

Estudio comparativo de seguridad y eficacia de tobramicina y dexametasona en combinación fija versus concomitante, en facoemulsificación

Dr. Leopoldo Martín Baiza-Durán*, Dr. Jaime R. González*, Dr. Livier Ayala del Toro*, Dr. Pedro Gómez-Bastar**

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de una suspensión tópica oftálmica de dexametasona y tobramicina en combinación fija (TDF), comparándola con la administración concomitante de dexametasona y tobramicina (TDC) en el tratamiento de la inflamación y la profilaxis de la infección postquirúrgica en facoemulsificación.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico prospectivo, unicéntrico, descriptivo, aleatorio, doble enmascarado y longitudinal. Se incluyeron 70 ojos de 70 pacientes con diagnóstico de catarata. A cada paciente se le aplicó de forma aleatoria una suspensión oftálmica de dexametasona y tobramicina en combinación fija o dexametasona y tobramicina en forma concomitante, cuatro veces por día, durante 15 días posteriores al procedimiento quirúrgico. En los días de estudio 2, 7, 14 y 30 se realizaron evaluaciones de parámetros clínicos de seguridad, eficacia y tolerancia.

Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de tratamiento en cuanto a seguridad y eficacia. No se reportó ningún caso de endoftalmitis postquirúrgica.

Conclusiones: La combinación de tobramicina y dexametasona, tanto en forma concomitante como en combinación fija, es segura y eficaz como tratamiento antiinflamatorio y profiláctico de las infecciones oculares en pacientes postoperados de cirugía de catarata con técnica de facoemulsificación.

Palabras clave: Tobramicina, dexametasona, catarata, facoemulsificación.

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy and safety of a topic ophthalmic solution of dexamethasone and tobramycin as fixed combination (TDF) versus the concomitant administration of dexamethasone and tobramycin (TDC) in the treatment of inflammation and prophylaxis for infection after cataract surgery with phacoemulsification technique.

Materials and methods: A prospective, randomized, double blind, masked, longitudinal clinical trial was performed. We included 70 patients (70 eyes) with cataract diagnoses. In a randomized way an ophthalmic solution of dexamethasone and tobramycin in fixed combination or in concomitant way were administrated four times a day during 15 days after the surgical procedure. Subsequently evaluations were made at days 2, 7, 14 and 30 of the study; evaluating the safety, efficacy and tolerance.

Results: There was no statistical difference between both groups and no case of endophthalmitis.

Conclusions: Tobramycin and dexamethasone in fixed combination as well as concomitant administration are safe and effective as anti-inflammatory treatment and prophylaxis for ocular infections in patients after cataract surgery with phacoemulsification technique.

Key words Tobramycin, dexamethasone, cataract, phacoemulsification.

*Departamento de Investigación Clínica, Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. Guadalajara, Jalisco, México.

**Instituto Médico de la Visión, Universidad de Montemorelos, Montemorelos, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Leopoldo Martín Baiza Durán. Hidalgo 737, Col. Centro. Guadalajara, Jalisco, México. 44290. Tel. (33) 38264251 Fax. (33) 38267136. e-mail: baizaduran@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

El tratamiento actual de la catarata consiste en su extracción quirúrgica por medio de distintas técnicas quirúrgicas (1, 2), las cuales incluyen la substitución de la función del cristalino con el implante de una lente intraocular de material sintético (3). Este procedimiento es relativamente traumático, produce inflamación y conlleva el riesgo de desencadenar un proceso infeccioso posquirúrgico grave (4-7). Con el objeto de controlar la inflamación y disminuir el riesgo de infección, se ha recurrido al uso de antiinflamatorios y antibióticos en el postoperatorio (2, 4, 5, 8, 9). Sin embargo, cuando se aplica un medicamento por vía tópica y se desea que su acción sea a escala intraocular, ésta se ve limitada por varios factores, como son la dilución del compuesto activo en la película lagrimal, el recambio lagrimal, la absorción conjuntival, el lagrimeo y, principalmente, el drenaje hacia las vías lagrimales (10, 11). Esto último aumenta el riesgo de toxicidad debido a la absorción sistémica. Se considera que menos de 1% de la dosis instilada alcanza el humor acuoso (12, 13).

