

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2024;121(1):30-38



Antihistamínicos oftálmicos en la alergia ocular y el síndrome de ojo seco

Jáuregui-Presa Ignacio^{a,b,c}, Arrien-de Lecea Ángel^a, Galán-Gimeno Cristina^a, Sánchez-de Vicente Javier, Pérez-Escalera Lucy-Mónica^a, Gamboa-Setién Pedro^{a,b,c}

(a) Servicio de Alergia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, España

(b) Instituto de Investigación Biobizkaia. Grupo de Inmunopatología. Barakaldo, España

(c) Grupo IMQ. Cuadro médico. Bilbao, España

Recibido el 1 de febrero de 2023; aceptado el 19 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Antihistamínicos
Colirios
Conjuntivitis alérgica
Conservantes
Ojo seco
Tratamiento tópico
Cloruro de benzalconio
Ácido hialurónico

Resumen:

La conjuntivitis alérgica y el síndrome de ojo seco son trastornos muy prevalentes, frecuentemente asociados e infradiagnosticados. Su diagnóstico es clínico, y debe incluir un estudio alergológico que permita el control de los alérgenos implicados en la conjuntivitis. El tratamiento de ésta incluye medidas higiénicas y de evitación, inmunoterapia específica de alérgeno cuando esté indicada, y un tratamiento farmacológico escalonado, con los antihistamínicos oculares como primera línea de tratamiento. En los colirios antihistamínicos, se prefieren principios activos de última generación, con una acción más selectiva, menor penetración en el SNC, menos interacciones y menos efectos anticolinérgicos que los fármacos clásicos. Es crucial además utilizar colirios antihistamínicos libres de conservantes, para preservar la integridad de la superficie ocular y prevenir la aparición o empeoramiento de un síndrome de ojo seco. La asociación de agentes lubricantes a las formulaciones, como el ácido hialurónico, también ayuda a prevenir la sequedad ocular y puede además aumentar la biodisponibilidad del principio activo. Para lograr la mejor aceptación y adherencia de los pacientes, siempre que sea posible conviene emplear colirios que permitan regímenes de tratamiento de dosis única diaria.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Antihistaminiko oftalmikoak konjuntibitis alergikoan eta begi lehorraren sindromean

Laburpena:

Konjuntibitis alergikoa eta begi lehorraren sindromea ohikoak diren afekzioak dira, maiz erlazionatuta eta infradiagnostikatuak daudenak. Haren diagnostikoa klinikoa da, eta azterketa alergologiko bat izan behar du konjuntibitisan inplikaturik dauden alergenok kontrolatu ahal izateko. Bere tratamenduaren barne besteaz beste sartzen dira: higie-ne eta saihesteko neurriak, alergenoren immunoterapia espezifikoak, egokia den eina, eta tratamendu farmakologiko mailakatuak, begietako antihistaminikoak lehen tratamendu-lerrotzat hartuta. Azken belaunaldiko antihistaminikoak dituzten kolirioak hobesten dira, medikamentu klasikoak baino ekintza selektiboagoa, Nerbio-Sistema Zentralera sartze txikiagoa, interakzio gutxiagoa eta efektu antikolinergiko gutxiagoa daukatelako. Era berean, ezinbestekoa da kontserbagarri gabeko kolirio antihistaminikoak erabiltzea begi-azalaren osotasuna mantentzeko eta begi lehorraren sindromea ager ez dadin edo okerrera egin ez dezan. Agente lubrifikatzailearen bat daukaten formulazioak, hala nola azido hialuronikoa, begi lehorrak saihesten laguntzen dute eta, gainera, printzipio aktiboaren bioerabilgarritasuna areagotu dezakete. Pazienteek ahalik eta onarpen eta itsaspen onena izan dezaten, gomendagarria da eguneko dosi bakoitzeko tratamendu erregimenak ahalbidetzen dituzten kolirioak erabiltzea.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Antihistaminikoak
Kolirioak
Konjuntibitis alergikoa
Kontserbagarriak
Begi lehorra
Tratamendu topikoa
Benzalkonio kloruroa
Azido hialuronikoa

Antihistamine eye drops in ocular allergy and dry eye syndrome

Abstract:

