

Uso de fármacos oculares en el embarazo

Use of ocular drugs in pregnancy

N. Arruti¹, A. Rebollo¹, G. Mezquita², A. Alcaine¹, J. Andonegui¹

RESUMEN

La información disponible sobre la seguridad de los fármacos en mujeres embarazadas es limitada y debe ser adecuadamente canalizada. Los fármacos de aplicación tópica o en colirio pueden presentar una absorción sistémica relevante y atravesar la barrera placentaria o pasar a la leche materna.

Se realiza una revisión de los fármacos oculares según las categorías de riesgo fetal propuestas por la clasificación de la *Food and Drug Administration* (FDA). Se evalúan los fármacos de elección en las patologías oculares más frecuentes, así como los fármacos que deben evitarse.

Palabras clave. Fármacos oculares. Embarazo. Riesgo fetal.

ABSTRACT

The information available on the safety of medicines in pregnant women is limited and must be suitably channeled. Medication that is applied topically or as eye drops can present relevant systemic absorption and cross the placenta barrier or enter maternal milk.

We have reviewed ophthalmic medicines according to the fetal risk categories proposed by the classification of the Food and Drug Administration (FDA). We evaluate the medicines of choice in the most frequent ophthalmic pathologies, as well as the medicines that must be avoided.

Key words. Ophthalmic drugs. Pregnancy. Fetal risk.

An. Sist. Sanit. Navar. 2013; 36 (3): 479-487

1. Servicio de Oftalmología A. Complejo Hospitalario de Navarra.
2. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario de Navarra.

Recepción: 11 de febrero de 2013

Aceptación provisional: 15 de abril de 2013

Aceptación definitiva: 4 de junio de 2013

Correspondencia:

Natalia Arruti Vázquez
Servicio de Oftalmología A
Complejo Hospitalario de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
nataliaarruti@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La administración de fármacos durante el embarazo, y especialmente durante el primer trimestre de la gestación, siempre es controvertida. Se ha calculado que entre un 60-90% de las mujeres embarazadas toman algún medicamento durante la gestación y que hasta un 2-3% de las malformaciones congénitas se deben al consumo de fármacos¹. Según un estudio realizado sobre la población canadiense, una de cada cinco gestantes había estado expuesta a uno o más fármacos clasificados dentro de las categorías de riesgo fetal de la FDA².

Centrándonos en los tratamientos tópicos oculares, la literatura científica disponible es muy limitada. No existen estudios controlados y randomizados debido a que por razones éticas y legales no se realizan ensayos clínicos en mujeres embarazadas.

Este artículo pretende ofrecer una guía terapéutica práctica y actualizada para el correcto manejo de las principales patologías oftalmológicas en las mujeres embarazadas mediante el uso de fármacos oculares, basándonos en los criterios de clasificación farmacológica de la *Food and Drug Administration* (FDA), e incide en co-

nocer los efectos adversos posibles sobre el feto así como los fármacos tópicos más indicados para cada patología ocular.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se revisan los artículos publicados en PubMed entre 1975 y marzo del año 2013 utilizando las siguientes palabras clave así como combinaciones de todas ellas: *eye drops*, *ocular drugs*, *pregnancy*, *ocular changes*, *fetal risk*. La bibliografía de los artículos seleccionados se ha utilizado para obtener otros artículos relevantes no disponibles en la base de datos.

La Food and Drug Administration (FDA) es el organismo del Gobierno Federal de los Estados Unidos cuya misión es proteger la salud pública al garantizar que los alimentos, los productos cosméticos y los suplementos nutricionales sean seguros para su uso y que la información contenida en la etiqueta sea verídica. La FDA también asegura que los medicamentos, dispositivos y equipos médicos sean seguros y eficaces.

Respecto a los fármacos se establecen cinco categorías, para indicar el nivel de riesgo que poseen sobre el feto (Tabla 1):

Categorías A, B, C, D y X.