Por otro lado, en países desarrollados se ha reportado una incidencia de endoftalmitis que varía de 1 a 3 casos por 1000 operados (14). No obstante, en México como en otros países en vías de desarrollo, no existe un registro real de esta complicación de la cirugía y se estima que sea al menos igual o mayor a la reportada en la literatura mundial.

Dentro del arsenal de medicamentos para disminuir la inflamación se cuenta con los esteroides, sustancias hormonales con diferentes acciones fisiológicas (15), de los cuales se distinguen por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor los derivados del cortisol como la dexametasona (16). Algunos factores que rigen su utilidad clínica son su vía de administración (17) y la biodisponibilidad de cada preparación en sí (18). Sin embargo, su uso se ve limitado por sus efectos colaterales, como son el desarrollo de catarata (19), elevación de la presión intraocular (20), aumento de la susceptibilidad a infecciones (21) y retraso en la cicatrización tisular (22). Aunque el grado de respuesta a los esteroides para producir algunos de estos efectos parece estar genéticamente determinado (23, 24), también lo está por el esteroide específico que se use y por la dosis y el tiempo de exposición al medicamento (25).

Por su parte, el sulfato de tobramicina es un antibiótico hidrosoluble que pertenece al grupo farmacológico de los aminoglucósidos, los cuales son antibióticos de amplio espectro. Su acción bactericida se basa en la inhibición de la síntesis proteica bacteriana al interactuar con la subunidad ribosómica 30S. En el área de la oftalmología se tiene amplia experiencia con el uso de la tobramicina en el tratamiento de infecciones oculares y en la profilaxis antiinfecciosa posquirúrgica oftálmica (26-28), siendo bien conocida su efectividad en contra de *Pseudomonas aeruginosa* (29).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de una suspensión tópica oftálmica de dexametasona y tobramicina en combinación fija (TDF) com-

rándola con la administración concomitante de dexametasona y tobramicina (TDC) para el tratamiento de la inflamación y la profilaxis de la infección en el postquirúrgico de la extracción de catarata con técnica de facoemulsificación.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente fue un estudio clínico, unicéntrico, prospectivo, longitudinal, comparativo, doble ciego y aleatorio, realizado de acuerdo con los lineamientos de la Asociación Médica Mundial, adoptados en la Declaración de Helsinki sobre estudios clínicos en humanos (18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y sus modificaciones subsecuentes), y aprobado por un comité de ética independiente.

Previo firma de una carta de consentimiento informado, se incluyeron 70 pacientes que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad tanto prequirúrgicos como transquirúrgicos (cuadro 1).

Los pacientes fueron organizados en forma aleatoria en dos grupos de 35 pacientes cada uno. A los del grupo 1 se les aplicó una suspensión oftálmica de dexametasona al 0.1% y tobramicina al 0.3% en combinación fija (Trazidex Ofteno®, Laboratorios Sophia, Guadalajara, México) inmediatamente después de la cirugía y durante el periodo posquirúrgico. Con la finalidad de mantener el estudio cegado, a este grupo se le indicó además la aplicación de una solución placebo (cloruro de sodio estéril). A los del grupo 2 se les aplicó en forma concomitante e independiente una suspensión de dexametasona al 0.1% (Dexafrin Ofteno®, Laboratorios Sophia, Guadalajara, México) y una solución de tobramicina al 0.3% (Trazil Ofteno®, Laboratorios Sophia, Guadalajara, México), inmediatamente después de la cirugía y durante el periodo posquirúrgico. Todos los artículos de estudio fueron rotulados con un número de código no secuencial, generado al azar por una computadora. La valoración clínica antes y después de la cirugía y el procedimiento quirúrgico fueron realizados por un mismo cirujano a quien se le denominó "Investigador Evaluador", quien durante el estudio no tuvo conocimiento de los contenidos de los artículos de prueba correspondientes a cada número de código. La asignación del esquema terapéutico para cada uno de los dos grupos de pacientes fue llevada a cabo de manera aleatoria por un solo investigador, denominado "Investigador Asignador", quien fue el único que conocía el artículo de estudio correspondiente a cada número de código. A los pacientes de ambos grupos se les indicó agitar los frascos contenedores de los artículos de estudio antes de su aplicación tópica.