Allergic conjunctivitis and dry eye syndrome are very prevalent disorders, frequently associated and underdiagnosed. Diagnosis of allergic conjunctivitis is clinical, and should include an allergological study allowing detection and control of involved allergens. Treatment of conjunctivitis includes hygiene and avoidance measures, allergen-specific immunotherapy when indicated, and a stepwise pharmacological treatment, with ocular antihistamines as the first line of treatment. In antihistamine eye drops, latest generation active ingredients are preferred, with a more selective action, less penetration into the CNS, fewer interactions and fewer anticholinergic effects than older, classic antihistamines. It is crucial to use preservative-free eye drops to maintain the integrity of the ocular surface and prevent the onset or worsening of dry eye syndrome. The association of lubricating agents to the formulations, such as hyaluronic acid, also helps to prevent ocular dryness and may also increase the bioavailability of the active ingredient. To achieve the best patient acceptance and adherence, whenever possible it is advisable to use eye drops that permit single daily dose treatment regimens.

© 2024 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Antihistamines
Eye drops
Allergic conjunctivitis
Preservatives
Dry eye
Topical treatment
Benzalkonium chlorid
Hyaluronic acid

Introducción: El binomio alergia ocular / síndrome de ojo seco

Las enfermedades alérgicas representan un problema de salud pública a nivel global de incidencia creciente, que en gran parte afecta a niños, adolescentes y adultos jóvenes, interfiriendo en sus actividades vitales y su desarrollo personal y profesional. Son patologías crónicas que pueden tener un notable impacto socioeconómico, tanto en términos de productividad laboral y académica como en consumo de recursos sanitarios. De todas ellas, las más comunes se consideran la rinitis y conjuntivitis alérgicas, que afectan, juntas o por separado, a

cerca de un tercio de la población general.

El término alergia ocular engloba a un conjunto de enfermedades inflamatorias de la superficie ocular de origen inmunoalérgico, con distintos niveles de gravedad y extensión, desde la conjuntiva a los párpados². Incluye diversas formas clínicas según el nivel de afectación y la presencia o no de cambios proliferativos en la conjuntiva palpebral, estímulos mecánicos externos (ej.: lentillas) o asociación con dermatitis atópica (Tabla I)^{2,3}. La más frecuente es la conjuntivitis alérgica, causada por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata, mediado por inmunoglobulina E (IgE). Su fisiopatología

es compleja y el proceso se asocia muy frecuentemente a otras patologías alérgicas y al síndrome de ojo seco.

El llamado síndrome de disfunción lagrimal o enfermedad del ojo seco ocurre cuando la película precorneal o film lagrimal (una fina capa de líquido formada por agua, mucina y lípidos, que hidrata y protege la córnea y la conjuntiva) pierde su homeostasis y se vuelve inestable o de calidad subóptima para mantener los ojos hidratados. Es una condición crónica con muchas causas posibles, y caracterizada por síntomas muy similares a los de la conjuntivitis alérgica: fotofobia, ardor, dolor ocular y molestias al parpadear⁴, complicando su diagnóstico diferencial.

La alergia ocular y el síndrome de ojo seco son los trastornos más frecuentes de la superficie ocular, ambos con un impacto potencial grave en la calidad de vida, y muestran predisposición recíproca, compartiendo la inflamación de la superficie ocular como trasfondo común⁴. La disfunción de la barrera epitelial es una característica distintiva de todos los trastornos inmunoalérgicos, desde la dermatitis atópica al asma bronquial o la alergia alimentaria, y la conjuntivitis alérgica no es una excepción⁵. Los alérgenos cruzan el epitelio conjuntival e interactúan con los mastocitos y células dendríticas conjuntivales para inducir inflamación alérgica, con activación de citocinas inflamatorias tipo Th2 (IL4, IL-5, IL-13)⁵, y desarrollo de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE, que provoca la desgranulación de los mastocitos y la liberación inmediata de histamina y otros mediadores, alterando el epitelio corneal y la película lagrimal. Además, el tratamiento de la conjuntivitis alérgica puede provocar una mayor disfunción de la lágrima y el empeoramiento de la sequedad ocular. A su vez, el síndrome de ojo seco puede empeorar la disfunción del epitelio corneal y potenciar las reacciones alérgicas en pacientes atópicos⁴.

