y la zona más externa.

Los **métodos físicos** incluyen la reflectometría y la autofluorescencia de fondo de ojo, la espectroscopia de Raman y potenciales evocados visuales. Todos ellos no requieren participación activa por parte del paciente, siendo su realización más rápida y aumentando su reproducibilidad, especialmente las técnicas basadas en la reflectometría. Esta técnica se basa en la toma de dos imágenes de fondo de ojo con dos filtros de longitud de onda diferentes: 480 y 540 nm. La superposición de estas dos imágenes permite calcular mediante un algoritmo la densidad de pigmento macular. Este método está bastante influenciado por las interferencias que provocan las estructuras anteriores del ojo (fig. 6).

Figura 6. Representación esquemática del método de reflectometría para la determinación de la DOPM, basado en el análisis de las diferencias entre la luz reflejada por el área macular y la reflejada por el área paramacular.



Visucam 500

La última tecnología disponible para la determinación de la DOPM es el Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA, USA). Es un método no invasivo, rápido y fácil de utilizar. Al realizar la medida se obtienen 4 valores: el área de retina donde se localiza el pigmento, el volumen de pigmento total, el valor máximo de densidad de pigmento y el valor medio de densidad de pigmento (fig. 7). La principal ventaja respecto a otros métodos de medida es la capacidad de realizar un análisis comparativo de hasta 8 valores tomados en un mismo paciente en distintas fechas, lo que nos servirá para analizar la posible progresión (fig. 8).

Figura 7.

Representación de los cuatro valores obtenidos en la determinación de la densidad de pigmento macular por el Visucam 500. Valor 1: área de retina donde se localiza el pigmento. Valor 2: volumen de pigmento total. Valor 3: valor máximo de densidad de pigmento. Valor 4: valor medio de densidad de pigmento.

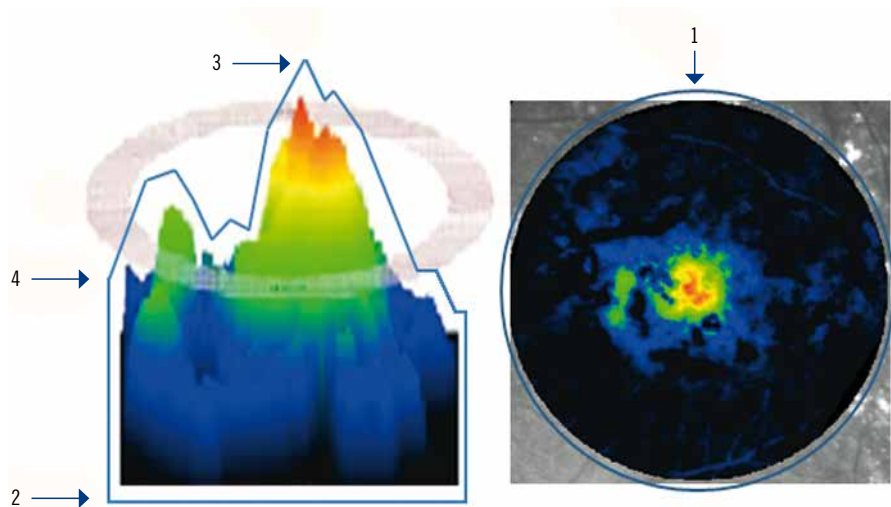
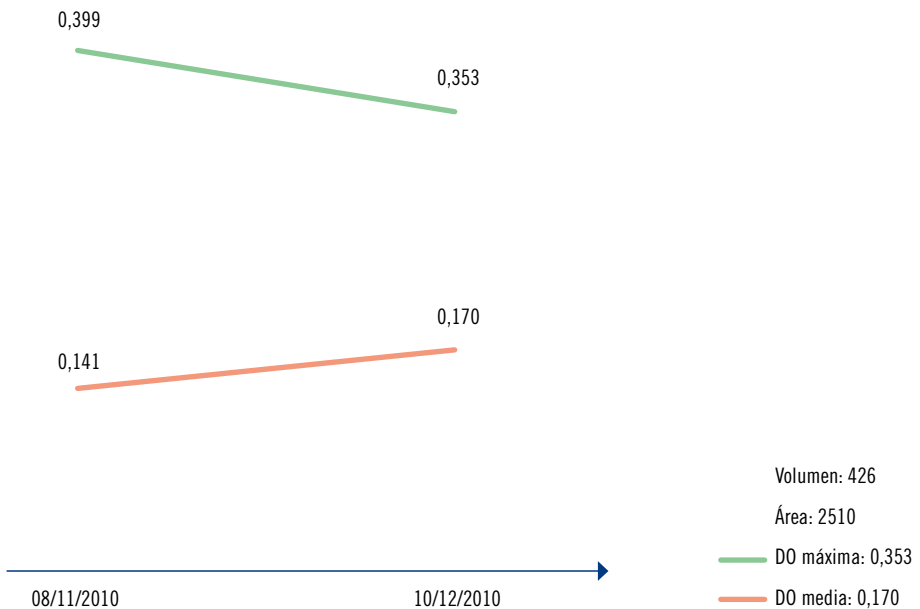


Figura 8.