Tabla 1. Clasificación de la FDA de categorías de riesgo en el embarazo

Categoría	Descripción
A	Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han mostrado un riesgo aumentado de anomalías fetales.
B	Estudios en animales han mostrado que no existe evidencia de daño al feto. Sin embargo no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
C	Estudios en animales han mostrado algún efecto adverso y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
D	Estudios adecuados y bien controlados o estudios observacionales en mujeres embarazadas han demostrado algún riesgo para el feto; sin embargo, los beneficios del tratamiento son superiores a los riesgos potenciales.
X	Estudios adecuados y bien controlados o estudios observacionales en animales o en mujeres embarazadas han demostrado que producen anomalías fetales. El uso de estos productos está contraindicado en las mujeres embarazadas.

FÁRMACOS

Antialérgicos

Hasta un 30% de la población mundial sufre procesos alérgicos, y más de la mitad de ellos pueden desarrollar síntomas alérgicos oculares.

Las principales patologías oftalmológicas alérgicas que se pueden observar tanto en las consultas de oftalmología general como en las de atención primaria son la conjuntivitis alérgica estacional, la queratoconjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica³.

Además de intentar evitar los alérgenos y de recomendar la aplicación de compresas frías, podemos considerar el uso de antihistamínicos tópicos o de estabilizadores de la membrana del mastocito. Dentro del grupo de antihistamínicos tópicos, recomendamos el uso de olopatadina, clorfenamina o emedastina, debido a que pertenecen a la categoría B. Y, en cuanto al grupo de inhibidores de la degranulación, nos decantamos por el cromoglicato sódico, nedocromilo o lodoxamida, que también se engloban dentro de la categoría B (Tabla 2).

Antiinflamatorios

Se utilizan para el tratamiento de múltiples patologías de la superficie ocular. Toda agresión sobre el ojo desencadena una respuesta inflamatoria mediada por las prostaglandinas, que forman parte del metabolismo del ácido araquidónico. Los antiinflamatorios inhiben su síntesis o la de sus derivados.

Dentro del conjunto de antiinflamatorios, destacamos tres subgrupos: antiinflamatorios esteroideos (corticoides), donde la prednisona es el agente más recomendado para utilizar en la mujer embarazada; antiinflamatorios no esteroideos (AINE) –que pasan a la categoría D en el tercer trimestre de la gestación e inmunomoduladores–, de los que únicamente se aconseja utilizar el etanercept durante la gestación (Tabla 2).

Antibióticos

Las infecciones más comunes a tratar con antibióticos tópicos son las conjuntivitis y las queratitis bacterianas. Dentro de este grupo de fármacos, los más utilizados son las quinolonas, los aminoglucósidos, las tetraciclinas, los macrólidos, la trimetropina y el ácido fusídico, que es el único que ha mostrado un nivel de seguridad A. Los aminoglucósidos atraviesan la barrera placentaria por lo que deberían evitarse, exceptuando la tobramicina que se encuentra en la categoría B. La eritromicina y la azitromicina⁴ (macrólidos) forman parte de la categoría B (Tabla 2).

Antivirales

La infección ocular más frecuente de etiología vírica es la conjuntivitis adenovírica, que es un proceso autolimitado y altamente contagioso cuyo único tratamiento indicado es el sintomático. La queratitis, ya sea por el virus Herpes simple o por el virus Varicela zóster, requiere un tratamiento precoz. Los antivirales tópicos más utilizados son el aciclovir, que es el de elección en nuestro medio y el ganciclovir. Ambos pertenecen a la categoría C, luego habría que evaluar los beneficios y los riesgos para instaurar este tratamiento (Tabla 2).

Hipotensores oculares

El principal factor de riesgo para la aparición del glaucoma es la elevación de la presión intraocular. Entre los hipotensores oculares de uso tópico más utilizados se establecen cuatro grupos: los betabloqueantes, las prostaglandinas, los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los simpaticomiméticos⁵.

Todos los fármacos anti-glaucoma entran dentro de la categoría C, excepto la brimonidina, que es un α -2-agonista de categoría B, luego sería recomendable tratar con este grupo farmacológico a la mujer gestante⁶.

