

SECCIÓN DE TRABAJOS CIENTÍFICOS ORIGINALES

Estudio multicéntrico comparativo de dos diferentes fórmulas de ciprofloxacino y dexametasona en combinación fija en facoemulsificación

Dr. Leopoldo Martín Baiza-Durán*, Dr. Jaime R. González *, Dra. Bethania López-Star*, Dr. Pedro Gómez-Bastar **, Dra. Leticia Arroyo-Muñoz ***, Dr. Guillermo Ávalos-Urzuza ****, Dr. Eduardo Chávez-Mondragón *****, Dr. Jorge Luis Domene-Hinojosa *****

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de una solución tópica oftálmica de dexametasona y ciprofloxacino en combinación fija, comparándola con una suspensión tópica oftálmica de dexametasona y ciprofloxacino en combinación fija en el tratamiento de la inflamación y la profilaxis de la infección postquirúrgica en cirugía de facoemulsificación.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico prospectivo, multicéntrico, comparativo, descriptivo, aleatorio, doble enmascarado y longitudinal. Se incluyeron 100 ojos de 100 pacientes con diagnóstico de catarata. A cada paciente se le aplicó de forma aleatoria una solución oftálmica de dexametasona y ciprofloxacino en combinación fija o una suspensión oftálmica de dexametasona y ciprofloxacino en combinación fija, 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 los parámetros evaluados entre ambos grupos de tratamiento, tales como flare, edema corneal, dolor ocular, presión intraocular e hiperemia conjuntival. 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 postquirúrgica.

Conclusiones: De acuerdo a los resultados obtenidos en éste estudio, podemos concluir que Sophixin DX Ofteno[®] es tan seguro y eficaz como Cilodex[®], al disminuir la inflamación ocular y en cuanto a la profilaxis de la infección en el postquirúrgico de cirugía de catarata.

Palabras clave: Ciprofloxacino, dexametasona, catarata, facoemulsificación.

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy and safety of a topic ophthalmic solution of dexamethasone and ciprofloxacin as fixed combination versus a topic ophthalmic suspension of dexamethasone and ciprofloxacin as fixed combination in the treatment of inflammation and prophylaxis for infection after cataract surgery with phacoemulsification technique.

Materials and methods: A prospective, randomized, multi-centric, double blind, masked, longitudinal clinical trial was performed. We included 100 patients (100 eyes) with cataract diagnoses. In a randomized way an ophthalmic solution of dexamethasone and ciprofloxacin in fixed combination or an ophthalmic suspension of dexamethasone and ciprofloxacin as fixed combination were applied four times a day during 15 days after the surgical procedure. Subsequent evaluations were made at days 2, 7, 14 and 30 of the study evaluating the safety, efficacy and tolerance.

Results: There were no statistical differences between both groups related to safety and efficacy, nor any case of endophthalmitis.

Conclusions: The results of this study indicate that Sophixin DX Ofteno[®] is as safe and efficacious as Cilodex[®] for postoperative infectious prophylaxis and diminishing the ocular inflammation after cataract surgery with phacoemulsification.

Key words: Ciprofloxacin, 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.

***Fundación Hospital Oftalmológico "Nuestra Señora de la Luz". México, D.F., México

****Guadalajara, Jalisco, México

*****Instituto Oftalmológico Fundación "Conde de Valenciana". México, D.F., México

*****Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Leopoldo Martín Baiza-Durán. Hidalgo 737 Col. Centro. Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 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 (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 la 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.

Uno de los principales objetivos en el tratamiento de las infecciones es la reducción de la reacción inflamatoria, debido a que en muchas ocasiones la inflamación por sí misma puede dar origen a un daño importante en la función ocular. Desde su introducción dentro de la terapia ocular por Gordon y McLean en 1951, los corticoesteroides son los agentes más comúnmente utilizados para el control de la enfermedad inflamatoria ocular tanto del segmento anterior como del posterior (15).

Los corticoesteroides son efectivos en proteger las estructuras oculares de los efectos deletéreos que acompañan inflamación, debido a que inhiben la respuesta a agentes mecánicos, químicos o inmunológicos, dando tiempo al antibiótico específico para ser efectivo. Estudios experimentales han demostrado que los corticoesteroides no interfieren usualmente con la efectividad de un antibiótico específico administrado en las dosis adecuadas para combatir la infección debido a un organismo sensible. A pesar de que no se conoce el mecanismo de acción exacto de los esteroides, se sabe bien que inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación y migración de leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda. Los corticoesteroides también reducen la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatriz (16).

