

## **Insulina colirio en afecciones de la superficie ocular**

### **Insulin Eye Drops for Eye Surface Conditions**

Zaadia Pérez Parra<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7019-3491>

Mildrey Elsa Moreno Ramírez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6439-6732>

Daniel Yulius Mayea Díaz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2317-6888>

Yereyni León Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4657-9906>

Yardanis Hernández Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8522-0859>

<sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [zaadia.perez@infomed.sld.cu](mailto:zaadia.perez@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

Cuando se produce una erosión corneal y fracasa la epitelización corneal surgen los defectos epiteliales corneales persistentes, cuyo tratamiento es un desafío para el oftalmólogo. Es muy frecuente el fracaso del tratamiento convencional por lo que se mantiene el interés en la búsqueda de otros factores de crecimiento para la cicatrización epitelial tales como los colirios de insulina. La insulina es un péptido estrechamente relacionado con el factor de crecimiento similar a la insulina 1. Su mecanismo de acción no es bien comprendido, sin embargo se acepta que es capaz de inducir migración y proliferación de las células epiteliales corneales, por lo que promueve y acelera la reepitelización de defectos epiteliales persistentes refractarios a tratamiento. La ausencia de una presentación comercial de colirio de insulina, hace necesario conocer su estabilidad físicoquímica y microbiológica así como la eficacia, efectividad y seguridad del colirio de insulina a diferentes concentraciones. De ahí la motivación para realizar

una revisión de la literatura existente sobre el empleo del colirio de insulina en el tratamiento del defecto epitelial corneal persistente. Se realizó la búsqueda en bases de datos electrónicas como PubMed Central, EBSCO, Clinical Trials.gov, MEDLINE OVID, EMBASE OVID con el objeto de identificar artículos relacionados con el tema.

**Palabras clave:** defecto epitelial persistente; úlcera corneal; queratitis neurotrófica; insulina tópica; cicatrización corneal.

### **ABSTRACT**

When corneal erosion occurs and corneal epithelialization fails, persistent corneal epithelial defects (PCED) arise, whose treatment is a challenge for the ophthalmologist. The failure of conventional treatment is very frequent; therefore, there is still interest in the search for other growth factors for epithelial healing, such as insulin eye drops. Insulin is a peptide closely related to insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Its mechanism of action is not well understood; however, it is accepted that it is capable of inducing migration and proliferation of corneal epithelial cells, thereby promoting and accelerating reepithelialization of persistent epithelial defects refractory to treatment. The absence of a commercial presentation for insulin eye drops makes it necessary to know its physicochemical and microbiological stability, as well as the efficacy, effectiveness and safety of insulin eye drops at different concentrations; hence the motivation to review the existing literature on the use of insulin eye drops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. The search was carried out in electronic databases such as PubMed Central, EBSCO, Clinical Trials.gov, MEDLINE OVID, EMBASE OVID, with the aim of identifying relevant articles related to the topic.

**Keywords:** persistent epithelial defect; corneal ulcer; neurotrophic keratitis; topical insulin; corneal healing.

Recibido: 27/09/2023

Aceptado:13/11/2023

## Introducción

El *epitelio corneal* es la primera capa de la córnea compuesta por múltiples capas de células epiteliales que actúan como barrera de protección ante agentes infecciosos. Cuando se produce una erosión corneal y fracasa la epitelización corneal, surgen los defectos epiteliales corneales persistentes (DECP), cuyo tratamiento es un desafío para el oftalmólogo.<sup>(1)</sup>

El DECP se define como un defecto epitelial de al menos dos semanas de duración, mínimo dos milímetros de diámetro en su eje mayor, sin mejoría a pesar del tratamiento convencional.<sup>(1,2)</sup> Esta ausencia de epitelización puede deberse a múltiples causas como infecciones, inflamaciones, traumas, alteraciones de la adhesión epitelial y toxicidad medicamentosa. Pueden provocar graves complicaciones que incluyen la infección, necrosis, perforación y pérdida de la visión.