Tabla 2. Grupos de fármacos clasificados por categoría

Antihistamínicos	Categoría
Olopatadina	B
Levocabastina	C
Azelastina	C
Clorfenamina	B
Emedastina	B
Inhibidores de la degranulación	
Ketotifeno	C
Cromoglicato sódico	B
Nedocromilo	B
Lodoxamida	B
AINES tópicos	
Diclofenaco	B/D
Flurbiprofeno	B/D
Ketorolaco	C/D
Corticosteroides tópicos	
Dexametasona	C
Prednisona	B
Fluorometolona	C
Hidrocortisona	C
Rimexolona	C
Inmunomoduladores	
Inhibidores de células T (ciclosporina A)	C
Antimetabolitos (metotrexate)	C/ D
Alquilantes (ciclofosfamida)	D
Anti-factor necrosis tumoral (etanercept)	B
Antibióticos	
Quinolonas	C
Aminoglucósidos	B/C/D
Tetraciclinas	D
Macrólidos	B/C
Trimetropina	C
Acido fusídico	A
Antivirales	
Aciclovir	C
Ganciclovir	C
Hipotensores oculares	
Betabloqueantes	C
Prostaglandinas	C
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	C
Simpaticomiméticos	B/C

El uso de betabloqueantes tópicos, como el timolol, está comúnmente aceptado en mujeres embarazadas debido a la alta experiencia clínica con este grupo de fármacos. Existen casos descritos de bradicardia y arritmia fetal tras la administración de timolol en gotas⁷ y se sabe que pasa a la leche materna, aunque los niveles encontrados son demasiado bajos como para poder ser considerados un riesgo para el feto⁸. Sin embargo, no se han visto efectos adversos en la formulación en gel⁹ (Tabla 2).

Anestésicos

Los anestésicos se utilizan para la exploración oftalmológica. La lidocaína es el anestésico más comúnmente utilizado en oftalmología y es el único que pertenece a la categoría B, luego en el caso de necesitar un anestésico, se aconseja la elección de éste (Tabla 3).

Midriáticos

Se utilizan para la exploración del fondo de ojo y en el tratamiento de las uveítis principalmente. Los midriáticos tópicos pueden ser parasimpaticolíticos, produciendo un efecto doble de midriasis y cicloplejia o simpaticolíticos, produciendo midriasis únicamente. Dentro de los parasimpaticolíticos destacamos seis grupos: la atropina, que es el fármaco de mayor potencia y duración (7-14 días), la escopolamina (3-5 días), la homatropina (24-36 horas), el ciclopentolato (12-24 horas) y la tropicamida, de corta duración (4-6 horas). Y como simpaticolíticos está la fenilefrina, que podría provocar una vasoconstricción sistémica desencadenando un fallo renal en el recién nacido. De todos ellos, el más adecuado para la funduscopia en el embarazo es la tropicamida, porque aunque todos pertenecen a la categoría C, el efecto de éste último es el menos duradero⁴ (Tabla 3).

Colorantes

Los colorantes tópicos tiñen los defectos del epitelio corneal así como los defectos conjuntivales, luego son esenciales

para el diagnóstico de enfermedades de córnea y conjuntiva. El fármaco colorante más utilizado en las consultas de oftalmología es la fluoresceína sódica. Pese a pertenecer a la categoría C, dada su utilización puntual en la exploración oftalmológica y la experiencia con la práctica clínica su uso es aceptado (Tabla 3).

Lágrimas artificiales

El "síndrome de ojo seco" es una de las patologías más frecuentes de las consultas de oftalmología. Se trata de un proceso multifactorial cuyo principal tratamiento consiste en la terapia sustitutiva con lágrimas artificiales. Se ha relacionado con muchos factores de riesgo, entre los que se encuentran las hormonas sexuales. Luego es especialmente en períodos de fluctuaciones hormonales, como el embarazo, donde existe un riesgo mayor de padecer este problema. Según un estudio experimental realizado por la Universidad de California del Sur, existe un aumento de la sintomatología de ojo seco en el embarazo¹⁰. La lágrima natural contiene como componente principal el agua; además se compone de electrolitos, proteínas y lípidos, entre otros. Actualmente se comercializan lágrimas artificiales en monodosis, sin conservantes, que serían las más adecuadas a utilizar en las mujeres embarazadas (Tabla 3).