Una ventaja de Visucam 500 es la capacidad de realizar un análisis comparativo de valores de densidad de pigmento macular (hasta 8 valores consecutivos) tomados en un mismo paciente en fechas sucesivas, pudiendo analizar así los cambios en la DOPM y valorar estadios de la enfermedad e incluso controlar la cumplimiento por parte del paciente de la suplementación con antioxidantes.



Limitaciones

La determinación de la DOPM mediante Visucam 500 está limitada en diversas situaciones que alteren el área macular o la transparencia de medios, tales como:

- Cataratas (fig. 9)
- Hemovítreo (fig. 10)
- Cicatrices retinianas (fig. 11)
- Hemorragias retinianas (fig. 12)
- Maculopatías severas (fig. 13)
- Agujeros maculares (fig. 14)

Figura 9.

Montaje en el que se incluye retinografía, autofluorescencia, fotografía aneritra y visualización MPD de Visucam 500® de una paciente con catarata senil corticonuclear avanzada. El aumento de la opacidad de medios impide una normal determinación de la DOPM.

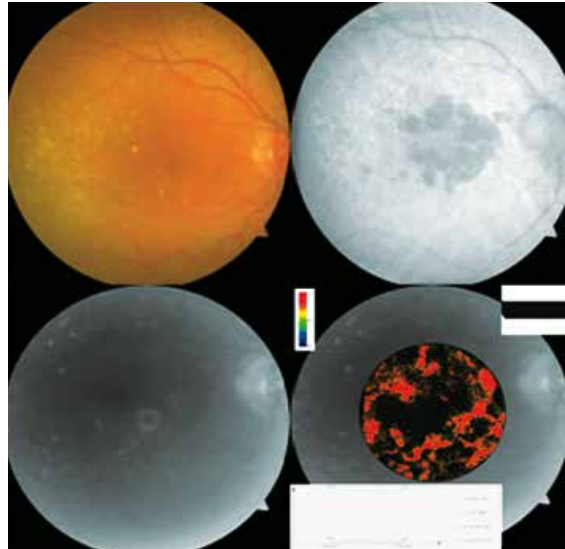


Figura 10.

Retinografía de una paciente diabética con hemovítreo que dificulta la correcta visualización del fondo de ojo, impidiendo la medida de la DOPM.

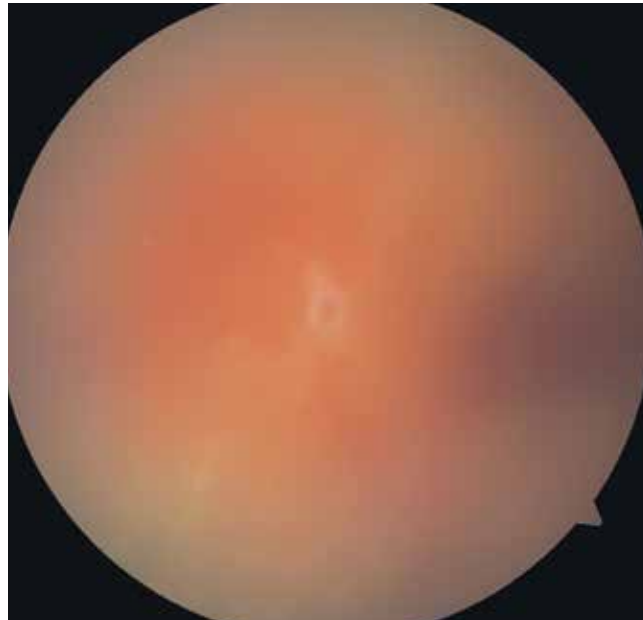


Figura 11.

Montaje en el que se incluye retinografía, autofluorescencia, fotografía aneritra y visualización MPD de Visucam 500® de una paciente con cicatriz macular que induce un efecto pantalla, induciendo un error en la determinación de la DOPM.