El tratamiento convencional de esta entidad estriba en el aporte de condiciones favorables para facilitar la cicatrización tales como lubricación intensiva, retirada de tratamientos si se sospecha toxicidad epitelial y lentes de contacto de vendaje. En la actualidad se incluye en el tratamiento estándar, los derivados hemáticos como el suero autólogo y el plasma rico en plaquetas. Puede ser necesario el injerto de membrana amniótica. Sin embargo, es muy frecuente el fracaso por lo que se mantiene el interés en la búsqueda de otros factores de crecimiento para la cicatrización epitelial tales como los colirios de insulina, fibronectina o timosina tópica que actúan sobre los factores de crecimiento implicados en la cicatrización, con mecanismos de acción no identificados pero que parecen influir en la regulación de la diferenciación y crecimiento de las células epiteliales y queratocitos estromales.<sup>(1,3,4)</sup>

En el campo de la oftalmología, el empleo de la insulina comienza a afianzarse como una alternativa en pacientes con defecto epitelial corneal persistente de distinta etiología, refractarios a terapia convencional. El objetivo del presente

artículo es realizar una revisión de la literatura existente sobre el empleo del colirio de insulina en el tratamiento del defecto epitelial corneal persistente.

## Métodos

Se realizó una revisión de bases de datos electrónicas como PubMed Central, EBSCO, Clinical Trials.gov, MEDLINE OVID, EMBASE OVID, Google Académico con el objeto de identificar artículos científicos y académicos relacionados con el empleo de la insulina tópica en afecciones de la superficie ocular. Las palabras clave empleadas fueron insulina colirio, defecto epitelial persistente, erosión corneal, queratitis neurotrófica, queratitis infecciosa, úlcera corneal, queratitis microbiana.

## Colirio de insulina en el tratamiento del defecto epitelial corneal persistente

La *insulina* es un péptido estrechamente relacionado con el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGH-1). El mecanismo por el cual actúa como modulador de la cicatrización corneal no es bien comprendido. Sin embargo, se acepta que es capaz de inducir la migración y proliferación de las células epiteliales corneales.<sup>(1,5)</sup>

La presencia de receptores de insulina en la glándula lagrimal y en la superficie ocular justifican su utilidad en el tratamiento de los DECP refractarios.<sup>(3,6,7)</sup> El IGF-1 junto con la sustancia P aumentan la tasa de curación del epitelio corneal luego de la queratectomía fotorrefractiva en conejos y su combinación acelera la cicatrización de heridas epiteliales corneales en animales diabéticos.<sup>(8,9)</sup>

La primera descripción del uso de insulina para el tratamiento de la úlcera la realizó Aynsley en 1945, para ello se usó cinco casos heterogéneos para la reepitelización de úlceras refractarias al tratamiento habitual. En uno de ellos se administró insulina en colirio y en el resto de los casos se empleó por vía sistémica.<sup>(10)</sup>

Inicialmente el uso tópico de insulina en úlceras corneales se centra fundamentalmente en pacientes diabéticos, tanto en defectos corneales posoperatorios como no quirúrgicos.<sup>(5,11)</sup>

*Zagon* y otros<sup>(12)</sup> fueron los primeros en demostrar la utilidad de la insulina tópica en la cicatrización de heridas corneales en animales diabéticos. Entre otros resultados con su empleo se mencionan mejoría de la sensibilidad corneal, cicatrización de abrasiones corneales y ralentiza la pérdida de nervios corneales del plexo subbasal.<sup>(13,14)</sup>

*Bastion* y otros<sup>(5)</sup> publicaron un estudio retrospectivo en 2013 con insulina tópica para el tratamiento de erosiones epiteliales posvitrectomía en pacientes diabéticos y comparó la insulina colirio 50 IU/mL 1-2 gotas cada seis horas con un grupo control de pacientes diabéticos y no diabéticos bajo tratamiento convencional, y concluyeron que era posible lograr una cicatrización más segura y efectiva con el uso de la insulina tópica.

Existen escasos estudios que evidencien los resultados en pacientes no diabéticos. En pacientes no diabéticos se ha descrito el empleo de la insulina tópica en el tratamiento de úlceras neurotróficas refractarias a tratamiento convencional y en defectos epiteliales persistentes tras la resección de un neurinoma.<sup>(15,16)</sup> *Wang* y otros<sup>(8)</sup> en 2017 utilizaron la insulina a concentración de 1 UI/mL (insulina regular, polietilene glicol y propilene glicol) cada 8 h por un período de tiempo de 7-25 días. En todos los pacientes con úlcera neurotrófica refractaria (dos niños y cuatro adultos) se logró la epitelización. Un caso desarrolló queratopatía cristalina atribuida al uso prolongado de esteroides.

*Fai* y otros<sup>(11)</sup> condujeron un ensayo clínico a doble ciegas en 2017 con 32 pacientes diabéticos con defecto epitelial poscirugía vitreoretinal con insulina preparada con tres concentraciones diferentes, con el objetivo de determinar la concentración de insulina tópica más eficaz. La insulina tópica 0,5 UI/mL fue superior a otras concentraciones y estadísticamente significativa comparada con el grupo placebo.

*Galvis* y otros<sup>(13)</sup> en 2019 reportaron la cicatrización total de defecto epitelial persistente posresección de neurinoma del acústico en un paciente con insulina

tópica 1 UI/mL cada 6 horas, luego de dos semanas de tratamiento. Otros autores reportaron resultados similares en pacientes con queratitis neurotrófica.<sup>(17,18)</sup>

Reyes y otros<sup>(19)</sup> utilizaron insulina colirio en el tratamiento de un paciente no diabético con antecedentes de quemadura corneal por ácido que evolucionó a la perforación corneal con prolapso de iris que requirió queratoplastia penetrante, posteriormente tratado con membrana amniótica, suero autólogo, corticoides y antibiótico por defecto epitelial persistente. Se le aplicó insulina tópica 50 UI/mL (1 UI/gota) cada 6 h. A los dos meses se observó reducción del tamaño de la lesión, sin toxicidad y a los tres meses recuperación total del epitelio corneal.

Torrellas y otros. concluyeron que el tratamiento con colirio de insulina puede suponer un beneficio para la cicatrización en pacientes diagnosticados de DECP.<sup>(20)</sup> Igual resultado se obtuvo en el tratamiento de un paciente con diagnóstico de trauma perforante del ojo izquierdo, y sus autores consideran que el colirio de insulina es útil en la regeneración a nivel tisular de la córnea por lo que favorece el manejo conservador en el caso de microperforaciones corneales.<sup>(21)</sup>

En relación con la seguridad de la insulina no se han descrito efectos secundarios, ni alteración a niveles sanguíneos de glucosa, presión intraocular, o epitelio corneal como consecuencia de su administración a largo plazo.<sup>(22,23)</sup> Bartlett y otros en un estudio prospectivo randomizado, con grupo placebo controlado, concluyó que la insulina formulada con solución salina hasta 100 UI/mL no poseía toxicidad clínica para el ojo humano tras varias dosis.<sup>(24)</sup>

Díaz y otros<sup>(3)</sup> publicaron en 2021 los resultados de un estudio prospectivo no randomizado con 21 pacientes con defecto epitelial persistente refractario al tratamiento convencional y tratados con insulina tópica cada 6 h. Algunos de los pacientes poseían comorbilidades como queratitis infecciosa, queratopatía cálcica, cirugía ocular, lagofalmo, queratopatía bullosa, enfermedad herpética ocular. Se observó epitelización total en 17 pacientes, en el resto se observó una reducción del área de defecto del 91,5 %, el tiempo de curación fue de 1-2 meses, sin efectos secundarios lo que permitió concluir que la insulina tópica promueve y acelera la reepitelización de defectos epiteliales persistentes refractarios, con excelente

tolerancia, disponibilidad y bajo costo. La insulina actuaría sobre las células *stem* del epitelio corneal activando su proliferación.

La ausencia de una presentación comercial de colirio de insulina, hace necesaria su elaboración como fórmula magistral, por lo que surgen estudios para demostrar su estabilidad físicoquímica y microbiológica así como la eficacia, efectividad y seguridad del colirio de insulina a diferentes concentraciones.<sup>(5,11,12,24)</sup>

La literatura científica reporta concentraciones muy variables que oscilan desde 1 UI/mL hasta 50 UI/mL.<sup>(3,15)</sup> Para la preparación del colirio se empleó en todos los casos una solución de insulina humana de acción rápida diseñada para ser administrada por vía subcutánea o endovenosa. Estas preparaciones deben contener entre el 90 y el 100 % de la cantidad de insulina inicial, ser lo más isotónicas posible y presentar un pH comprendido entre 6,9-7,8. Los criterios de isotonicidad, esterilidad y pH que requieren las formulaciones oftálmicas se resuelven utilizando esta preparación inyectable como base.<sup>(25)</sup>

En cuanto a la osmolalidad de las preparaciones oftálmicas, a pesar de que el fluido lacrimal presenta valores de alrededor de  $300,5 \pm 7,2$  mOsm/kg, el ojo permite un amplio rango de valores de presión osmótica existiendo colirios comercializados con amplias variaciones de osmolalidad que van desde 260 a 330 mOsm/kg.<sup>(26)</sup> Con respecto al pH, el fluido lacrimal se encuentra entre los valores de 7,4 y 7,7. Sin embargo, el ojo neutraliza con relativa rapidez soluciones con un amplio margen de pH (3,5-10,5); no obstante, cuanto más se aleje el pH de la solución administrada del valor fisiológico de las lágrimas, más tardará en alcanzarse la neutralización.<sup>(25)</sup>

En los artículos revisados, se reporta que el pH y la osmolalidad de las formulaciones se encontró dentro de los rangos establecidos y apenas sufrió variaciones durante el período de estudio. Sin embargo, *Cuartero* y otros<sup>(4)</sup> reportaron una ligera tendencia ascendente que podría estar relacionada con la degradación de la insulina. También observó la necesidad de considerar la presencia de determinados excipientes, como el m-cresol, presente en la insulina Actrapid® 100 UI/mL, que actúa como estabilizante de la molécula de insulina en su forma hexamérica, impidiendo su agregación. Se ha asociado a reacciones de

hipersensibilidad e irritación lo que podría suponer un problema a nivel ocular. Se describe que el m-cresol en una concentración del 5 % produjo toxicidad ocular grave en animales, mientras que al 1 % no se observaron daños a nivel ocular. No obstante, su utilidad como conservante antimicrobiano se obtiene a concentraciones más bajas entre 0,15-0,30 %. Específicamente en la insulina Actrapid® 100 UI/mL, supone un 0,3 % por lo que no debe representar un problema de seguridad su presencia en la formulación magistral.<sup>(26,27,28,29)</sup>

*Díaz del Valle* y otros<sup>(4)</sup> y *Alvarado* y otros<sup>(30)</sup> evaluaron concentraciones de 1 UI/mL, la estabilidad definida fue de 28 y 14 días, respectivamente en refrigeración. Otro estudio con colirio de insulina de 0,5 UI/mL fue de 3 días.<sup>(31)</sup> Se estudió el colirio de insulina 10 UI/mL, concentración 10 veces superior a las fórmulas más usadas actualmente en la práctica clínica diaria. Los autores observaron ausencia de toxicidad par el ojo, y concluyeron que la atención farmacéutica en la elaboración y dispensación es segura, que permite estabilidad físicoquímica y microbiológica durante 28 días manteniendo el frasco abierto desde el día de su elaboración.<sup>(32)</sup> Resultado que coincide con otros autores.<sup>(33)</sup>

*Cuartero-Martínez* y otros<sup>(4)</sup> en su estudio “Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias” observó que el colirio de insulina de 25 UI/mL elaborado con suero fisiológico es estable 120 días conservado tanto a temperatura ambiente como en nevera o congelador, protegido de la luz. Cuando se elaboró con solución salina balanceada la concentración permaneció estable 120 días a temperatura ambiente o congelador y su período de validez se redujo a 90 días en el caso de conservación en nevera.

Se encuentra en curso un ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y con observador ciego con evaluador externo ciego. En el proyecto participan tres hospitales madrileños, para evaluar la eficacia y seguridad del colirio de insulina (1UI/mL) en el tratamiento del defecto epitelial corneal persistente, comparándolo con el colirio de suero autólogo al 20 %. De confirmarse los resultados preliminares, este ensayo supondría un avance sustancial en el manejo de los pacientes con DEP y mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>(34)</sup>

## Fórmulas magistrales

Existen varias fórmulas magistrales de colirio de insulina, se encontraron en la literatura las siguientes. En todas, se indica su preparación en campana de flujo laminar horizontal.

Presentación: insulina de acción rápida (Actrapid® 100 UI/mL vial) 1 ml = 100 UI de insulina humana.

- Colirio de insulina 25 UI/mL:<sup>(5)</sup>
  - Insulina de acción rápida (Actrapid® 100 UI/mL vial).
  - Solución Salina Balanceada (BSS) o suero salino fisiológico (SSF).
  - Diluir 50 mL de insulina Actrapdi® en 150 mL de BSS o 250 mL SSF, homogeneización durante 30 s mediante agitación y envasado en viales de 5 mL de vidrio topacio.  
Condiciones de conservación: temperatura ambiente (25 °C), refrigeración (entre 2 y 8 °C) o congelación (-20 °C). Proteger de la luz.
- Colirio de Insulina 50 UI/mL.<sup>(6)</sup>
  - Diluir 2,5 mL de insulina en 2,5 ml de solución salina fisiológica. Se envasa en frascos de 5 ml, lo que ofrece 20 uL/gota, equivalente a 1 UI/gota. Debe descartarse cada 3 días.
- Colirio de insulina 10 UI/mL<sup>(33)</sup>
  - Insulina de acción rápida (Actrapid® 100 UI/ml vial).
  - Polietilenglicol y propilenglicol colirio (Systane Ultra®).
  - Cloruro de sodio 0,9 % 10 mL disolvente para uso parenteral.
    1. Diluir la insulina en una proporción de 1:4 con cloruro de sodio al 0,9 % mediante una homogeinización obteniendo una solución de 20 UI/mL.
    2. Segunda dilución de la solución obtenida en proporción de 1:1 con el colirio de Systane Ultra® para lograr una concentración final de 10 UI/mL.
    3. Filtración a través de un filtro de 5 micras.

4. Se envasa en frascos estériles de topacio de 10 mL de capacidad, en los que se dosifican 5 ml de colirio de insulina 10 UI/mL.

– Colirio de Insulina 1 UI/mL

Solución de insulina regular Actrapid® (100 UI/mL) diluida en polietilenglicol y propilenglicol colirio (Systane Ultra®) o diluida en suero fisiológico<sup>(36)</sup>, se filtra y coloca en frascos color ámbar para su refrigeración. Dosis 1 gota/6 h. Estabilidad: 30 días desde su preparación a temperatura 2-8 °C.

Preparación simplificada<sup>(36)</sup>: (tomado de Facoelche, disponible en: Métodos de preparación del Colirio de Insulina 1 UI/mL - FacoElche.com)

– Método de Dr. Javier Rodríguez:

1. Tomar 0,1 mL del bote de colirio Systane con jeringa y aguja de insulina.
2. Inyectar 0,1 mL de Insulina rápida (Actaprid (que como tiene 100 UI por cada ml estás inyectando 10 UI)

Al final queda una concentración de 1 UI/ml.

Si se extrae 0,5 mL del colirio e inyecta 0,5 mL de Actaprid® se obtiene una concentración de 5 UI/ mL (empleada en casos graves)

– Método Dr. Luis Lú<sup>(36)</sup>

Se debe decidir cuantas unidades/mL necesita su paciente.

Se gradúa la afección cornel en escala de 1-5 (5 es el peor), y según ello, usamos las unidades (1-5)/mL.

1. Sysntane Ultra o Systane Complete 10 mL.
2. Insulina regular 100 u.
3. Se elimina del frasco de lágrima artificial, el volumen necesario (0,1-0,5 mL)
4. Se toma igual cantidad de insulina (0,1-0,5 mL) y se agita para homogeneizar.
5. Dosis: 1 gota cada 6 h y descartar en 10 días.
6. Se prefiere el uso de Systane® que suero fisiológico ya que no posee cloruro de benzalconio.

## Conclusiones

El colirio de insulina se está convirtiendo en un fuerte aliado de los oftalmólogos para el tratamiento de problemas relacionados con la superficie del ojo. Se ha utilizado con éxito para el cierre de úlceras corneales de larga evolución y para mejorar el epitelio de la córnea, por ejemplo, en el ojo seco. Para cada caso será el oftalmólogo el que determine su aplicación, puesto que es un producto que no se comercializa aún, sino que se prepara a partir de insulina rápida en combinación con un lubricante ocular.

## Referencias bibliográficas

1. Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, Somani AN, Ronquillo YC, Hoopes PC, *et al.* Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019 [acceso 20/08/2023];8(3):163-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31598519/>
2. Wilson SE, Medeiros CS, Santhiago MR. Pathophysiology of Corneal Scarring in Persistent Epithelial Defects After PRK and Other Corneal Injuries. *J Refract Surg.* 2018;34(1):59-64. DOI: [10.3928/1081597X-20171128-01](https://doi.org/10.3928/1081597X-20171128-01)
3. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, Garcia-Caride S, Puebla-Garcia V, Peña-Urbina P, *et al.* Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(5):2280-2286. DOI: [10.1177/1120672120958307](https://doi.org/10.1177/1120672120958307)
4. Cuartero-Martínez A, Hermelo-Vidal G, Castro-Balado A, Gómez-García Á, González-Barcia M, Otero-Espinar FJ, *et al.* Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias. *Farm Hosp.* 2022 [acceso 20/08/2023];46(6):335-9 Disponible en: <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/13293>
5. Bastion ML, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in

- Malaysian patients. *Med J Malaysia*. 2013 [acceso 20/08/2023];68(3):208-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749008/>
6. Cruz-Cazarim ELC, Cazarim MS, Ogunjimi AT, Petrilli R, Rocha EM, Lopez RFV. Prospective insulin-based ophthalmic delivery systems for the treatment of dry eye syndrome and corneal injuries. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;140:1-10. DOI: [10.1016/j.ejpb.2019.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.04.014)
7. Titone R, Zhu M, Robertson DM. Insulin mediates de novo nuclear accumulation of the IGF-1/insulin Hybrid Receptor in corneal epithelial cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):4378. DOI: [10.1038/s41598-018-21031-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21031-7)
8. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, *et al*. Use of Topical Insulin to Treat Refractory Neurotrophic Corneal Ulcers. *Cornea*. 2017;36(11):1426-1428. DOI: [10.1097/ICO.0000000000001297](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001297)
9. Nakamura M, Kawahara M, Morishige N, Chikama T, Nakata K, Nishida T. Promotion of corneal epithelial wound healing in diabetic rats by the combination of a substance P-derived peptide (FGLM-NH<sub>2</sub>) and insulin-like growth factor-1. *Diabetologia*. 2003;46(6):839-42. DOI: [10.1007/s00125-003-1105-9](https://doi.org/10.1007/s00125-003-1105-9)
10. Aynsley TR. The use of insulin in the treatment of corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*. 1945;29(7):361-3. DOI: [10.1136/bjo.29.7.361](https://doi.org/10.1136/bjo.29.7.361)
11. Fai S, Ahem A, Mustapha M, Mohd Noh UK, Bastion MLC. Randomized Controlled Trial of Topical Insulin for Healing Corneal Epithelial Defects Induced During Vitreoretinal Surgery in Diabetics. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*. 2017;6(5):418-24. DOI: [10.22608/APO.201780\\_14](https://doi.org/10.22608/APO.201780_14)
12. Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(8):1082-8. DOI: [10.1001/archophth.125.8.1082](https://doi.org/10.1001/archophth.125.8.1082).
13. Ghiasi Z, Gray T, Tran P, Dubielzig R, Murphy C, McCartney DL, *et al*. The Effect of Topical Substance-P Plus Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) on Epithelial Healing After Photorefractive Keratectomy in Rabbits. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(1):12. DOI: [10.1167/tvst.7.1.12](https://doi.org/10.1167/tvst.7.1.12).

14. Chen DK, Frizzi KE, Guernsey LS, Ladit K, Mizisin AP, Calcutt NA. Repeated monitoring of corneal nerves by confocal microscopy as an index of peripheral neuropathy in type-1 diabetic rodents and the effects of topical insulin. *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(4):306-15. DOI: [10.1111/jns5.12044](https://doi.org/10.1111/jns5.12044)
15. Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, Fobelo-Lozano MJ. Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case. *Farm Hosp.* 2020;44(6):297-9. DOI: [10.7399/fh.11521\\_16](https://doi.org/10.7399/fh.11521_16)
16. Galvis V, Niño CA, Tello A, Grice JM, Gómez MA. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after resection of acoustic neuroma. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* 2019;94(2):100-4. DOI: [10.1016/j.ofthal.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ofthal.2018.06.003)
17. Soares RJ, Arede Carlos, Sousa Neves F, da Silva Fernandez J, Cunha Ferrerira C, Sequeira J. Topical insulin-utility and results in refractory neurotrophic keratopathy in stages 2 and 3. *Cornea.* 2022;41(8):990-994. DOI: [10.1097/ICO.0000000000002858](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002858)
18. Tong M, Iovieno A, Yeung SN. Topical insulin for neurotrophic corneal ulcers. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2020;55(5).170-2. DOI: [10.1016/j.jcjo.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.04.001)
19. Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, Fobelo-Lozano MJ. Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case. *Farm Hosp.* 2020;44(6):297-9. English. DOI: [10.7399/fh.11521](https://doi.org/10.7399/fh.11521)
20. Torrellas Darvas B, Crespí A, Ortiz Vaquerizas D. Tratamiento innovadores en defectos epiteliales persistentes, experiencia con colirio de insulina. Hospital Joan XXIII. Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia; 2021 [acceso 20/08/2023]. Disponible en: <https://www.scoft.cat/oftalmologia2021/docs/abstracts/p09.pdf>
21. García Hermosín M, Munuera Rufas I, Buil Martínez M, Marcén Solanas E, Lanao Martínez A, Mallén Gracia V. Insulina aplicada a la oftalmología. *Revista Sanitaria de Investigación.* [Internet]. España; 2023 [acceso 20/08/2023]:4(5). Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/insulina-aplicada-a-la-oftalmologia/>
22. Yang S, Zhang Y, Zhang Z, Dan J, Zhou Q, Wang X, *et al.* Insulin Promotes Corneal Nerve Repair and Wound Healing in Type 1 Diabetic Mice by Enhancing Wnt/ $\beta$ -

- Catenin Signaling. Am J Pathol. 2020;190(11):2237-50. DOI: [10.1016/j.ajpath.2020.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.006)
23. Bartlett JD, Slusser TG, Turner-Henson A, Singh KP, Atchison JA, Pillion DJ. Toxicity of insulin administered chronically to human eye in vivo. J Ocul Pharmacol. 1994;10(1):101-7. DOI: [10.1089/jop.1994.10.101](https://doi.org/10.1089/jop.1994.10.101)
24. Bartlett JD, Turner-Henson A, Atchison JA, Woolley TW, Pillion DJ. Insulin administration to the eyes of normoglycemic human volunteers. J Ocul Pharmacol. 1994;10(4):683-90. DOI: [10.1089/jop.1994.10.683](https://doi.org/10.1089/jop.1994.10.683)
25. Castro-Balado A, González-López J, Blanco-Méndez J. Requerimientos básicos para la elaboración de colirios. En: Fernández-Ferreiro, A. Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019 [acceso 20/08/2023]. p. 63-70. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v44n4/2171-8695-fh-44-04-149.pdf>
26. Ficha técnica Dorzolamida/Timolol Cinfa 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [acceso 20/08/2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79544/FT\\_79544.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79544/FT_79544.html)
27. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. 6.<sup>a</sup> ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2009. p. 203-5.
28. Modi KD, Gadge PV, Jain P, Pawar S, Shah RD, Ingole SA, et al. Clinical challenges with excipients in insulin formulations and role of concentrated insulin. Int J Basic Clin Pharmacol. 2019;8(4):821-6. DOI: [10.18203/2319-2003.ijbcp20191125](https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20191125)
29. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. Int J Toxicol. 2006;25(Suppl 1):29-127. DOI: [10.1080/10915810600716653](https://doi.org/10.1080/10915810600716653)
30. Alvarado Fernandez M, Montero Pérez O, García Giménez I, Peláez Bejarano A, Robustillo Cortés MA. Compounding an eye drop formulation of topical insulin for corneal defects refractory to previous treatment: experience in real clinical practice. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(1):A20. DOI: [10.1136/ejhpharm-2021-eahpconf.41](https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-eahpconf.41)

31. Quiroz-Mendoza JL, García Roa M, Romero Morales V, Valera Cornejo D, Vázquez Membrillo M, Ramírez Neria P, *et al.* Ensayo clínico de insulina tópica y hialuronato sódico en el tratamiento del defecto epitelial producido por el desbridamiento corneal transquirúrgico durante la vitrectomía vía pars plana en diabéticos. *Rev. Mex. Oftalmol.* 2021 [acceso 20/08/2023];95(2):63-70. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2604-12272021000200063](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2604-12272021000200063)
32. Lafarga-Lapieza V, Meroño-Saura MA, Colastra-Ugena E, Portela-Sotelo A, Díaz-Barreda MD, Barreda-Hernández D. Estabilidad fisicoquímica y microbiológica de un colirio de insulina 10 UI/mL. *REV. OFIL·ILAPHAR.* 2022 [acceso 20/08/2023]. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/estabilidad-fisicoquimica-y-microbiologica-de-un-colirio-de-insulina-10-ui-ml/>
33. Le Nguyen MH, Naoum MS, Andre C, Lethier L, Limat S, Fagnoni-Legat C, *et al.* Physicochemical and microbiological stability of insulin eye drops in an artificial tear vehicle used in the treatment of refractory neurotrophic keratopathy. *J Fr Ophthalmol.* 2022;45(8):860-71. DOI: [10.1016/j.fo.2022.04.008](https://doi.org/10.1016/j.fo.2022.04.008).
34. Arriola Villalobos P, Díaz Valle D. Ensayo Clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y con observador ciego, para evaluar la eficacia y seguridad del colirio de insulina (1UI/mL) en el tratamiento del defecto epitelial corneal persistente. *Proyectos públicos de I + D + i en Salud 2022.* España: Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico San Carlos; 2022 [acceso 20/08/2023]. Disponible en: <https://www.idissc.org/proyectos-de-idi-en-salud-2022/>
35. Métodos de preparación del colirio de Insulina 1 UI/mL [Internet]. España: Facaelche. 2022 [acceso 20/08/2023]. Disponible en: [www.facaelche.com/utilidades/colirio-insulina-1ui-ml/](http://www.facaelche.com/utilidades/colirio-insulina-1ui-ml/)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.