Los resultados del presente estudio fueron analizados utilizando el programa computacional SPSS ver. 10.0, aplicando tratamientos estadísticos con las pruebas t-Student y U de Mann-Whitney a los valores no paramétricos.

Procedimiento del estudio

Visita basal

El examen basal (correspondiente al día 0 de estudio) se

Cuadro 1. Criterios de elegibilidad de los sujetos de estudio**Criterios de inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de catarata no traumática y candidatos para cirugía de catarata por facoemulsificación, con implante de lente intraocular de cámara posterior.
2. Pacientes de sexo masculino o femenino y con una edad cumplida de 18 años o más.
3. Sólo la cirugía de un ojo en los casos de catarata bilateral.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con un solo ojo con visión útil.
2. Pacientes con visión en el ojo contralateral al del estudio menor de 20/40.
3. Pacientes con catarata y glaucoma.
4. Pacientes con el ojo en estudio con antecedentes de inflamación intraocular, de enfermedades corneales, o del segmento anterior.
5. Pacientes con antecedente de glaucoma, trauma o cirugía ocular en el ojo en estudio.
6. Pacientes con cualquier medicación, tópica ocular o por cualquier vía de administración que interfiera determinadamente en los resultados del estudio, hasta dos semanas previas al día 1 de estudio.
7. Pacientes en tratamiento con agentes antiinflamatorios o antibióticos de cualquier tipo, por cualquier vía de administración, hasta dos semanas previas al día 1 de estudio.
8. Pacientes con antecedentes que contraindiquen el uso por cualquier vía de administración de la dexametasona y/o tobramicina.
9. Pacientes usuarios de lentes de contacto.
10. Pacientes en estado de embarazo o que estén amamantando.
11. Pacientes que hayan participado en cualquier estudio clínico de investigación no patrocinado por Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. en los últimos 90 días.
12. Pacientes incapacitados legal o mentalmente para otorgar su consentimiento informado.
13. Pacientes que no puedan cumplir con todos los requerimientos del protocolo.
14. Pacientes en desacuerdo para entrar a este estudio.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no acudan a sus citas de seguimiento.
2. Pacientes que no sigan la posología indicada de los artículos de estudio.
3. Pacientes que no deseen continuar en el estudio.

realizó con una anterioridad máxima de 15 días al día 1 de estudio. En esta visita se solicitó al paciente la firma del consentimiento informado, previa lectura y aclaración de sus dudas. Se corroboró la no participación de mujeres embarazadas o lactando, y mediante interrogatorio se obtuvo y registró la siguiente información: 1) Información demográfica, 2) Historia clínica y 3) Síntomas específicos.

Posteriormente se realizó la exploración oftalmológica, registrándose en el siguiente orden: 1) Capacidad visual con cartilla de Snellen, 2) Revisión del segmento anterior con lámpara de hendidura, 3) Signos específicos (tonometría, oftalmoscopia indirecta bajo midriasis medicamentosa).

El carácter de elegibilidad completa del sujeto sólo se determinó hasta después de concluir la cirugía. Lo anterior fue en base a la ausencia de complicaciones durante el acto quirúrgico.

Día 1 de estudio

El procedimiento quirúrgico fue realizado por un solo investigador. Antes de la cirugía todos los pacientes recibieron una gota de tropicamida al 0.8 % con clorhidrato de fenilefrina al 5.0 % (T-P Ofteno®, Laboratorios Sophia, Guadalajara, México) cada 20 minutos por 3 ocasiones, una hora antes de la cirugía.

Anestesia y cirugía

Se realizó con técnica peribulbar (acorde a la técnica usual del investigador) y aquinesia, utilizando 5 ml de una mezcla de 2.5 ml de clorhidrato de lidocaína al 2% y 2.5 ml de

clorhidrato de bupivacaína al 0.5 %, ambas en solución inyectable.

Posterior a esto se realizó el procedimiento quirúrgico, y si durante éste no se presentó ningún incidente, accidente o complicación (sangrado en cámara anterior, pérdida de vítreo, ruptura de la cápsula posterior o de la zónula, manipulación excesiva de las estructuras intraoculares, etc.), se consideró como aceptable su elegibilidad postquirúrgica, posterior a lo cual se le asignó un número consecutivo del estudio y su número aleatorio correspondiente.

Después del procedimiento quirúrgico el Investigador Evaluador verificó la entrega de los artículos de estudio que previamente le fueron proporcionados por el Investigador Asignador, y se le indicó al paciente que se aplicara una o dos gotas, por la vía tópica ocular, cuatro veces al día, con un intervalo entre uno y otro artículo de estudio de aproximadamente 15 minutos, y la agitación de los frascos antes de la instilación. Lo anterior durante dos semanas, y posteriormente se disminuyó la frecuencia de aplicación de cada uno de los medicamentos cada dos días hasta suspender su aplicación.

Días de estudio 2, 4, 8, 15 y 30

Se evaluaron y registraron en sus formatos correspondientes los mismo signos y síntomas que se habían revisado y registrado en la visita basal. Adicionalmente el día 30 de estudio se realizó oftalmoscopia indirecta bajo midriasis farmacológica.

RESULTADOS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros evaluados entre ambos grupos de tratamiento, tales como inyección ciliar, hiperemia conjuntiva, celularidad en cámara anterior y tonometría (gráficas 1, 2, 3 y 4). No se presentó ningún caso de infección postquirúrgica en ninguno de los dos grupos de estudio tratados.

No hubo reportes de reacción adversa local ni sistémica a ninguno de los medicamentos.

En ninguno de los pacientes se presentó alguna complicación transquirúrgica ni posquirúrgica.

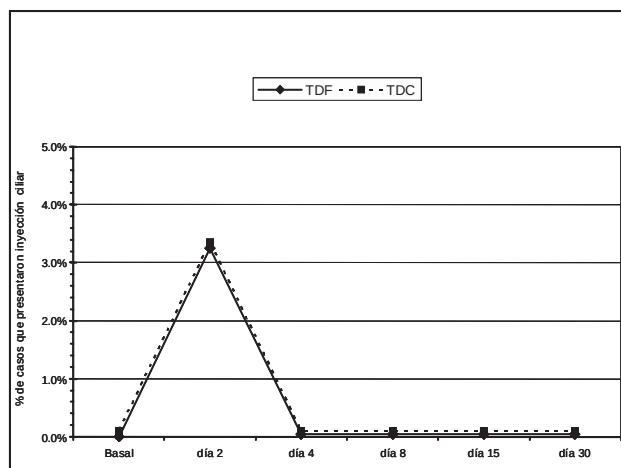
DISCUSIÓN

El hecho de que la extracción quirúrgica de la catarata -incluyendo por supuesto la técnica de facoemulsificación- puede complicarse con eventos serios debido a la reacción inflamatoria o a procesos infecciosos posteriores (30) justifica, por sí mismo, la investigación de las nuevas alternativas para evitar dichas complicaciones, pero también es cierto que justifica -en la misma proporción- la ampliación de las investigaciones en cuanto a los efectos que ejercen los medicamentos ya conocidos para este fin.

En ese sentido, la escasa efectividad de los beta-lactámicos y antibióticos afines en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos gram negativos fue el detonante para la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos antimicrobianos efectivos contra estas bacterias. Resultado de estas investigaciones realizadas entre 1939 y 1943 por Waksman y colaboradores, fue el descubrimiento de los aminoglucósidos, grupo de medicamentos que tienen en común el ser efectivos contra una gran variedad de bacterias gram negativas (incluyendo aquellos patógenos más comunes en el ojo humano), y que se caracterizan por un excelente índice de penetración hacia las estructuras oculares. A este grupo de fármacos pertenece precisamente la tobramicina, medicamento de la última generación desarrollado en 1967 a partir de cepas de *Streptomyces tenebrarius*, aisladas de tierra mexicana. De hecho, a partir de los años ochenta y durante más de dos décadas, los aminoglucósidos han sido los antimicrobianos más frecuentemente utilizados para la prevención y el tratamiento de la endoftalmitis (31). Apoyado el dicho anterior, debe destacarse que en el presente estudio no se presentó ningún caso de infección posoperatoria en toda la serie estudiada, lo cual establece la efectividad de la tobramicina en cuanto a la prevención de la endoftalmitis en el postquirúrgico inmediato.

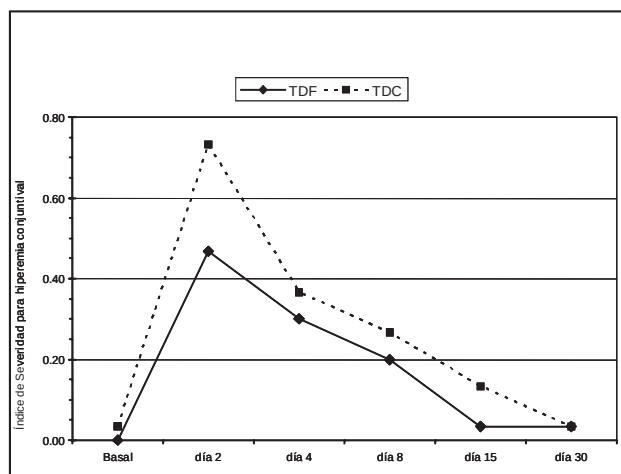
Por otra parte, hoy en día los esteroides continúan siendo el estándar de oro en el manejo de los procesos inflamatorios oculares, no obstante la aparición de eventos adversos serios que están en relación directa con su potencia y con el tiempo de administración (32). De acuerdo precisamente con la amplia experiencia con el uso de los antiinflamatorios esteroideos, hoy sabemos que los tejidos oculares por sí mismos juegan un papel importante en la efica-

Gráfica 1. Porcentaje de ojos que presentaron inyección ciliar en cada uno de los días de seguimiento. Pacientes con cirugía de catarata e implante de LIO, sometidos a dos tratamientos posquirúrgicos



Como puede observarse en la gráfica, el comportamiento de la inyección ciliar es idéntico para ambos grupos de tratamiento ($p=1.0$).

Gráfica 2. Evolución del Índice de Severidad para hiperemia conjuntival en pacientes con cirugía de catarata e implante de LIO, sometidos a dos tratamientos posquirúrgicos

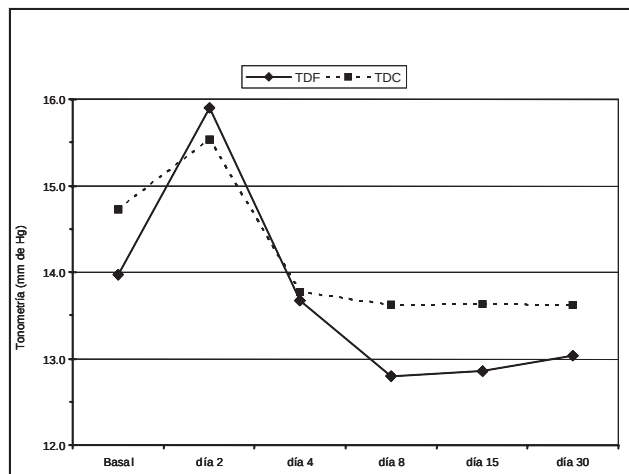


La hiperemia conjuntival tuvo un comportamiento muy parecido en ambos grupos estudiados y, aunque en la gráfica se aprecia cierta tendencia favorable para TDF, particularmente en el día 2 de tratamiento, ésta no alcanza diferencias estadísticamente significativas ($p=0.336$).

cia y el metabolismo local de los esteroides, lo cual determina en gran medida la eficacia de una preparación tópica en particular (33).

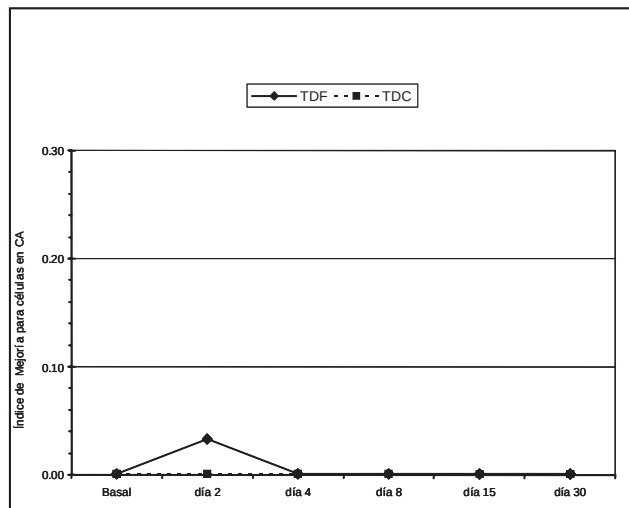
De entre toda la gama de antiinflamatorios esteroideos, la dexametasona ocupa un lugar preponderante en el arsenal médico, debido principalmente a su destacada potencia y efectividad antiinflamatoria que la han convertido, por muchos años, en uno de los agentes más utilizados en oftalmología (34). Corroborando lo anterior, en el presente estu-

Gráfica 3. Evolución de la tonometría en pacientes con cirugía de catarata e implante de LIO, sometidos a dos tratamientos postquirúrgicos



Evolución de la presión intraocular durante el periodo de estudio. Dicho comportamiento, al ser comparado entre ambos grupos de tratamiento, no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.123$, día 15).

Gráfica 4. Evolución del Índice de Mejoría para células en cámara anterior en pacientes con cirugía de catarata e implante de LIO, sometidos a dos tratamientos postquirúrgicos



Evolución del índice de severidad para células en cámara anterior. Aun cuando existe una pequeña diferencia a favor del grupo TDC en el día 2 de tratamiento, ésta no fue estadísticamente significativa ($p=0.317$).

dio ha quedado de manifiesto la efectividad de la dexametasona, en cuanto a que disminuyó de manera muy importante –en todos los casos– la severidad de la hiperemia conjuntival y la presencia de células inflamatorias en cámara anterior en el periodo posquirúrgico, sin incidir en la presión intraocular, aun después de 14 días de tratamiento continuo.

Para finalizar, mas allá del hecho de que no existen suficientes estudios de este tipo en población mexicana, consideramos que el valor del presente ensayo clínico consiste

en haber constatado la eficacia y seguridad de la tobramicina y la dexametasona, tanto en combinación fija como de la administración concomitante en el manejo posquirúrgico de pacientes operados de extracción de catarata por facoemulsificación, en un estudio clínico diseñado en población mexicana. Aun cuando no encontramos diferencias estadísticas a favor de una u otra forma de administración, consideramos que desde el punto de vista de comodidad para el paciente, puede resultar más conveniente la aplicación de los dos medicamentos en una combinación fija.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, podemos concluir que la aplicación tópica de tobramicina y dexametasona, tanto en forma independiente como en combinación fija, es segura y eficaz como tratamiento antiinflamatorio y profiláctico de las infecciones oculares posquirúrgicas inmediatas en pacientes postoperados de catarata con técnica de facoemulsificación. No encontramos diferencias estadísticas a favor de una u otra forma de administración.

REFERENCIAS

1. Kleiman NJ, Worgul BV. Lens. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology 1994; Vol. 1, Cap. 15: 26-33.
2. Charlton JF. Cataract surgery. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). Duane's Clinical Ophthalmology, 1992; Vol. 6, Cap. 6:1-43.
3. Schechter RJ. Optics of intraocular lenses. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). Duane's Clinical Ophthalmology 1991; Vol. 1, Cap. 68.
4. Comerón JD. Surgical and nonsurgical trauma. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology 1988; Vol. 3, Cap. 6.
5. Bettman JW Jr. Pathology of complications of intraocular surgery. Am J Ophthalmology 1969; 68:1037.
6. Somani S, Grinbaum A, Slomovic A. Postoperative endophthalmitis: incidence, predisposing surgery, clinical course and outcome. Can J Ophthalmol 1997; 32: 303-310.
7. Allen HF, Mangiaracine AB. Bacterial endophthalmitis after cataract extraction. Arch Ophthalmol 1964; 72:454-462.
8. Staudenmaier C. Current views on the prevention of postoperative infectious endophthalmitis. Can J Ophthalmol 1997; 32:297-302.
9. Starr MB, Lally JM. Antimicrobial prophylaxis for ophthalmic surgery. Surv Ophthalmol 1995; 39:485-501.
10. Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Lacrimal and instilled fluid dynamics in rabbit eyes. J Pharm Sci 1973; 62:1112.
11. Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. J Pharm Sci 1974; 63: 333.
12. Lee VH, Robinson JR. Review. Topical ocular drug delivery: Recent developments and future challenges. J Ocul Pharmacol 1986; 2:67.
13. Mikkelsen TJ, Chrai SS, Robinson JR. Competitive inhibition of