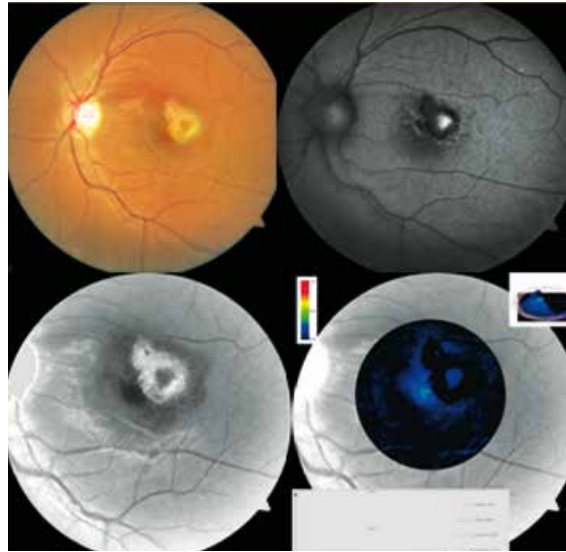


Figura 12.

Montaje en el que se incluye retinografía, autofluorescencia, fotografía aneritra y visualización MPD de Visucam 500® de un paciente con hemorragia intrarretiniana y prerretiniana macular que provoca una alteración en la determinación de la DOPM, ya que la reflectometría es incapaz de diferenciar entre distintos pigmentos de similares características, produciendo un efecto de confusión entre el pigmento macular y el pigmento de la oxihemoglobina presente en la sangre.

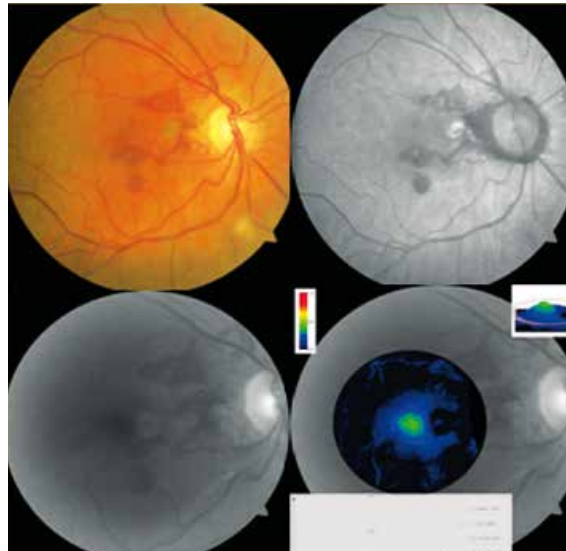


Figura 13.

Montaje en el que se incluye retinografía, autofluorescencia, fotografía aneritra y visualización MPD de Visucam 500® de una paciente con maculopatía severa secundaria a DMAE en la que se observan áreas de atrofia del EPR y áreas de proliferación fibrosa retiniana que impiden una normal determinación de la DOPM.

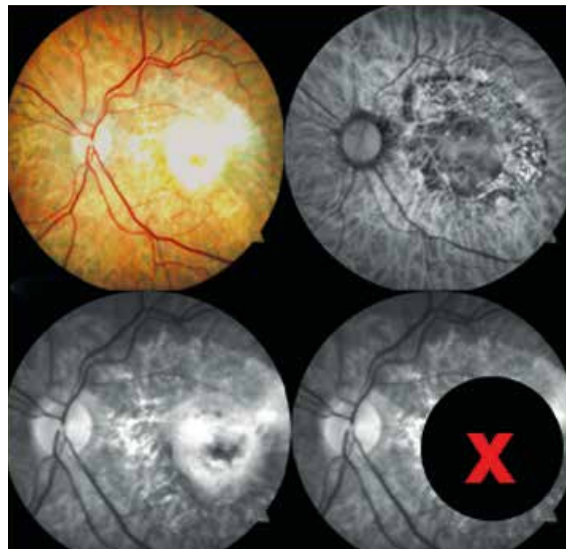
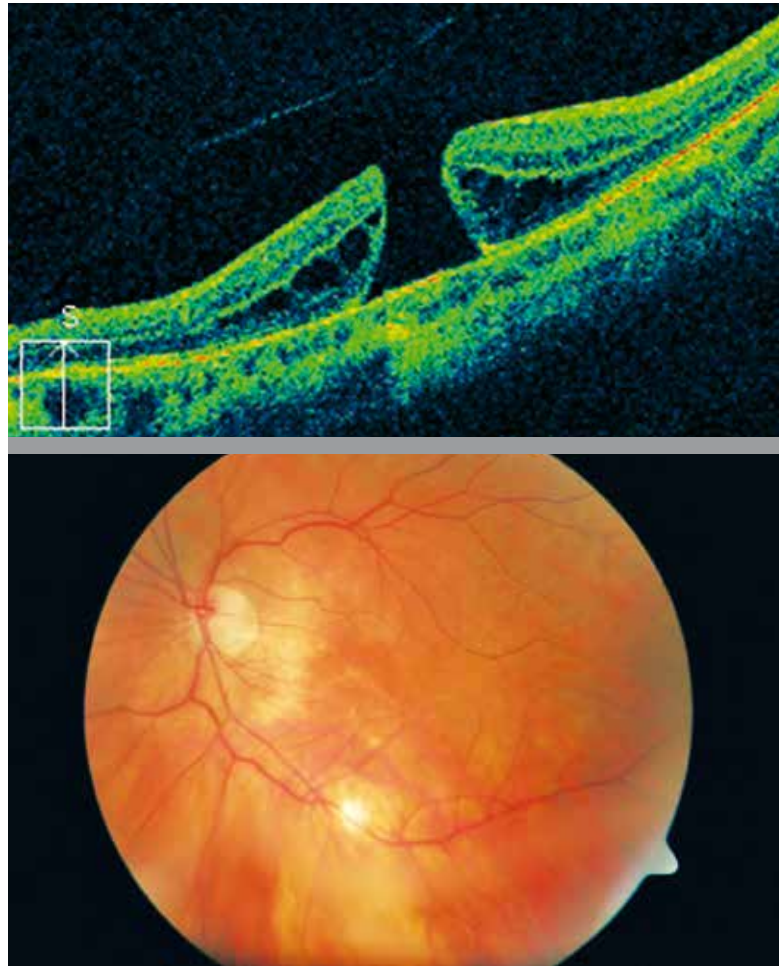