La conjuntivitis alérgica: criterios diagnósticos y manejo mediante formulaciones oftálmicas

La conjuntivitis alérgica es el más frecuente de los procesos inflamatorios del segmento anterior del ojo. Suele asociarse con rinitis alérgica y, al igual que ésta, está causada por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata, mediado por IgE frente a una serie de alérgenos ambientales, domésticos y ocupacionales: ácaros piroglífidos y glicífagos; esporas de hongos; epitelios de roedores, mascotas comunes y animales de granja; pólenes de distintas hierbas (gramíneas, urticáceas, compuestas, quenopodiáceas...), y árboles (oleáceas, betuláceas, fagáceas, coníferas, etc.); así como múltiples sustancias de alto y bajo peso molecular en entornos laborales e industriales. Ciertos alérgenos alimentarios pueden causar también conjuntivitis aislada o rinoconjuntivitis⁶.

El diagnóstico de conjuntivitis alérgica es clínico, basado en signos y síntomas, y se confirma mediante pruebas alérgicas in vivo e in vitro. En 2015, un grupo de expertos de las sociedades españolas de Alergología y Oftalmología estableció unos criterios consensuados de sospecha de conjuntivitis alérgica frente a otras pa-

tologías oculares⁷, definidos por la presencia de prurito e hiperemia conjuntival bilateral, más tres de los siguientes criterios:

- Síntomas oculares asociados a alérgenos sospechosos
- Asociación con otras enfermedades alérgicas (rinitis, asma, dermatitis atópica)
- Respuesta a tratamiento tópico antialérgico (antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos)
- Ausencia de conjuntivitis papilar gigante y de afectación corneal.

Posteriormente, se consensuaron también criterios de clasificación según la duración de la conjuntivitis (intermitente versus persistente o crónica, complementando la clasificación más antigua de estacional o perenne), y su intensidad (leve, moderada o grave); y en relación con su control terapéutico, mediante datos subjetivos del paciente (síntomas, escalas visuales), y el grado objetivo de hiperemia conjuntival⁸.

Para el manejo de la conjuntivitis alérgica, las guías terapéuticas proponen un conjunto de medidas no farmacológicas (higiene ocular, evitación de alérgenos detectados, etc.), y un tratamiento medicamentoso escalonado en función de la intensidad y duración de los síntomas, el grado de control obtenido y otras comorbilidades alérgicas del paciente (Tabla 2)^{6,7,8}.

Cuando en una rinoconjuntivitis alérgica predominan los síntomas oculares, o cuando éstos se presentan de forma aislada, se prefieren las formulaciones oftálmicas de agentes antialérgicos, con un amplio arsenal que incluye a antihistamínicos, estabilizadores de membrana, vasoconstrictores, corticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los antihistamínicos tienen la relación riesgo/beneficio más favorable⁹. En estos colirios antihistamínicos, ni todos los principios activos ni todas las formulaciones son iguales en términos de tolerabilidad y efectos adversos a medio y largo plazo.

Todo colirio consta de uno o varios principios activos disueltos en un vehículo (agua estéril o solución salina) y unos excipientes necesarios para que cumpla todos los requerimientos de esterilidad (asegurar ausencia de contaminación microbiana), permanencia (que las concentraciones terapéuticas del fármaco se mantengan durante el tiempo necesario en los tejidos diana) y tolerancia (que el colirio sea compatible con la superficie ocular sin causar daño al ojo)^{10,11}.

La superficie ocular es una barrera protectora que limita el paso de cualquier agente externo hacia el interior del ojo. La farmacoterapia tópica ocular requiere concentraciones altas de fármaco, ya que la mayor parte de ellos tiene muy baja biodisponibilidad: en los colirios, el 90% de la dosis administrada se elimina de la superficie ocular en unos minutos, y solo 1-5 % de la dosis es capaz de atravesar las barreras corneales y acceder al interior del ojo¹⁰⁻¹². Por ello, la concentración del principio activo en los colirios tiene que ser muy alta, y su uso prácticamente se limita al segmento anterior (conjuntivitis, uveítis, dilatación pupilar...), y a los casos en los que el fármaco deba acceder al humor acuoso (p.ej., agentes hipotensores en el glaucoma)¹⁰.