Fármacos intravítreos

Tanto la vasculogénesis, proceso mediante el cual se desarrollan los vasos sanguíneos durante la fase embrionológica, como la angiogénesis, proceso mediante el que se forman nuevos vasos a partir de vasos preexistentes para perfeccionar la red vascular, dependen de la síntesis de moléculas proangiogénicas, dentro de las cuales el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es el más importante¹¹.

La angiogénesis también se puede activar en numerosas patologías oculares, como son la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética o las

Tabla 3. Grupo de fármacos clasificados por categorías

Anestésicos regionales	
Lidocaína	B
Procaína	C
Mepivacaína	C
Bupivacaína	C
Anestésicos tópicos	
Tetracaína	C
Oxibuprocaína	C
Parasimpaticolíticos	
Atropina	C
Escopolamina	C
Homatropina	C
Ciclopentolato	C
Tropicamida	C
Simpaticolíticos	
Fenilefrina	C
Colorantes	
Fluoresceína sódica	C
Lágrimas artificiales	
Acido hialurónico	C
Carbómero	C
Carmelosa	C
Hipromelosa	C
Intravítreos	
Ranibizumab	No datos
Bevacizumab	No datos
Acetato de fluocinolona	C
Triamcinolona	C
Dexametasona	C
Toxina Botulínica	
Serotipo A	C
Serotipo B	No datos
Suplementos vitamínicos	
Retinol (vitamina A)	A
Tiamina (vitamina B ₁)	A
Ribiflavina (vitamina B ₂)	A
Niacina (vitamina B ₃)	A
Pridoxina (vitamina B ₆)	A
Acido fólico (vitamina B ₉)	A
Cianocobalamina (vitamina B ₁₂)	A
Acido ascórbico (vitamina C)	A
Tocoferol (vitamina E)	C

oclusiones vasculares retinianas. Por todo ello, y gracias a los avances que se han producido en el campo de la retina en estos últimos diez años, se han desarrollado unos fármacos de aplicación intravítrea que son capaces de bloquear el VEGF.

Debido a la aparición tan reciente de este grupo farmacológico y a la baja frecuencia de patologías oftalmológicas que requieren este tratamiento en mujeres gestantes, ya que son enfermedades más frecuentes en edades avanzadas, no disponemos de datos suficientes en la literatura científica, luego sería recomendable evitarlos salvo que el beneficio supere el riesgo para el feto.

Por otro lado, se dispone de corticoides de administración intravítrea. El acetato de fluocinolona fue aceptado por la FDA en 2005 para el tratamiento de los edemas maculares asociados a las uveítis crónicas; mientras que la triamcinolona intravítrea se utiliza en Oftalmología como medicamento compasivo. Además, existe un implante de aplicación intravítrea de dexametasona autorizado desde el año 2009 por la FDA para el tratamiento del edema macular debido a la oclusión venosa retiniana y las uveítis no infecciosas (Tabla 3).

Toxina botulínica

La toxina botulínica es una toxina sintetizada por el *Clostridium Botulinum* que tiene la propiedad de producir una parálisis muscular reversible. En el campo de la Oftalmología, se utiliza para numerosas enfermedades, como son los estrabismos o la retracción palpebral en la orbitopatía de Graves-Basedow.

Existen dos serotipos: el A mantiene un nivel de seguridad C mientras que para el B no se conocen los riesgos en el ser humano, luego su uso en mujeres embarazadas no sería recomendable¹² (Tabla 3).

Suplementos vitamínicos

Hoy en día, con el fin de conseguir un aporte equilibrado de nutrientes y antioxidantes, disponemos de diversos complejos

vitamínicos que incrementan las defensas de nuestro organismo frente a procesos oxidativos que pueden desencadenar un daño en la función visual¹².

Los niveles séricos de vitamina A, también conocida como retinol, apenas se ven modificados durante el embarazo. Su déficit da lugar a ceguera nocturna, entre otros. En líneas generales, la ingesta de esta vitamina mediante la dieta suele ser suficiente, luego no sería necesaria la suplementación¹³.

Las vitaminas E y C son potentes antioxidantes, pero debido a la falta de información acerca de los efectos adversos de la suplementación de la vitamina E en gestantes se desaconseja su uso, mientras que los suplementos de vitamina C sí podrían ser recomendados.

Las vitaminas del grupo B son necesarias para el correcto funcionamiento del sistema nervioso y todas ellas se encuentran dentro de la categoría A.

En resumen, se aconseja una dieta sana y equilibrada para conseguir el aporte energético necesario durante el periodo de gestación, y, en casos seleccionados en los que sea necesaria la suplementación, ésta podrá contener todas las vitaminas mencionadas salvo el tocoferol (vitamina E) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La administración de fármacos durante la gestación y, especialmente durante el primer trimestre del embarazo, representa un riesgo potencial ya que es una de las causas de malformaciones congénitas que podrían prevenirse. En un estudio sobre la utilización de fármacos durante el embarazo realizado en España se observó que solamente un 7% de las gestantes no había tomado ningún fármaco durante el embarazo y el 55% había tomado medicación durante el primer trimestre¹.

La literatura científica disponible sobre este tema es muy escasa y está basada fundamentalmente en la práctica clínica, debido a la dificultad que supone la evaluación real del uso de fármacos tópicos durante el embarazo.

Por motivos éticos y por el gran tamaño muestral que se necesitaría para alcanzar un resultado significativo, no disponemos de estudios controlados y aleatorizados acerca del uso de fármacos en mujeres embarazadas. Prácticamente, toda la evidencia disponible está basada en casos individuales o en animales. Por ello, en muchas ocasiones nos guiamos por la experiencia personal, a veces conocida como "consenso profesional"¹⁴.

La opinión del oftalmólogo, del obstetra y del médico de atención primaria es esencial.

Como norma general, habría que evitar todos los fármacos durante el primer trimestre, ya que es el período de organogénesis y el riesgo de teratogenicidad por fármacos es mayor en este período. En caso de necesidad, recomendamos el uso de aquéllos cuyo nivel de seguridad sea A, B ó C. Y, ante todo, el médico siempre deberá poner en la balanza los riesgos y los beneficios del tratamiento, tanto para la madre como para el feto.

Durante el embarazo se producen una serie de cambios oculares como son la disminución de la sensibilidad corneal¹⁵ o el aumento del grosor corneal¹⁶ que se suelen resolver tras el parto. El oftalmólogo debe conocer estos cambios para diferenciar los cambios fisiológicos de aquellos que conforman una enfermedad tanto local como sistémica.

Por otro lado, se puede producir también un empeoramiento de enfermedades preexistentes, como la retinopatía diabética o la coriorretinopatía serosa central.

La administración de fármacos oculares a las mujeres embarazadas conlleva en general un riesgo fetal bajo, sobre todo si se administran de forma esporádica. Una revisión realizada de todos los artículos publicados desde 1966 hasta 2003 acerca de los riesgos potenciales del uso de fármacos oculares para la madre y para el feto concluyó que el riesgo de efectos adversos tras la administración de medicación tópica en gotas a la mujer gestante es bajo¹⁷. Esto es debido a que sólo la forma no ionizada de las moléculas solubles, que son las más utilizadas en oftalmología, penetra

en el epitelio corneal. De esta manera, únicamente un 1-5% de la medicación llega al estroma para alcanzar el humor acuoso.

A pesar de esto, existen casos descritos de afectación sistémica tras la administración de tratamiento tópico en gotas, como es el caso de un recién nacido que presentó un fallo renal agudo tras el uso de fenilefrina tópica por vasoconstricción sistémica¹⁸. También, estudios experimentales sobre los efectos secundarios de la administración tópica de EDTA al 3%, que es un quelante con alta afinidad por numerosos metales, demostraron su teratogenicidad¹⁹.

Por ello, en la práctica habitual se recomiendan una serie de precauciones para disminuir, en la medida de lo posible, la absorción sistémica, como son evitar la instilación excesiva y la compresión de la región lagrimal para evitar el flujo de las gotas hacia el canal nasolagrimal. Además será necesario un seguimiento estrecho de la madre y del feto para diagnosticar posibles efectos adversos en cualquier momento. Y, ante la duda sobre cualquier fármaco, habrá que buscar una alternativa más segura.

Debido a la falta de literatura científica disponible en este campo y a la imposibilidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados en mujeres embarazadas por motivos éticos, subrayamos la necesidad de un consenso basado en la experiencia y en la práctica clínica¹⁴.

Recomendamos además la individualización de cada caso para una mejor toma de decisiones.

En conclusión, como norma general se recomienda evitar todos los fármacos durante el primer trimestre de embarazo. En caso de necesidad se recomienda utilizar los fármacos que se engloben dentro de las categorías A, B o C. El médico siempre deberá valorar los riesgos y beneficios de cada tratamiento. Existen una serie de precauciones para disminuir la absorción sistémica como son evitar la instilación excesiva y la compresión de la región lagrimal para evitar el flujo de las gotas hacia el canal nasolagrimal. Por último, se recomienda la individualización de cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABAD FJ, PONS J, MICÓ M, CASTERÁ DE, BELLÉS MD, SÁNCHEZ A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. FAP 2005; 3: 49-61.
2. YANG T, WALKER MC, KREWSKI D, YANG Q, NIMROD C, GARNER P et al. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 270-277.
3. BARBERÁ E, VÁZQUEZ F. Tratamientos tópicos oculares: revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33: 80-87.
4. GIL MR, ORTEGA J, GIL MT, CORTÉS C. Farmacología ocular durante la gestación y la lactancia (I). *Studium ophthalmologicum* 2010; 28: 59-66.
5. DENIS D, TOUVRON G. Conduite à tenir chez une patiente présentant un glaucome pendant la grossesse. *J Fr Ophtalmol* 2010; 33: 346-349.
6. RAZEGHINEJAD MR, TANIA TAI TY, FUDEMBERG SJ, KATZ LJ. Pregnancy and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2011; 56: 324-35.
7. WAGENVOORT A.M, VAN VUGT J.M.G, SOBOTKA M, VAN GELIN H.P. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus ? *Teratology* 1998; 58: 258-262.
8. MADADI P, KOREN G, FREEMAN DJ, OERTEL R, CAMPBELL RJ, TROPE GE. Timolol concentrations in breast milk of a woman treated for glaucoma. Calculation of neonatal exposure. *J Glaucoma* 2008; 17: 329-331.
9. COPPENS G, STALMANS I, ZEYEN T. Glaucoma medication during pregnancy and nursing. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2010; 314: 33-36.
10. DING C, LU M, HUANG J. Changes of the ocular surface and aquaporins in the lacrimal glands of rabbits during pregnancy. *Mol Vis* 2011; 17: 2847-2855.
11. ESTEBAN E. Fármacos anti-VEGF (vascular endothelial growth factor). En: Arias L. Actualización de terapia anti-VEGF en enfermedades de la retina y coroides. Barcelona: Elsevier España, 2010: 1-5.
12. GIL MR, ORTEGA J, GIL MT, CORTÉS C. Farmacología ocular durante la gestación y la lactancia (II). *Studium ophthalmologicum* 2010; 28: 121-128.
13. LÓPEZ MJ, SÁNCHEZ JI, SÁNCHEZ MC, CALDERAY M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010; 34: 117-128.
14. LABETOULLE M, GENDRON G, OFFRET H. Les collyres chez l'enfant et la femme enceinte ou allaitante: quelles difficultés et pourquoi? *J Fr Ophtalmol* 2009; 32: 135-150.
15. MILLODOT M. The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea. *Br J Ophtalmol* 1977; 61: 646-649.
16. WEINREB RN, LU A, BEESON C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophtalmol* 1988; 105: 258-260.
17. CHUNG CY, KWOK AKH, CHUNG KL. Use of ophthalmic medications during pregnancy. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 191-195.
18. SHINOMIYA K, KAJIMA M, TAJIKA H, SHIOTA H, NAKAGAWA R, SALYUO T. Renal failure caused by eye-drops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *J Med Invest* 2003; 50: 203-206.
19. GASSET AR, AKABOSHI T. Embryopathic effect of ophthalmic EDTA. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 1977; 16: 652-654.