Figura 14.

Retinografía que muestra agujero macular afectando al área foveal, lo cual impide la determinación de la DOPM.



Conclusión

La DMAE sigue siendo en la actualidad un problema sociosanitario de primer orden. Dado que es una entidad multifactorial en la que intervienen, entre otros, factores genéticos, medioambientales y nutricionales, son numerosos los estudios que se realizan buscando las bases fisiopatológicas de esta enfermedad. Entre ellos tiene creciente importancia la medida de la DOPM. El importante papel protector que juegan Lut y Zea en la mácula, y la importancia de la ingesta de estos micronutrientes ha sido puesta de manifiesto en los últimos años en base a la relación que hay entre sus niveles y el riesgo de progresión de DMAE. Por tanto, la medida de la DOPM es de gran importancia en la evaluación inicial de pacientes sin signos oftalmoscópicos de enfermedad, así como para determinar el riesgo de progresión de sujetos con DMAE.





Las determinaciones de DOPM seriadas en un mismo paciente pueden ser de utilidad para monitorizar el tratamiento con carotenoides, pudiendo demostrar de una forma objetiva su eficacia, así como la cumplimentación por parte del

paciente. Indirectamente, también el propio sujeto recibiría una información cualitativa y cuantitativa fácilmente inteligible que podría suponer un refuerzo positivo para continuar con la suplementación.

En conclusión, la medida mediante reflectometría (MPD, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) de la DOPM es una opción no invasiva, rápida, objetiva y reproducible que añade un parámetro novedoso a la evaluación de pacientes con riesgo de desarrollo o progresión de DMAE.

Tabla 2: Principales métodos disponibles en la actualidad para medir la DOPM

Se describen las características más relevantes de 4 instrumentos de medida

	Macuscope	Quantifeye/MPD	VISUCAM 500	HRA modificado
				
Tecnología	Fotometría heterocrómica flicker		Reflectómetro	Reflectómetro
Valores	DP máx.	DP máx.	DP máx., DP media, área, volumen	DP máx. 0,5°, DP media
Progresión	●	●	● (8 valores)	●
Visualización	1 valor	1 valor	Imagen 3D + fondo + valores	Imagen 2D + fondo + valores
Comercializado	●	●	●	●

Bibliografía

1. Janh C, Wüstemeyer H, Brinkmann C, Trautmann S, Mössner A, Wolf S. *Macular pigment density in age-related maculopathy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 222-7.
2. Wüstemeyer H, Mössner A, Janh C, Wolf S. *Macular pigment density in healthy subjects quantified with modified confocal scanning laser ophthalmoscope*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241: 647-51.
3. Rothenbuehler SP, Wolf-Schunrrbusch UE, Wolf S. *Macular pigment density at the site of altered fundus autofluorescence*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011; 249: 499-504.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group. *A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8*. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1417-36.
5. Zeimer M, Hense HW, Heimes B, Austermann U, Fobker M, Pauleikhoff D. *The macular pigment: short- and intermediate-term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co-antioxidants. The LUNA Study*. Ophthalmologie 2009; 106: 29-36.
6. Schalch W, Cohn W, Barker FM, Köpcke W, Mellerio J, Bird AC, Robson AG, Fitzke FF, van Kuijk FJ. *Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study*. Arch Biochem Biophys 2007; 458: 128-35.
7. Olmedilla-Alonso B. *Nutrición y salud ocular: Luteína y Zeaxantina como nutrientes específicos de la retina. La nutrición en la salud ocular*. Thea información nº 39, 2005.
8. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. *Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29: 843-9.
9. Snodderly DM, Brown PK, Delori FC, Auran JD. *The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984; 25: 660-73.
10. Trieschmann M, van Kuijk FJ, Alexander R, Hermans P, Luthert P, Bird AC, Pauleikhoff D. *Macular pigment in the human retina: histological evaluation of localization and distribution*. Eye 2008; 22: 132-7.
11. Weiter JJ, Delori FC, Wing GI, Fitch KA. *Central sparing in annular macular degeneration*. Am J Ophthalmol 1988; 106: 286-92.