Por su parte, ciprofloxacino es un antibiótico que pertenece al grupo de las fluoroquinolonas, agentes antibacterianos de amplio espectro con actividad contra muchos de los patógenos oculares importantes, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Ciprofloxa-

cino tiene un amplio espectro de acción antimicrobiana y es más potente que el norfloxacino y el ofloxacino (17-20).

Existe amplia experiencia con el uso de ciprofloxacino a nivel sistémico y ocular, y en general se ha concluido que el compuesto tiene un adecuado margen de seguridad (21-23). Ciprofloxacino se deriva de la estructura básica del ácido nalidíxico, a la cual se le han realizado modificaciones estructurales y sustituciones que permiten su actividad *in vitro* contra la mayoría de los patógenos oculares gram-positivos y gram-negativos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de una nueva solución oftálmica de dexametasona y ciprofloxacino en combinación fija comparándola con la administración de una suspensión tópica oftálmica de dexametasona y ciprofloxacino en combinación fija 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, multicéntrico, 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 100 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 50 pacientes cada uno. En el grupo 1, se aplicó una solución oftálmica de dexametasona al 0.1% y ciprofloxacino al 0.3% en combinación fija (Sophixin DX Ofteno®, Laboratorios Sophia, Guadalajara, México) inmediatamente después de la cirugía y durante el periodo posquirúrgico. En el grupo 2, se aplicó una suspensión de dexametasona al 0.1% y ciprofloxacino al 0.3% en combinación fija (Cilodex®, Laboratorios Alcon, Fort Worth, EUA), 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. Con la finalidad de mantener el estudio

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 sexo masculino o femenino y con una edad cumplida de 18 años o más. 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 peor a 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 del ojo.
5. Pacientes con antecedente de glaucoma, de trauma o de 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.

cegado, 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 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 regis-

tró 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.

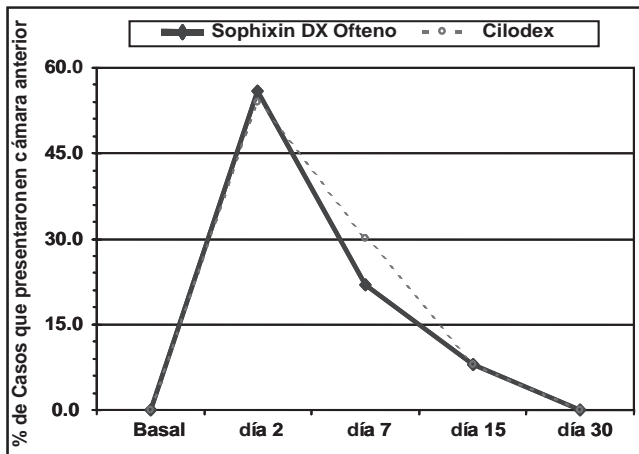
Después del procedimiento quirúrgico el Investigador Evaluador verificó la entrega de los artículos de estudio que previamente le fueron proporcionados por el Investigador Asignador, y se le indicó que se aplicara una o dos gotas, por la vía tópica ocular, cuatro veces al día, con un intervalo entre 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

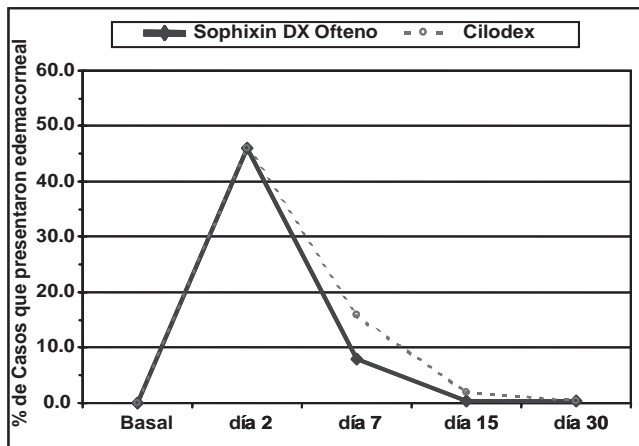
Se evaluaron y registraron en sus formatos correspondientes los mismos signos y síntomas que se habían revisado y registrado en la visita basal. Adicionalmente el día 30 de estudio se realizó oftalmoscopia indirecta bajo midriasis farmacológica.