- drug-protein interaction in eye fluids and tissues. J Pharm Sci 1973; 62:1942.
14. Ferro-Montiu J. Endoftalmitis post cirugía de catarata: prevención y tratamiento. Arch Soc Esp Oftalmol 2003; 8.
 15. Goodman GA (ed): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. The McGraw-Hill Companies Inc., 1996; 1551-1580.
 16. Charap AD. Corticosteroids. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology 1995; Vol. 3, Chap 31.
 17. Ellis PP. Pharmacological effects of corticosteroids. Int Ophthalmol Clin 1996; 6: 799-819.
 18. Leibowitz HM, Kupferman A. Anti-inflammatory medications. Int Ophthalmol Clin 1980; 20:117-134.
 19. Becker B. Cataracts and topical corticosteroids. Am J Ophthalmol 1964; 58: 872-873.
 20. Goldman H. Cortisone glaucoma. Arch Ophthalmol 1962; 68:621-626.
 21. Leopold IH. The steroid shield in Ophthalmology. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaringol 1967; 71:273-289.
 22. Leopold IH, Maglath F. Intraocular penetration of cortisone and its effectiveness against experimental corneal burns. Am J Ophthalmol 1952; 35:1125-1134.
 23. Becker B. The genetic problem of chronic simple glaucoma. Ann Ophthalmol 1971; 3:351-354.
 24. Schwartz B. The response of ocular pressure to corticosteroids. Int Ophthalmol Clin 1966; 929-989.
 25. Jaanus SD, Leshner GA. Anti-inflammatory drugs. En: Barlett JD, Jaanus SD (eds.). Clinical Ocular Pharmacology. Butterworth-Heinemann, Newton, 1995; 303-335.
 26. Wilhelmus KR, Gilbert ML, Osato MS. Tobramycin in ophthalmology. Surv Ophthalmol 1987; 32:111-122.
 27. Yoltan DP. Anti-Infective Drugs. En: Barlett JD, Jaanus SD (eds.). Clinical Ocular Pharmacology. Butterworth-Heinemann, Newton, 1995; 264-267.
 28. Leopold IH. Chemotherapy of Infections. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology 1993; Vol. 3, Chap. 36.
 29. Smolin G, Okumoto M, Wilson FM. The effect of tobramycin on *Pseudomonas* keratitis. Am J Ophthalmol 1973; 76:555-560.
 30. Colleaux KM, Hamilton K. Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. Can J Ophthalmol 2000; 35:373-8.
 31. Meredith TA. Antibiotics and antifungals. En: Zimmerman TJ, Kooner KJ, Shariri M (eds.). Textbook of Ocular Pharmacology. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; Chap 32.
 32. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroids-induced cataracts. Surv Ophthalmol 1986; 31:102-110.
 33. Vitale A, Foster S. Pharmacology of medical therapy for uveitis. En: Zimmerman TJ, Kooner KJ, Shariri M (eds.). Textbook of Ocular Pharmacology, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; Chap 59.
 34. Armaly MF. Effects of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexamethasone in the normal eye. Arch Ophthalmol 1963; 70:482-491.

Cita histórica:

En **1898** Lans fue de los primeros cirujanos en utilizar cortes en córnea para corregir astigmatismos (*Lans LJ: Experimentelle Untersuchungen über Entstehung von Astigmatismus durch nich-perforirende Corneawunden. Graefes Arch Ophthalmol 1898; 45: 117.*)