- 12.** Hammond BR, Fuld K, Curran-Celentano J. *Macular pigment density in monozygotic twins*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 2531-41.
- 13.** Wolf-Schnurrbusch UE, Rösli N, Weyermann E, Heldner MR, Höhne K, Wolf S. *Ethnic differences in macular pigment density and distribution*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48: 3783-7.
- 14.** Hammond BR, Curran-Centelano J, Judd S, Fuld K, Krinsky NI, Wooten BR. *Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns*. Vision Res 1996; 36: 2001-12.
- 15.** Ciulla TA, Curran-Celentano J, Cooper D. *Macular pigment optical density in a Midwestern sample*. Ophthalmology 2001; 108: 730-7.
- 16.** Hammond BR, Ciulla TA, Snodderly DM. *Macular pigment optical density is reduced in obese subjects*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 47-50.
- 17.** Age-Related Eye Disease Study Research Group. *A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration: AREDS Report No. 18*. Arch Ophthalmol 2005; 123: 1570-4.
- 18.** Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF. *Le pigment maculaire et sa mesure in vivo*. J Fr Ophtalmol 2008; 31: 445-53.
- 19.** Howells O, Esperjesi F, Barlett H. *Measuring macular pigment optical density in vivo: a review of techniques*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011; 249: 315-47.



AZYDROP

Azitromicina dihidrato 15 mg/g - 6 unidosis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: AZYDROP 15 mg/g colirio en solución en envase unidosis. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada gramo de solución contiene 15 mg de azitromicina dihidrato equivalentes a 14,3 mg de azitromicina. Un envase unidosis con 250 mg de solución contiene 3,75 mg de azitromicina dihidrato. Para consultar la lista completa de excipientes: ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución en envases unidosis. Líquido oleoso, transparente, incoloro o ligeramente amarillo. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento tópico antibacteriano de las conjuntivitis causadas por cepas sensibles: conjuntivitis bacteriana purulenta, conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis*. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. **4.2. Posología y forma de administración:** *Posología:* Adultos, adolescentes (12 a 17 años), niños (2 a 11 años): Instilar una gota en el fórnix conjuntival dos veces al día, mañana y tarde durante tres días. No es necesario prolongar el tratamiento más de tres días. El cumplimiento del régimen posológico es importante para el éxito del tratamiento. *Niños (1 a 2 años):* No se requiere un ajuste de dosis para la conjuntivitis tracomatosa. No hay suficiente experiencia con Azydrop en niños menores de 2 años de edad para la conjuntivitis bacteriana purulenta (ver sección 5.1). *Niños (menores de 1 año):* No hay suficiente experiencia con Azydrop en niños menores de 1 año de edad en la conjuntivitis tracomatosa ni en la conjuntivitis bacteriana purulenta (ver sección 5.1). *Pacientes de edad avanzada:* No se requiere un ajuste de la dosis. *Método de administración:* Uso oftálmico. El paciente debe ser advertido de: lavarse cuidadosamente las manos antes y después de la instilación. Evitar tocar el ojo y los párpados con la punta del cuentagotas del envase unidosis. Desechar cada envase unidosis después de su utilización y no guardarlo para un uso posterior. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la azitromicina, a cualquier otro macrólido o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Las soluciones de colirio no se deben inyectar o ingerir. Las soluciones de colirio no deben utilizarse para inyecciones peri o intraoculares. En caso de reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse. Según el consenso internacional sobre las enfermedades que afectan al ojo y al tracto genital y susceptibles de transmitirse al recién nacido, la conjuntivitis no tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis* y la conjuntivitis causada por *Neisseria gonorrhoeae* requieren tratamiento sistémico. Excepto para el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa, Azydrop no se recomienda en niños menores de 2 años debido a la falta de información clínica suficiente para esta edad. Este tratamiento no se debe utilizar como profilaxis de la conjuntivitis bacteriana del recién nacido. Se debe informar al paciente que no es necesario continuar la instilación de gotas después del tratamiento de 3 días, aunque persistan signos residuales de conjuntivitis bacteriana. La mejora de los síntomas se produce generalmente dentro de los 3 días. Si no hay signos de mejora después de 3 días, debe reconsiderarse el diagnóstico. Los pacientes con conjuntivitis bacteriana no deben usar lentes de contacto. Se han notificado casos de hepatitis fulminante con el uso sistémico de azitromicina causante de insuficiencia hepática potencialmente mortal. En el caso de tratamiento concomitante con otros colirios en solución, se debe respetar un intervalo de 15 minutos entre las instilaciones de los dos colirios. Azydrop debe ser el último en instilarse. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** *Embarazo:* No se prevén efectos en el embarazo, ya que la exposición sistémica a la azitromicina es insignificante. Azydrop se puede utilizar durante el embarazo. *Lactancia:* Algunos datos indican que la azitromicina se excreta en la leche materna, pero que considerando la baja dosis y la baja disponibilidad sistémica, las cantidades absorbidas por el recién nacido son insignificantes. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. *Fertilidad:* Los datos en animales no sugieren un efecto en la fertilidad masculina y femenina con el tratamiento con azitromicina. No existen datos en humanos. Sin embargo, no se prevén efectos en la fertilidad, ya que la exposición sistémica a la azitromicina es insignificante. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Reacciones adversas:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: **Trastornos del sistema inmunológico:** *Muy raros (<1/10.000):* Hipersensibilidad, angioedema. **Trastornos oculares:** *Muy frecuentes (≥1/10):* Malestar ocular (prurito, quemazón, picor) después de la instilación. *Frecuentes (≥1/100, <1/10):* Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. *Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100):* Aumento del lagrimeo después de la instilación. *Muy raros (<1/10.000):* Eczema, eritema y edema de los párpados, alergia ocular, hiperemia conjuntival, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, queratitis. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. *Modo de acción:* La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalidos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. *Mecanismo de resistencia:* Se ha descrito que, generalmente, la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilinas codificadas tipo *erm* (fenotipo MLS₂) lo que da

lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y estreptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a metilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la metilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la metilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm (A)* o *erm (C)* pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias ~10⁷ ufc en presencia de azitromicina. *Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:* La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones (ver sección 4.1). Nótese que los puntos de corte y el espectro de actividad *in vitro* presentados más adelante son los aplicables al uso sistémico. Estos puntos de corte pueden no ser aplicables a la aplicación ocular tópica del medicamento debido a que las concentraciones que se alcanzan y las condiciones fisicoquímicas locales pueden influir en la actividad global del medicamento en el lugar de aplicación. De acuerdo al EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) los siguientes puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias han sido definidos para azitromicina: *Haemophilus influenzae*: S ≤ 0,12 mg/l y R > 4 mg/l; *Moraxella catarrhalis*: S ≤ 0,5 mg/l y R > 0,5 mg/l; *Neisseria gonorrhoeae*: S ≤ 0,25 mg/l y R > 0,5 mg/l; *Staphylococcus spp**: S ≤ 1,0 mg/l y R > 2,0 mg/l; *Streptococcus pneumoniae*: S ≤ 0,25 mg/l y R > 0,5 mg/l; *Streptococcus A, B, C, G*: S ≤ 0,25 mg/l y R > 0,5 mg/l. **spp incluye todas las especies del género.* La prevalencia de resistencia adquirida de las especies seleccionadas puede variar geográficamente y con el tiempo. Es útil disponer de la información de resistencia local, en particular para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitar un informe de experto, cuando la utilidad del medicamento en algunos tipos de infecciones pueda ser puesta en duda por causa del nivel de prevalencia local. **Espectro antibacteriano de la azitromicina de las especies bacterianas relevantes para las indicaciones: Especies generalmente sensibles: Aerobios Gram-negativos:** *Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae¹, Haemophilus influenzae⁵, Haemophilus parainfluenzae⁶. Otros microorganismos: Chlamydia trachomatis⁷. Especies para las que una resistencia adquirida puede ser un problema: Aerobios Gram-positivos:* *Staphylococcus aureus* (resistentes a metilina y sensibles a metilina), *Staphylococcus*, coagulasa negativos (resistentes a metilina y sensibles a metilina), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococci viridans grupo, Streptococcus agalactiae, Streptococcus group G. Organismos inherentemente resistentes: Aerobios Gram positivos:* *Corynebacterium spp., Enterococcus faecium. Aerobios Gram-negativos: Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacteriaceae.* ⁸La eficacia clínica se ha demostrado con organismos sensibles para las indicaciones aprobadas. ⁵Sensibilidad natural intermedia. ¹Las conjuntivitis causadas por *Neisseria gonorrhoeae* requieren tratamiento sistémico (ver sección 4.4). **Información de ensayos clínicos: Conjuntivitis tracomatosa causada por Chlamydia trachomatis.** Azydrop fue evaluado durante dos meses en un estudio doble ciego randomizado comparando Azydrop con una dosis oral de azitromicina para el tratamiento del tracoma en 670 niños (1-10 años). El criterio principal de eficacia fue la curación clínica al Día 60, nivel TFO (según la escala simplificada de la OMS). Al Día 60, el nivel de curación clínica de Azydrop instilado dos veces al día durante 3 días (96.3%) no era inferior a la azitromicina oral (96.6%). **Conjuntivitis bacteriana purulenta.