Tabla I
Enfermedades de la superficie ocular causadas por mecanismos de hipersensibilidad*

| | Conjuntivitis alérgica vernal | Queratoconjuntivitis atópica | Conjuntivitis papilar gigante | Blefarokonjuntivitis de contacto |
|---------------------------------------|--|--|--|---|
| Presentación natural | Comienzo en infancia Intermitente o persistente con exacerbaciones Bilateral | Comienzo en infancia / adolescencia Crónica con exacerbaciones Bilateral | Cualquier edad Crónica Resolución tras retirar antígeno: lentillas, suturas, cuerpo extraño Uni- o Bilateral | Cualquier edad Crónica Resolución tras retirar antígeno: Colirios, cosméticos, etc. Bilateral |
| Mecanismo de hipersensibilidad | Tipo I | Tipos I y IV | | Tipo IV |
| Fondo atópico | SI | SI | Posible | Posible |
| Párpados | Edema | Edema, Pseudo-ptosis | Edema | Eccema, eritema, descamación |
| Conjuntiva | Folículos y/o papilas | Papilas gigantes | Papilas gigantes | Hiperemia, folículos |
| Limbo | - | Engrosado Manchas de Tantras | Hiperemia | - |
| Córnea | - | Queratitis punctata ± placa vernal | Afectación rara | - |

*Modificado de referencias 2 y 3

Los excipientes en los colirios se emplean para aumentar la solubilidad del fármaco activo, estabilizar la preparación y, sobre todo, conseguir las propiedades necesarias de tonicidad, viscosidad y pH para una tolerancia y compatibilidad óptimas con las lágrimas, la película precorneal y los tejidos oculares¹¹. Además de agentes antioxidantes, viscosizantes, humectantes, correctores de tonicidad o de pH, la mayoría de los colirios necesitan conservantes o biocidas^{10,11}, entre los que destaca el cloruro de benzalconio (BAC).

El BAC es el conservante más empleado por sus propiedades tensioactivas (detergentes) y su actividad bactericida y fungicida, así como por su alta estabilidad y largo periodo de validez¹³. Como otros conservantes, ayuda a mantener la esterilidad de los colirios, pero por su propia acción detergente, a medio y largo plazo también es capaz de desestabilizar la película lagrimal y con ello la humectación del epitelio corneal, especialmente en pacientes con enfermedad de ojo seco preexistente¹⁴. Por todo ello, en las terapias tópicas oculares es muy deseable utilizar siempre que sea posible formulaciones libres de BAC u otros conservantes^{13,14}.

El tratamiento consensuado de la conjuntivitis alérgica

En primer lugar, todas las guías y consensos proponen un conjunto de medidas no farmacológicas de higiene y evitación de alérgenos, cuando ello sea factible. Y siempre y cuando exista un diagnóstico correcto de sensibilización a ciertos alérgenos, la inmunoterapia o hiposensibilización específica ha demostrado ser eficaz para reducir los síntomas de conjuntivitis intermitentes y persistentes, asociados o no a rinitis alérgica^{6,14,15}.

Se considera importante evitar la automedicación, utilizada como primer paso por más de la mitad de pacientes con alergia ocular¹⁶. Muchos medicamentos de venta libre son vasoconstrictores o descongestivos tópicos que no tratan la causa subyacente y pueden provocar vasodilatación de rebote, entre otros efectos adversos. Además, el BAC es el conservante más común, presente en más del 70 % de estos colirios de venta libre^{13,17}.

Además de los vasoconstrictores, en el arsenal de agentes antialérgicos en formulación oftálmica se incluyen estabilizadores de membrana, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihistamínicos^{6,7,14} (Tabla II). Los antihistamínicos son los más empleados en atención primaria y especializada. Muchos pacientes también requieren el uso concomitante de colirios lubricantes para asegurar el control de los síntomas y prevenir la aparición o el agravamiento de un síndrome de ojo seco^{4,14,17}.

Los antihistamínicos en patología oftálmica

Desde mediados del siglo XX hasta ahora se han comercializado casi medio centenar de antihistamínicos H1, y al menos una docena de ellos en colirios (Tabla III)¹¹. Los antihistamínicos se clasifican según su estructura en siete grupos químicos, y según sus características farmacológicas y su antigüedad en com-

puestos de primera (los comercializados antes de los años 80 del s. XX) o de segunda generación.

Antihistamínicos clásicos o de 1ª generación. Incluyen compuestos de uso sistémico como difenhidramina, dexclorfeniramina, hidroxizina, clemastina o ketotifeno. Son fármacos poco selectivos en sus acciones, con la propiedad de causar, entre otros, efectos anticolinérgicos (sequedad de la superficie ocular, visión borrosa por dificultades con la acomodación, etc.)¹⁸. Otra particularidad es que en su mayoría actúan a través de metabolitos activos, para lo cual necesitan un amplio metabolismo de primer paso hepático para ejercer su efecto tras la administración sistémica¹⁸; si bien las vías oftálmica y nasal carecen de este primer paso. Además, debido a sus propiedades físico-químicas y farmacológicas, los antihistamínicos más antiguos penetran bien en el sistema nervioso central (SNC) y saturan los receptores H1 a nivel del hipotálamo de forma dosis-dependiente y medible mediante técnicas neurorradiológicas, lo que puede provocar sedación, disminución del rendimiento laboral y académico, e incluso accidentes domésticos y de tráfico²⁰.

Los antihistamínicos tópicos de primera generación más utilizados por vía oftálmica han sido antazolina y feniramina, asociados en los preparados comerciales a vasoconstrictores para aliviar los síntomas de conjuntivitis aguda, aunque no se consideran adecuados para tratar una sintomatología prolongada en el tiempo, como la alérgica. El ketotifeno suele clasificarse también entre los antihistamínicos clásicos o de 1ª generación, en base a sus características farmacológicas y a su facilidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE).

Y es que, aunque la exposición sistémica sea en general muy reducida cuando se utilizan colirios, los antihistamínicos clásicos pueden penetrar fácilmente al SNC incluso en formulaciones tópicas, y llegar a ocupar hasta el 50% de receptores H1 cerebrales¹⁹, con el riesgo consiguiente de sedación y reducción del rendimiento psicomotor.

Antihistamínicos no sedantes o de 2ª generación. Se incluyen en este grupo una cohorte amplia de fármacos sistémicos (Bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina, rupatadina...). Son, en su mayor parte, derivados o análogos de los antihistamínicos clásicos, pero tienen una acción más selectiva y penetran menos la BHE, como ha quedado comprobado sobre todo para fármacos como la bilastina o la olopatadina, que en administración sistémica demuestran una ocupación de receptores H1 centrales nula o casi nula¹⁹. Por lo cual, estos antihistamínicos de nueva generación resultan menos nocivos sobre el rendimiento, la conducción de vehículos y otras actividades diarias que dependen del grado de alerta²⁰.

Además, los nuevos antihistamínicos presentan menos interacciones medicamentosas que los fármacos clásicos; y en general tienen menos acciones anticolinérgicas sobre la superficie ocular, la película lagrimal y la acomodación. Si bien algunos de ellos conservan distintos grados de afinidad por los receptores muscarínicos, y siempre debe tenerse en cuenta su potencial de

Tabla II
Tratamiento de la conjuntivitis alérgica*

| | | |
|---|---|---|
| NO FARMACOLÓGICO | Evitación alérgenos, Compresas frías, Lubrificantes (lágrimas artificiales) | |
| TRATAMIENTO TÓPICO | Vasoconstrictores | Nafazolina, oximetazolina, fenilefrina |
| | Estabilizadores de membrana MC | Cromoglicato disódico, nedocromil sódico, ácido espaglúmico |
| | AINE | Diclofenaco, Flurbiprofeno, Ketorolaco |
| | Corticoides | Betametasona, Dexametasona, Fluorometolona, Prednisolona |
| | Inmunosupresores | Ciclosporina |
| | Antihistamínicos en colirio | Alcaftadina, antazolina, azelastina, bepotastina, bilastina, cetirizina, emedastina, epinastina, feniramina, ketotifeno, levocabastina, olopatadina |
| TRATAMIENTO ORAL | Antihistamínicos sistémicos | Bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina, rupatadina |
| INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA (HIPOSENSIBILIZACIÓN) | | |

*Modificado de ref. 6, 7, 14

empeorar la superficie ocular debido a su efecto anticolinérgico, sobre todo en administración sistémica⁴.

En formulación oftálmica, en nuestro entorno actualmente están disponibles los principios activos bilastina, azelastina, emedastina, epinastina, levocabastina y olopatadina (además de alcaftadina, bepotastina, y la cetirizina en colirio, no comercializados por el momento en nuestro país) (Tabla III).

Mecanismo de acción y efectos antiinflamatorios de los antihistamínicos

Los antihistamínicos alivian el picor, eritema, lagrimeo y edema que caracterizan la respuesta inmediata a los alérgenos, mediada en gran parte por la histamina. Este efecto lo logran estabilizando los receptores H1 del organismo en su conformación inactiva (no por antagonismo, sino mediante agonismo inverso²¹).

Además, en su mayor parte, los nuevos antihistamínicos tienen también propiedades antiinflamatorias in vitro, inhibiendo la propia liberación de histamina por los mastocitos de forma directamente proporcional a su concentración, y frenando así, hasta cierto punto, el desarrollo de las reacciones alérgicas^{21,22}. Las altas concentraciones necesarias para ejercer este efecto antiinflamatorio no son posibles de alcanzar a las dosis por vía oral, pero sí en la aplicación directa en la conjuntiva ocular¹⁸.

En base a este efecto inhibitorio, a algunos fármacos tópicos para el tratamiento de la alergia ocular se les ha venido atribuyendo una acción dual específica añadida como antihistamínicos y estabilizadores de membrana. Publicaciones recientes, sin embargo, incluyen a antihistamínicos y fármacos de acción dual en el mismo grupo, ya que, hasta cierto punto, a las altas concentraciones conjuntivales alcanzadas en el uso tópico directo, la mayoría de los antihistamínicos también son capaces de estabilizar las membranas de mastocitos^{3,11,18}.

Antihistamínicos tópicos en colirio: Elección de principios activos y formulaciones

Los colirios antihistamínicos tienen un inicio de acción más rápido (3 a 15 minutos) que los fármacos orales. Los colirios se dirigen directamente a los tejidos oculares y actúan con mayor rapidez y un mejor perfil de seguridad debido a una menor exposición sistémica^{10,11,23}. Las comparaciones entre unos y otros antihistamínicos tópicos, con o sin la atribución de acción dual, son escasas en la bibliografía, y no sugieren diferencias importantes de eficacia entre sí^{17,23,24,25}.

En la tabla 3 se detallan todos los principios activos disponibles en formulaciones oftálmicas en nuestro país al comienzo del año 2024, con una relación de sus conservantes y otros excipientes. En la elección

Tabla III
Antihistaminicos en colirio

| Grupo químico | Principios activos | Marcas comerciales | Concentración AH | Contenido | Estabilidad | Conservantes | Otras excipientes |
|----------------------|--------------------|--|------------------|---------------------|-------------------------------------|------------------------|--|
| Alquilaminas | Feniramina | Alergoftal (asoc.)* | 5 mg/ml | 10 cc | 28 días | Cloruro de benzalconio | Polietilenglicol (macrogol) 8000, Polivinilalcohol Edetato disódico (E385) NaOH y/o ácido clorhídrico |
| Etilendaminas | Antazolina | Optialerg (asoc.)* | 5 mg/ml | 10 cc | 28 días | | |
| Etanolaminas | Bepotastina | Traler | | | | | |
| Piperazinas | Cetirizina | - | | | NO COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA (2023) | | |
| | Alcaftadina | Lastacaft | | | | | |
| | Bilastina | Bilaxten colirio | 6 mg/ml | 5 cc | 3 años (2 meses tras apertura) | NO | Hialuronato sódico (1mg/ml) Glicerol (E422) Hidroxido de sodio (E524) Hidroxipropilbetadex |
| | Emedastina | Emadine | 0,5 mg/ml | 5 y 10 cc | 30 meses (28 días tras apertura) | Cloruro de benzalconio | Trometamol, Hipromelosa (E464), NaOH y/o ácido clorhídrico |
| | Epinastina | Relestat | 0,5 mg/ml | 5 cc | 2 años (28 días tras apertura) | Cloruro de benzalconio | Edetato disódico (E385) Fosfato sódico ácido dihidratado NaOH y/o ácido clorhídrico |
| Piperidinas | | | | | | | |
| | Ketotifeno | Multidosis: Bentifen, Ketisal, Ketobril, Zaditen, Zalerg | 0,25 mg/ml | 5 cc | 28 días tras apertura | Cloruro de benzalconio | Glicerol (E422) NaOH (E524) |
| | | Monodosis: Ketobril, Zaditen | | 8 cc (20 monodosis) | 3 meses | NO | |
| | Levocabastina | Bilina, Reac-tine | 0,5 mg/ml | 4 cc | 2 años (28 días tras apertura) | Cloruro de benzalconio | Propilenglicol, Hipromelosa (E464), Polisorbato 80 Fosfatos sódicos hidratados Edetato disódico (E385) |
| | Olopatadina | Opatanol | 1 mg/ml | 5 cc | 3 años (28 días tras apertura) | Cloruro de benzalconio | Fosfatos sódicos hidratados NaOH y/o ácido clorhídrico |
| Ftalacinonas | | | | | | | |
| | Azelaastina | Multidosis: Afluon, Corifina | 0,5 mg/ml | 6 cc | 3 años (28 días tras apertura) | Cloruro de benzalconio | Edetato disódico (E385), hipromelosa (E464), sorbitol líquido (E420), NaOH (E524) |
| | | Monodosis: Tebarat | | 5 cc (20 monodosis) | 3 meses tras apertura sobre | NO | Edetato disódico (E385), hipromelosa (E464), sorbitol líquido (E420), NaOH (E524) alcohol polivinílico (E1203) |

*En asociación con vasoconstrictores tópicos

de unos u otros, se deberían tener en cuenta una serie de consideraciones, como la presencia o no de BAC u otros conservantes, los beneficios de la hidratación ocular simultánea, o las pautas de dosificación más cómodas que aseguren la adherencia del paciente al tratamiento.

Elección de principios activos

En cuanto a los principios activos, y de acuerdo con lo expuesto hasta ahora, parece lógico elegir antihistamínicos de última generación, con una acción más selectiva, menor penetración en el SNC y menos efectos sedantes, menos interacciones farmacológicas y menos efectos anticolinérgicos que los fármacos clásicos.

Hidratación ocular simultánea

Dada la frecuente asociación alergia ocular/síndrome de ojo seco, siempre que usemos antihistamínicos oculares es importante mantener la hidratación correcta del segmento anterior. La adición de agentes humectantes y lubricantes, como el ácido hialurónico, impide la pérdida de agua y facilita la hidratación natural, sobre todo en pacientes con ojo seco²⁶. Además, debido a su viscosidad, el ácido hialurónico es capaz de aumentar la biodisponibilidad del principio activo asociado, por lo que parece conveniente que forme parte de la formulación^{27,28}.

Presencia de conservantes

Como ya se ha comentado, la mayoría de los colirios necesita conservantes o biocidas (Tabla III)¹¹, entre los que destaca el cloruro de benzalconio (BAC), que, por sus propiedades tensioactivas (detergentes), ayuda a mantener eficazmente la esterilidad de los colirios. Pero a medio y largo plazo también es capaz de desestabilizar la película lagrimal y comprometer la humectación y estabilidad del epitelio corneal y su función barrera, especialmente en pacientes con un síndrome de ojo seco previo o concurrente^{4, 5, 13}. Así pues, una formulación libre de BAC no solo mejora significativamente su tolerancia, sino que también previene la desnaturalización de la película precorneal y daños potencialmente irreversibles al ojo^{5, 13, 14}.

Prescindir de BAC u otros conservantes es factible, bien por medio de envases unidos de un solo uso, o bien mediante nuevos envases multidosis con sistemas de filtración que evitan la contaminación del contenido sin necesidad de conservantes, caso de la nueva formulación de bilastina.

Pauta de dosificación

En el uso de agentes antialérgicos en colirio, siempre hay que tener en cuenta la preferencia del paciente, que ha demostrado ser decisiva en el nivel de cumplimiento²⁹. Factores como la incomodidad en la instilación ocular o las pautas de dosificación muy frecuentes y prolongadas en el tiempo se asocian con bajas tasas de adherencia⁶. Así, es muy conveniente simplificar todo lo posible la dosificación, con regímenes de

tratamiento de una o dos veces al día. Actualmente existen colirios antihistamínicos de dosis única diaria, que sin duda aseguran una mayor adherencia y un cumplimiento más fácil³⁰.

Conclusiones

- La conjuntivitis alérgica y el síndrome de ojo seco son trastornos muy prevalentes, frecuentemente asociados, e infradiagnosticados. Su diagnóstico es clínico, y debe incluir un estudio alergológico correcto que permita la identificación y el control de los alérgenos implicados.
- El manejo terapéutico incluye medidas higiénicas y de evitación, inmunoterapia específica de alérgeno cuando esté indicada, y un tratamiento farmacológico escalonado, con los antihistamínicos oculares como primera línea de tratamiento.
- En los colirios antihistamínicos, se prefieren principios activos de última generación, con una acción más selectiva, menor penetración en el SNC, menos interacciones y menos efectos anticolinérgicos que los fármacos clásicos.
- Conviene utilizar siempre que sea posible colirios libres de BAC u otros conservantes, para preservar la integridad de la superficie ocular y prevenir el desarrollo o empeoramiento de un síndrome de ojo seco. La asociación a la formulación de agentes lubricantes, como el ácido hialurónico, también ayuda a prevenir la sequedad ocular y puede además aumentar la biodisponibilidad del principio activo.
- Para lograr la mayor aceptación y adherencia de los pacientes, es crucial emplear regímenes de tratamiento lo más simples posible, idealmente de dosis única diaria.

REFERENCIAS

1. Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Sement CJ. El libro de las Enfermedades Alérgicas. – 2nd ed. – Bilbao: Fundación BBVA, 2021. p. 15
2. 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: 1327–1337.
3. Patel DS, Arunakiranthan M, Stuart A, An-gunawela R: Allergic eye disease. *BMJ*. 2017; 359:j4706
4. Leonardi A, Modugno RL, & Salami E. Allergy and Dry Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(6):1168-1176
5. Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy. *Allergy*. 2022; 77:1360-1372.
6. Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):118-34.
7. Sánchez-Hernández MC, Montero J, Rondón C, Benítez del Castillo JM, Velázquez E, Herreras JM, et al. Consensus document on allergic conjuncti-

- vitis (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):94-106
8. Sánchez-Hernández MC, Navarro AM, Colás C, Del Cuvillo A, Sastre J, Mullol J, et al. Validation of the DECA criteria for allergic conjunctivitis severity and control. *Clin Transl Allergy*. 2020; 10:43.
 9. Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, Mustafa MS, Azuara-Blanco A. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD009566. DOI: 10.1002/14651858.CD009566.pub2.
 10. Bilbao Laiseca A. Colirios. *Panorama Actual Med*. 2018; 42 (414): 602-608
 11. Herrero-Vanrell R, Jáuregui Presa I, Leceta Bilbao A, Montero Iruzubieta J. Fundamental aspects and relevance of components in antihistamine eye drops. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023; 33(6): 431-438
 12. Davies NM. Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(7):558-562.
 13. Goldstein MH, et al. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)* 2022; 36(2): 361-368
 14. Leonardi A. et al. Management of ocular allergy. *EAACI Position paper- Allergy*. 2019; 74:1611-1630
 15. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-798
 16. Palmares J, Delgado L, Cidade M, Quadrado MJ, Filipe HP. Allergic conjunctivitis: a national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(2):257-264.
 17. Kimchi N, Bielory L. The allergic eye: recommendations about pharmacotherapy and recent therapeutic agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(4):414-420.
 18. Eiwegger T, Simons ER, Akdis CA. Histamine and antihistamines. En *Middleton's Allergy Principles & Practice*, 9th Ed, Elsevier 2019
 19. Yanai K, Zhang D, Tashiro M, et al. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. *Expert Opin Drug Saf*. 2011; 10:613-622.
 20. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Antihistamines in drivers, aircrew and occupations of risk. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23 Suppl 1:27-34.
 21. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: Inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-498.
 22. Church MK, Collinson AD, Okayama Y. H1-receptor antagonists: anti-allergic effects in vitro. En: *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease*. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 117-144.
 23. Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020; 16:5
 24. Secchi A, Leonardi A, Discepola M, Deschenes J, Abelson MB. An efficacy and tolerance comparison of emedastine difumarate 0.05% and levocabastine hydrochloride 0.05%: reducing chemosis and eyelid swe