RESULTADOS

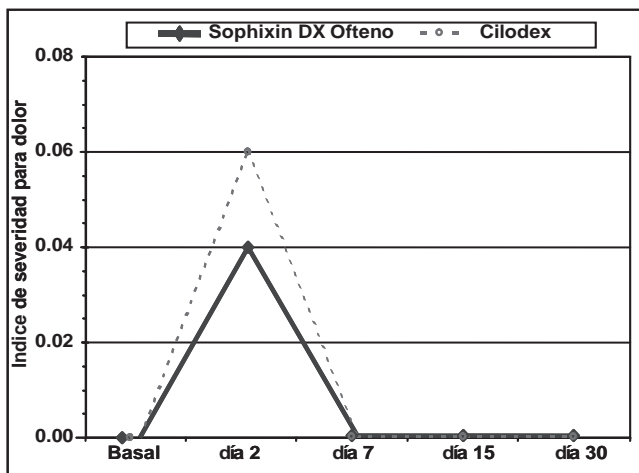
Se incluyeron un total de 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Cada grupo de tratamiento estuvo integrado por 50 pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros evaluados entre ambos grupos de tratamiento, tales como flare (gráfica 1),



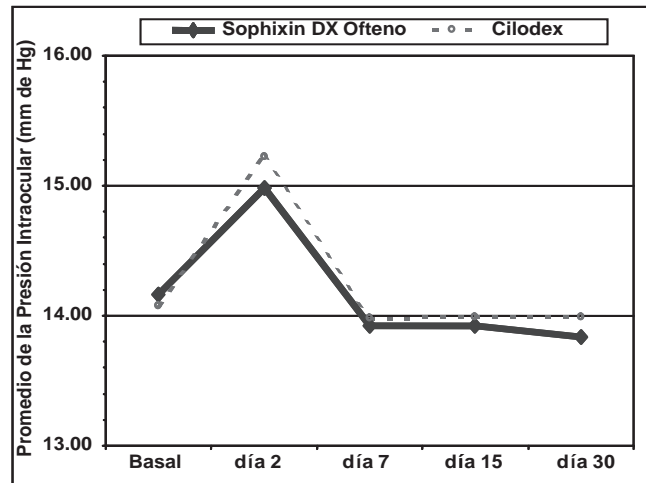
Gráfica 1. Como puede observarse en la gráfica, el porcentaje de casos que presentaron flare a lo largo del tratamiento fue muy parecido en ambos grupos de tratamiento, sin presentarse diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).



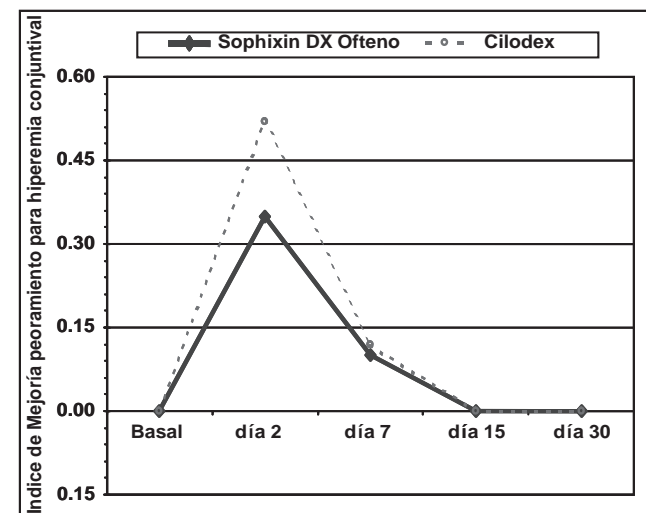
Gráfica 2. El porcentaje de casos con edema corneal tuvo un comportamiento muy parecido en ambos grupos estudiados, y aunque en la gráfica se aprecia cierta tendencia favorable para Sophixin DX Ofteno® en el día 7 de tratamiento, ésta no alcanza diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).



Gráfica 3. Evolución del índice de severidad de dolor. Dicho comportamiento al ser comparado entre ambos grupos de tratamiento no mostró diferencias estadísticamente significativas, aunque se aprecia cierta tendencia a favor de Sophixin DX Ofteno® en el día 2 de tratamiento ($p>0.05$).



Gráfica 4. 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 2).



Gráfica 5. Evolución del índice de mejoría para hiperemia conjuntival. Este parámetro tuvo un comportamiento muy parecido en ambos grupos estudiados; no obstante que en la gráfica se aprecia cierta tendencia favorable para Sophixin Dx Ofteno en el día 2 de tratamiento, no presenta diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

edemacorneal (gráfica 2), y dolor ocular (gráfica 3). En lo que respecta a la presión intraocular (gráfica 4) y el índice de mejoría de la hiperemia conjuntival (gráfica 5), tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p>0.05$). En cuanto a la microscopía especular y paquimetría, ambos grupos de tratamiento mostraron el mismo comportamiento, sin presentar diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

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 postquirúrgica.

DISCUSIÓN

Aunque con una muy baja incidencia, 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 (24). Este hecho justifica por sí mismo la investigación de nuevas opciones en la prevención y tratamiento de dichos eventos.

Uno de los principales objetivos en el tratamiento de las infecciones es la reducción de la reacción inflamatoria, debido a que en muchas ocasiones la inflamación por sí misma puede dar origen a un daño importante en la función ocular. 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 (25). De acuerdo precisamente a 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 eficacia y el metabolismo local de estos medicamentos, lo cual determina en gran medida la eficacia de una preparación tópica en particular (26). 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 (27). Corroborando lo anterior, en el presente estudio 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 postquirúrgico, sin incidir en la presión intraocular.

Por otro lado, los antibióticos han sido utilizados durante muchos años por cirujanos oftalmólogos antes, durante y después de la cirugía, como profilaxis contra las infecciones relacionadas con los procesos quirúrgicos, ya que reducen el riesgo de infección autóloga proveniente de la flora bacteriana que normalmente se localiza en los anexos, y por eliminar los organismos que pudieran haber contaminado la herida durante la cirugía. De acuerdo con lo 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 ciprofloxacino en cuanto a la prevención de la endoftalmitis en el postquirúrgico inmediato.

Aun cuando no encontramos diferencias estadísticas clínicas a favor de una u otra formulación, consideramos que desde el punto de vista de comodidad para el paciente, puede resultar más conveniente la aplicación de dexametasona y ciprofloxacino en solución, ya que de esta forma el frasco gotero no necesita ser agitado antes de cada administración.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, podemos concluir que la aplicación tópica de una solu-

ción oftálmica de dexametasona y ciprofloxacino en combinación fija, es tan segura y eficaz comparándola con una suspensión tópica oftálmica de dexametasona y ciprofloxacino en combinación fija, en el 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, no obstante, la necesidad de agitar el frasco gotero de una suspensión.

REFERENCIAS

1. Kleiman NJ, Worgul BV. Lens. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology* 1994; Vol. 1, Chap. 15: 26-33.
2. Charlton JF: Cataract surgery. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). *Duane's Clinical Ophthalmology* 1992; Vol. 6, Chap. 6:1-43.
3. Schechter RJ. Optics of intraocular lenses. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). *Duane's Clinical Ophthalmology* 1991; Vol. 1, Chap. 68.
4. Comerón JD. Surgical and nonsurgical trauma. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.): *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology* 1988; Vol. 3, Chap. 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. Schechter RJ: Optics of intraocular lenses. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). *Duane's Clinical Ophthalmology* 1991; Vol. 1, Chap. 68.
16. <http://www.medscape.com/druginfo/monograph?cid=med&drugid=75004&drugname=dexamethasone+Ophth+monotype>
17. Leibowitz HM. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(Supl):34S-47S.
18. Steinert RF: Current therapy for bacterial keratitis and bacterial conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(Supl):10S-14S.

19. Cokington CD, Hyndiuk RA. Insights from experimental data on ciprofloxacin in the treatment of bacterial keratitis and ocular infections. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(Supl):25S-28S.
20. Diamond JP, White L, Leeming JP, Hoh HB, Easty DL. Topical 0.3% ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin in treatment of bacterial keratitis: a new method for comparative evaluation of ocular drug penetration. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 606-609.
21. Schlüter G. Toxicology of ciprofloxacin. 1st International Ciprofloxacin Workshop, Excerpta Media 1986; 61-69.
22. Schlüter G. Toxicology of ciprofloxacin. 1st International Ciprofloxacin Workshop, Excerpta Media 1986; 61-69.
23. Yolton DP. Anti-infective drugs. En: Barlett JD, Jaanus SD (eds.). *Clinical Ocular Pharmacology*. Butterworth-Heinemann, Newton, 1995; 279-281.
24. 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.
25. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroids-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986; 31:102-110.
26. 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.
27. 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.

AVISO IMPORTANTE A LOS AUTORES

EN LA SECCIÓN INSTRUCCIONES A LOS AUTORES DE NUESTRA REVISTA, SE SEÑALA CLARAMENTE QUE LOS TRABAJOS ENVIADOS PARA SU PUBLICACIÓN DEBEN PRESENTARSE IMPRESOS Y CON EL ARCHIVO ELECTRÓNICO CORRESPONDIENTE, EN DISQUETE DE 3 1/2 O EN CD ROM.

COMO TODOS SABEMOS, LOS FABRICANTES DE COMPUTADORAS ESTÁN ELIMINANDO EN LOS EQUIPOS LAS UNIDADES (DRIVES) DE 3 1/2 POR LO QUE, EN BREVE, SERÁ IMPOSIBLE UTILIZAR DICHOS DISQUETES.

POR LO ANTERIOR ES CONVENIENTE ACOSTUMBRARNOS A ENVIAR NUESTRAS PUBLICACIONES EN CDR O CDRW.