** Azydrop fue evaluado en un estudio enmascarado randomizado, comparando Azydrop instilado dos veces durante 3 días, con tobramicina 0.3% colirio instilado cada 2 horas durante 2 días y después cuatro veces al día durante 5 días, para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta en 1043 pacientes (población ITT) incluyendo 109 niños hasta 11 años, de los cuales 5 eran recién nacidos (0 a 27 días) y 38 niños y bebés (28 días a 23 meses). En la población Por Protocolo (n=471) no había recién nacidos y solamente 16 niños y bebés. El estudio clínico fue realizado en distintas áreas de Europa, Norte de África e India. El criterio principal de eficacia fue la curación clínica al Día 9 en la población PP, definido por un resultado de 0 para la hiperemia conjuntival bulbar y la secreción purulenta. Al Día 9, el nivel de curación clínica de Azydrop (87.8%) no fue inferior al de la tobramicina (89.4%). El nivel de resolución microbiológica de Azydrop fue comparable al de la tobramicina. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** No se detectó azitromicina en la sangre de pacientes con conjuntivitis bacteriana después de la instilación de Azydrop a la dosis recomendada (límite de detección: 0.0002 µg/ml de plasma). **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad:** En animales la azitromicina causó fosfolípidosis reversible. Este efecto se observó después de exposiciones orales que suponen cerca de 300 veces por encima de la máxima exposición humana después de la administración ocular, indicando poca relevancia en el uso clínico. Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que la azitromicina prolonga el intervalo QT. **Potencial carcinogénico:** No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. **Potencial mutagénico:** No hay evidencia de potenciales mutaciones genéticas y cromosómicas en los modelos de test *in vivo* e *in vitro*. **Toxicidad reproductiva:** No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de embriotoxicidad en ratas después de la administración oral de azitromicina. En ratas, la azitromicina a dosis de 100 a 200 mg/Kg de peso/día produjo ligeros retrasos en la osificación fetal y un aumento de peso en la madre. En estudios peri y postnatales en ratas, se observaron ligeros retrasos a continuación de tratamientos con 50 mg/Kg/día y superiores de azitromicina. Estos efectos se vieron después de la administración oral a unas dosis que fueron cerca de 1000 veces por encima de la máxima exposición humana después de la administración ocular. Por el alto margen de seguridad, estos hallazgos no suponen un riesgo relevante para la reproducción humana. **Toxicidad ocular:** La administración ocular de Azydrop colirio en animales dos o tres veces al día durante 28 días no mostraron ningún efecto tóxico local ni sistémico. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes:** Triglicéridos de cadena media. **6.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **6.3. Periodo de validez:** 18 meses. Después de la apertura del envase unidosis, la solución del colirio de usarse inmediatamente. Desechar el envase unidosis inmediatamente después del primer uso. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener los envases unidosis en el sobre para protegerlos de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Envases unidosis en polietileno de baja densidad, cada uno contiene 0,25 g dentro de un sobre. Tamaño de la caja: caja con seis envases unidosis. **6.6. Instrucciones de uso/manipulación:** No hay requerimientos especiales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratoires Théa, 12, rue Louis Blériot, 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2, Francia. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69.522. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Enero 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO:** Enero 2012. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 6 unidosis PVP IVA 7,49 €.

AZYDROP

Azitromicina dihidrato 15 mg/g

6 unidosis



El único antibiótico tópico ocular de **3 días** de tratamiento sin conservantes



Financiado
por el
SNS

1

gota

2

2 veces al día
mañana - noche

3

durante
3 días

LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN

ZADITEN®

Ketotifeno 0,25 mg/ml | 20 unidosis

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zaditen 0,25 mg/ml colirio en solución en envases unidosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

0,4 ml contiene 0,138 mg de fumarato de ketotifeno, correspondiente a 0,1 mg de ketotifeno. Cada gota contiene 9,5 microgramos de fumarato de ketotifeno. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución, en envases unidosis. Solución transparente, incolora y ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas. Tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional. **4.2 Posología y forma de administración.** Adultos, ancianos y niños (a partir de 3 años de edad): una gota de Zaditen en el saco conjuntival, dos veces al día. El contenido de un envase unidosis es suficiente para una administración en ambos ojos. El contenido es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación, no toque la punta del envase con ninguna superficie. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al ketotifeno o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Ninguna. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Si se está administrando concomitantemente Zaditen con otra medicación por vía oftálmica, debe dejarse un intervalo de aplicación de al menos 5 minutos entre las dos medicaciones. El uso de las formas orales de administración de ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. Aunque estos efectos no se han observado con Zaditen colirio, no se puede excluir la posibilidad de su aparición.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo. No existen datos adecuados del uso de ketotifeno colirio en solución en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, a los que se administran dosis orales tóxicas a la madre, demuestran una mayor mortalidad pre y posnatal, pero no teratogénesis. Los niveles sistémicos tras una administración ocular de ketotifeno son mucho más bajos que después de su uso oral. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres gestantes.

Lactancia. Aunque los datos en animales tras una administración oral demuestran su paso a la leche materna, es poco probable que la administración tópica en el ser humano produzca cantidades detectables en la leche materna. Zaditen colirio puede usarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria o somnolencia que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). A la dosis recomendada se han descrito las siguientes reacciones adversas: **Trastornos oculares** Frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, queratitis punctata, erosión punctata del epitelio corneal. Poco frecuentes: Visión borrosa (durante la instilación), sequedad ocular, alteración palpebral, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival. **Trastornos del sistema nervioso.** Poco frecuentes: Cefalea. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Poco frecuentes: Somnolencia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: Erupción cutánea, eczema, urticaria. **Trastornos gastrointestinales.** Poco frecuentes: Sequedad de boca. **Trastornos del sistema inmunológico.** Poco frecuentes: Hipersensibilidad. También se han observado los siguientes acontecimientos post-comercialización: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas de carácter local (principalmente dermatitis de contacto, hinchazón ocular, prurito y edema palpebral), reacciones alérgicas sistémicas incluyendo hinchazón/edema facial (en algunos casos asociado a dermatitis de

contacto) y exacerbación de una condición alérgica preexistente como asma y eczema. **4.9 Sobredosis.** No se conocen casos de sobredosis. La ingestión oral del contenido de una unidad unidosis sería equivalente a 0,1 mg de ketotifeno, que supone el 5% de una dosis diaria recomendada por vía oral en un niño de 3 años. Los resultados clínicos no han demostrado signos o síntomas graves después de la ingestión de una dosis de hasta 20 mg de ketotifeno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros antialérgicos código ATC: S01GX08. El ketotifeno es un antagonista de los receptores H1 de la histamina. Los estudios en animales *in vivo* y los estudios *in vitro* sugieren las actividades adicionales de estabilizador de mastocitos e inhibición de la infiltración, activación y degranulación de los eosinófilos. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** En un estudio farmacocinético realizado en 18 voluntarios sanos con Zaditen colirio, los niveles plasmáticos de ketotifeno después de la administración ocular de múltiples dosis durante 14 días se situaron esencialmente por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml). La eliminación del ketotifeno es bifásica después de su administración oral, con una vida media inicial de 3 a 5 horas y una vida media final de 21 horas. Aproximadamente el 1% del fármaco se elimina por orina sin metabolizar en las 48 horas siguientes a su administración, y el 60 al 70% como metabolitos. El principal metabolito es el ketotifeno-N-glucuronido, prácticamente inactivo. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no demuestran un riesgo especial que se considere relevante con respecto al uso de Zaditen colirio en el ser humano, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad sobre la reproducción.

6.1 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes. Glicerol (E422) Hidróxido de sodio (E524) Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Ninguna. **6.3 Periodo de validez.** En el blíster sin abrir: 2 años. Blíster abierto: 28 días. El envase unidosis conservado sin blíster en el envase externo: 3 meses. Utilizar inmediatamente después de abrir el envase unidosis. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El recipiente es un envase unidosis de PEBD transparente. Cada bloque de 5 envases unidosis está acondicionado en un blíster compuesto por una base de PVC, aluminio y poliamida y sellado con una cubierta de hoja de aluminio y una capa de papel. Estuches de cartón de 5, 20, 30, 50 y 60 envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Los envases unidosis se deben desechar después de su uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoires THEA
12, rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 / Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.616

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2010

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

12. PRESENTACIÓN Y PRECIO

Caja con 20 unidosis. PVP IVA 11,63 €.



Financiado
por el
S.N.S.

ZADITEN[®]

Ketotifeno 0,25 mg/ml | 20 unidosis

DEFENSA SIN CONSERVANTES CONTRA LA ALERGIA OCULAR



LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN

NUEVA
FÓRMULA

RETILOT

AHORA CON **RESVERATROL**



INNOVAR ES MIRAR LA DMAE
CON NUEVOS OJOS



1997 • 2013

LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN