

Actualización en lágrimas artificiales

Artificial tears: an update

J. Torras Sanvicen¹, S. Alarcón Portabella²

¹Institut Clinic Oftalmologia (ICO). Hospital Clínic de Barcelona. ²Servei d'Oftalmologia. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Josep Torras i Sanvicen
E-mail: jtorras@clinic.ub.es

Resumen

Las lágrimas artificiales son el tratamiento más usado para la sequedad ocular. Son un producto farmacéutico que intenta suplir la lágrima humana emulando su alto contenido hídrico y sus características físico-químicas (osmolaridad, pH, viscosidad, tensión superficial) pero que distan mucho de tener todas sus propiedades.

Gran cantidad de fórmulas van apareciendo día a día con la finalidad de encontrar el sustituto ideal. Los conservantes (incluso los considerados suaves) son tóxicos para el epitelio córneo-conjuntival especialmente si se utilizan repetidamente.

La aparición de lágrimas artificiales sin conservantes ha sido la mejora más significativa de los últimos años para los pacientes con enfermedad de ojo seco.

Resum

Les llàgrimes artificials són el tractament més utilitzat en l'ull sec. Són un producte farmacèutic que intenta substituir la llàgrima humana imitant el seu alt contingut aquós així com les seves propietats físic-químiques (osmolaritat, pH, viscositat, tensió superficial) però encara li manquen moltes altres de les seves propietats.

Cada dia apareixen noves formulacions amb la finalitat de trobar el substitut ideal. Els conservants (inclusos els considerats suaus) són tòxics sobre l'epiteli còrneo-conjuntival, especialment després d'utilitzacions repetides. En aquest sentit l'aparició de llàgrimes sense conservants ha estat l'avenç més significatiu dels darrers anys per als pacients amb malaltia d'ull sec.

Abstract

The most widely used therapy for dry eye are artificial tears. These pharmaceutical items try to substitute natural tears mimicking their high content in water and their phisico-chemical properties (osmolarity, pH, viscosity, wetting ability).

Every day we have more commercially available preparations but we are far in the way of getting the perfect tear. Preservatives (even soft ones) have toxicity on the ocular surface, specially when used often.

In recent years, introduction of preservative-free articial tears is the most important fact in the field of tear substitution for dry eye disease patients.

Los autores declaran no tener ningún interés comercial en los productos mencionados a continuación. Algunos de los estudios y referencias bibliográficas en que se basa esta revisión si pueden tener relación con la industria farmacéutica.

Introducción

En el año 2006 salió publicado en esta misma revista una revisión de las lágrimas artificiales presentes en el mercado en ese momento teniendo una repercusión importante a nivel nacional como demuestra el hecho de haber sido referenciada en otras publicaciones y ponencias de Congresos. Por esta razón se pretende actualizar esa misma revisión teniendo en cuenta que en estos diez años se ha multiplicado la oferta de productos en este sector, y al mismo tiempo la presión comercial de la industria farmacéutica. Durante este período se ha producido además un hecho importante, condicionado por la crisis económica, como es la exclusión de estos productos de financiación por parte de la Sanidad Pública, excepto en algunos casos muy justificados como en el síndrome de Sjögren probado objetivamente. Ello ha condicionado que todos los principios activos compitan en el mismo escenario y también que el precio de los productos no esté regulado ni fijado por ninguna autoridad sanitaria por lo que puede haber variabilidad entre las distintas oficinas de Farmacia.

Composición de la lágrima humana y su alteración patológica

La lágrima humana es el producto exocrino secretado por las glándulas lagrimales principal y accesorias sobre la superficie ocular con la finalidad de lubricar el parpadeo, nutrir-hidratar-protecter-estimular (trofismo) el epitelio córneo-conjuntival y proporcionar una superficie óptica que transmita los rayos luminosos con las mínimas aberraciones posibles para conseguir una visión nítida.

La lágrima humana sana es una película compuesta por 3 elementos¹:

- componente seroacuoso, el más abundante, producido por las glándulas lagrimales;
- componente mucinoso producido por las células epiteliales y caliciformes conjuntivales;
- componente lipídico producido mayoritariamente por las glándulas de Meibomio.

Estudios de imagen en humanos y roedores sugieren que los componentes acuosos y mucinoso se combinan formando un gel hidratado con un gradiente decreciente de concentración de mucina a medida que se aleja de la superficie ocular.

Se han descrito gran cantidad de mucinas. Las mucinas son glicoproteínas algunas de las cuales forman parte de la membrana celular de las células epiteliales. Otras son secretadas al humor lagrimal dentro de las cuales unas son más solubles y otras más formadoras de geles.

Hay autores que consideran la expresión de mucinas por parte de las células epiteliales como un marcador de diferenciación normal del epitelio de la superficie ocular y su ausencia como el inicio del desarrollo de metaplasia escamosa (conversión de un epitelio mucoso en otro queratinizado^{2,3}).

El componente acuoso de la lágrima contiene múltiples elementos como son electrolitos, oxígeno, glucosa, vitaminas, proteínas antimicrobianas (lisozima, lactoferrina), inmunoglobulinas sobretodo del tipo A y factores de crecimiento, como el TGF- α (*transforming growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*) y el HGF (*hepatocyte growth factor*). La función biológica exacta de estos factores proteicos no se ha definido con exactitud pero es probable que desempeñen un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular y en los procesos de reparación tisular.

La capa lipídica es la más externa, evita la evaporación de la lágrima y mejora su estabilidad. Consta de una fase polar hidrofílica en contacto con la capa acuomucinosa, y de una fase no polar hidrofóbica más superficial y en contacto con la atmósfera.

La mayor parte de la secreción de las glándulas lagrimales se produce a través de un arco neural reflejo. La vía aferente de ese reflejo es la estimulación (casi siempre no consciente) de la superficie ocular y la mucosa nasal que es vehiculizada por la rama oftálmica del nervio trigémino hacia el sistema nervioso central. Allí se produce una integración con otras aferencias como las que vienen de áreas corticales (lacrimación emocional). La vía eferente principal de este reflejo es la vehiculizada por fibras parasimpáticas que viajan en el nervio facial (VII nervio craneal) y que finalmente alcanzan la glándula lagrimal principal estimulando su secreción a través de receptores muscarínicos a los que se une la acetilcolina^{2,3}.

La alteración patológica de la película lagrimal provoca normalmente a nivel clínico un daño en la superficie ocular y síntomas de irritación ocular constituyendo el síndrome del ojo seco. El ojo seco es un término genérico que engloba a pacientes muy

disparas pero que comparten el hallazgo de una hiperosmolaridad de la lágrima a partir de la cuál se desencadenan todos los mecanismos lesivos e inflamatorios presentes en estos pacientes. La osmolaridad de la lágrima se puede determinar en el laboratorio de bioquímica pero en la práctica no se realiza por la dificultad de conseguir una buena muestra de lágrima para ser analizada. Sin embargo existe un osmolarímetro comercializado que puede facilitar esta determinación (TearLab®).

Existe un amplio consenso en clasificar el Ojo Seco en:

- **Ojo seco acuodeficiente** por hiposecreción lagrimal.
- **Ojo seco evaporativo** cuando la secreción es cuantitativamente normal pero la evaporación es excesiva por insuficiencia de la capa lipídica.

El abordaje terapéutico del ojo seco es multifactorial y con una complejidad que escapa al objetivo de esta revisión. En relación a la película lagrimal se puede intentar evitar su evaporación (humidificadores, gafas protectoras), disminuir su aclaramiento a través de la vía lagrimal excretora (tapones u occlusiones de los puntos lagrimales), aumentar su secreción (agentes parasimpáticomiméticos), aumentar su calidad mediante antiinflamatorios (corticoesteroides) o inmunomoduladores tópicos (ciclosporina A) o bien intentar substituirla mediante un aporte externo. Este último punto lo constituyen las llamadas lágrimas artificiales y lubricantes oculares, productos desarrollados por la industria farmacéutica. También existen otros sustitutos de la lágrima artificial como derivados de productos hemáticos ricos en productos biológicos y que no pueden ser aportados por los productos industriales.

El objetivo del presente trabajo de revisión es clasificar y ordenar el gran número de lágrimas artificiales presentes en nuestro mercado con la finalidad de buscar diferencias entre ellas y averiguar si el constante crecimiento de su número aporta ventajas terapéuticas o simplemente se debe a intereses comerciales de mercado.

Se incluirán la mayoría de los nombres comerciales disponibles en la farmacopea y al alcance del médico oftalmólogo, exceptuando algunos productos distribuidos principalmente en centros ópticos y farmacias considerados como de parafarmacia y no productos sanitarios aunque en su composición puedan ser parecidos si no superponibles.

Propiedades farmacológicas de las lágrimas artificiales

Las lágrimas artificiales son productos administrados por vía tópica sobre el epitelio córneo-conjuntival con la finalidad de aumentar la humedad de la superficie ocular además de lubricar el movimiento del parpadeo y así disminuir la sintomatología del paciente afecto de ojo seco.

La biodisponibilidad de las lágrimas artificiales es muy alta puesto que actúa en el mismo lugar donde se administra.

Como producto sanitario las lágrimas artificiales deben de ser estériles, no tóxicas, con propiedades mucoadhesivas, humectantes, lubricantes, no demasiado viscosas para no interferir en la agudeza visual pero al mismo tiempo tener un período de permanencia lo más largo posible. Su finalidad es conseguir una película lagrimal estable sin inhibir la producción normal de los tres componentes de la lágrima natural, cuya producción aunque alterada no está totalmente abolida en el paciente con ojo seco.

Las lágrimas artificiales intentan emular *las características físicas y químicas* de la lágrima natural como la presión osmótica, tensión superficial, pH y lubricidad/viscosidad^{1,4-6}.

El **pH** debe ser neutro o ligeramente alcalino para alterar lo menos posible el epitelio corneal. Ello se consigue con el uso de tampones como el bicarbonato (HCO_3^-), fosfatos (PO_4^{2-}), hidróxido sódico (NaOH), lactato sódico, ácido clorhídrico (HCl), ácido bórico, etc.

La **osmolaridad** fisiológica de la lágrima humana es de alrededor 300 mOsm/l y ello se debe a la concentración de electrolitos que contiene. Es sabido que la hiperosmolaridad es el mecanismo fisiopatológico principal y definitorio de todos los tipos de ojos secos y se ha demostrado que las soluciones hipertónicas dañan el epitelio conjuntival causando apoptosis e inflamación⁵.

Por ello las lágrimas artificiales abordan este problema intentando compensar esta hiperosmolaridad patológica mediante soluciones más o menos hipotónicas. No obstante, clínicamente se sabe que una osmolaridad por debajo de 100-150 mOsm/l irrita el ojo y produce un edema corneal. Estudios por microscopía electrónica de barrido han demostrado que la baja osmolaridad y un balance electrolítico pobre induce vacuolas intracitoplasmáticas y degeneración celular en queratocitos mientras que la presencia de Ca^{2+} mantiene su apariencia normal durante más tiempo⁴.

Por ello la osmolaridad de las lágrimas artificiales tiene rangos desde 150 mOsm/l la más baja (por ejemplo Vismed®, Neovis®) hasta la isosmolaridad (300 mOsm/l).

La osmolaridad de las lágrimas artificiales viene condicionada por la presencia de electrolitos. Los más comúnmente utilizados son cloruro sódico (NaCl), cloruro potásico (KCl), cloruro cálcico (CaCl₂) y cloruro magnésico (MgCl₂). Un balance electrolítico pobre (sólo con la presencia de NaCl) parece originar una menor viabilidad de las células conjuntivales cultivadas *in vitro*⁷.

También se han introducido recientemente las sustancias **osmoprotectoras** que actúan a nivel de la membrana celular aumentando la resistencia de la célula al daño provocado por la hiperosmolaridad. La primera en introducirse fue la trehalosa (Thealoz[®], Thealoz Duo[®]), un disacárido presente en plantas resistentes a la desecación como determinados tipos de cactus (Figura 1). Otras sustancias que actúan a nivel intracelular, protegiendo de la hiperosmolaridad, son el eritritol y la L-carnitina presentes en la familia de lágrimas artificiales Optava[®].

La **tensión superficial** de un líquido hace que este se extienda más o menos sobre una superficie. El agua con electrolitos tiene una tensión superficial muy alta y ello es la causa que forme gotas separadas sobre una superficie. La presencia de surfactantes disminuye la tensión superficial de un líquido y ello hace que este se extienda sobre una superficie (concepto de humectabilidad) sin formar gotas. La lágrima humana contiene mucinas que

actúan como surfactantes para disminuir su tensión superficial y así igualar la tensión superficial epitelial determinando la formación de una película lagrimal uniforme. La capa lipídica también contribuye a dar estabilidad a la película lagrimal pero por otro mecanismo: evitando la evaporación acuosa.

Las lágrimas artificiales también contienen numerosos surfactantes (la mayoría de principios activos lo son) y cuanto más mucomiméticos mayor será su extensibilidad y estabilidad.

La **viscosidad** es la resistencia a la fricción entre las moléculas que constituyen un fluido. La lágrima humana es ligeramente más viscosa que el agua. Las lágrimas artificiales mejores son las isoviscosas o hiperviscosas ligeras puesto que aportan una mejor lubricación. Si son excesivamente viscosas, ofrecen una excesiva resistencia a ser extendidas por el parpadeo y por tanto producen visión borrosa.

El agua es el componente básico de todas las lágrimas artificiales alcanzando entre el 97% y 99% de su concentración. En la lágrima natural el agua constituye el 98,3%.

La formulación de las lágrimas artificiales incluye la presencia de polímeros u otras substancias que definen sus propiedades lubricantes, humectantes y mucoadhesivas, constituyendo el verdadero principio activo de las mismas. Se desarrollaran en otro apartado. Además según se presenten en envases multidosis o unidosis incluirán la presencia de conservantes o no, los cuales serán desarrollados posteriormente.

A pesar de que cada laboratorio intenta aportar un componente beneficioso (actinoquinol-protector frente radiación UV-, vitamina B12, Zn, etc. (Figura 2a: Relieve Total Care[®] y Figura 2b: Artelac Rebalance[®]), hasta la actualidad ninguna lágrima artificial se ha mostrado capaz de suplir la lágrima natural, en primer lugar por la complejidad de composición de esta última con componentes activos que se degradan rápidamente (por ejemplo vitaminas y factores de crecimiento) y en segundo lugar porque la producción natural de lágrima es virtualmente constante, mientras que las lágrimas artificiales sólo se pueden administrar intermitentemente.

Clasificación de las lágrimas artificiales

Se pueden clasificar según varios criterios: composición química, osmolaridad, presencia o no de conservantes, nombre comercial



Figura 1. Frasco multidosis sin conservantes con sistema de filtro patentado tipo ABAK[®]. En este caso contiene lágrima con trehalosa.



Figuras 2a. Relieve Total Care®. Figura 2b. Artelac Rebalance®.

etc. Aquí desarrollaremos las grandes familias de preparados comerciales según la composición química de su principio activo principal. Cada vez es más frecuente encontrar asociación de distintos principios activos con la finalidad de encontrar la lágrima ideal.

Soluciones salinas

Consisten en una dilución de sales minerales con agua bidentalada normalmente isoosmolar con la lágrima (300 mOsm/l). La más conocida es el **suero fisiológico**, dilución de cloruro sódico (NaCl) al 0,9% y es la base de la mayoría de preparados comerciales (Tabla 1).

Otros electrolitos juegan un papel importante en el metabolismo del epitelio corneal (K^+ , HCO_3^- , Ca^{2+}) y en el pH (fósforo (PO_4^{3-}), lac-

tato) y son la base de otras soluciones salinas como el **BSS*** (*Balanced Salt Solution*) o el **Ringer Lactato**. Corrales *et al* compararon distintas lágrimas artificiales sin conservantes *in vitro* llegando a la conclusión que la lágrima formulada con un balance electrolítico pobre (suero fisiológico) resulta ser más tóxica para la superficie ocular que las otras, independientemente del principio activo⁷.

Las soluciones salinas, sin otros principios activos, pueden aliviar los síntomas del ojo seco pero de manera breve puesto que su alta tensión superficial, su baja viscosidad y también baja lubricidad hacen que su tiempo de permanencia en contacto con la superficie ocular sea muy reducido.

La presencia de **fosfatos** puede condicionar la aparición de depósitos cárnicos en algunos pacientes predisuestos. En estos pacientes (que pueden desarrollar queratopatía en banda) es interesante utilizar los preparados sin fosfatos en su composición electrolítica (Tabla 1).

Mono y disacáridos

Tienen propiedades osmóticas y también lubricantes y nutrientes. El más utilizado es el **sorbitol** presente en lágrimas como *Siccafluid*[®], *Ofarsin*[®], *Systane*[®], *Artific*[®], *Hylo-Comod*[®] y *Lipolac*[®]. La **dextrosa** es uno de los componentes del BSS* mientras que la **glicerina** o **gliceral** es uno de los componentes de *Optava*[®].

Polisacáridos

Dextrano

Es un polímero ramificado de glucosa ligeramente ácido. Ejerce una alta presión oncótica y puede ser alergénico. El dextrano 70 es uno de los componentes de *Tears Humectante*[®].

| Producto, presentación, laboratorio | Principio activo | Conservante, lentes contacto | Excipiente Otros | PVP |
|--|--|------------------------------|---|-------|
| HIDRA-THEA Multidosis ABAK 10 ml Lab.THEA | NaCl 0,9% | Sin conservante Sí | NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ | 5,2€ |
| PHYLARM 16 Amp 10 ml LCA Pharmaceutical | NaCl 0,9% Borato sódico 0,02% | Sin conservante Sí | No | 4,65€ |
| XILIN Wash 20 Amp 5 ml Nicox | NaCl 0,9% Borato sódico Ác. Bórico | Sin conservante Sí | Agua aromatizada rosas | 5,83€ |

Tabla 1. Soluciones salinas.

| Producto, presentación, laboratorio | Principio activo | Conservante, lentes contacto | Excipiente Otros | PVP |
|---|---|------------------------------------|--|-------------|
| VISCOFRESH 0,5% 10 ó 30 unidosis 0,4 ml ALLERGAN | Carmelosa 5 mg/ml | Sin conservante No | NaCl, KCl, MgCl, CaCl ₂ , lactato sódico, HCl o Na OH (pH) | 2,22€-5,39€ |
| OPTAVA Multidosis 10 ml ALLERGAN | Carmelosa 5 mg/ml | Purite (oxicloro)0.01% No | Glicerol, Eritritol, L-Carnitina, NaCl, KCl, MgCl, borato, citrato. | 14,05€ |
| OPTAVA UD Monodosis ALLERGAN | Carmelosa 5 mg/ml | No | Glicerol, Eritritol, L-Carnitina, NaCl, KCl, MgCl, borato, citrato. | 15,55€ |
| OPTAVA Fusion 30 Multidosis 10 ml ALLERGAN | Carmelosa 5 mg/ml Hialuronato Na 0.1% | Purite (oxicloro) 0.01% No | Glicerina 0.9%, Eritritol 0.5%, NaCl, KCl, MgCl, CaCl. | 16,61€ |
| OPTAVA Fusion UD 30 monodosis 0.4 ml ALLERGAN | Carmelosa 5 mg/ml Hialuronato Na 0.1% | Sin conservante Sí | Glicerina 1%, Eritritol 0.5%, L-carnitina 0.25% NaC ₃ H ₅ O ₃ (lactato sódico), KCl, MgCl, borato, citrato. | 18-19€ |
| VISCOFRESH 1% 10 ó 30 unidosis 0,4 ml ALLERGAN | Carmelosa 10 mg/ml | Sin conservante No | NaCl, KCl, CaCl ₂ , lactato sódico, | 2,27€-5,48€ |
| ACUOLENS 30 unidosis 0,5 ml ALCON | Hipromelosa 3mg/ml | Sin conservante | NaCl, KCl, MgCl, CaCl ₂ , ZnCl, NaHCO ₃ , NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ | 5,48€ |
| COLIRCUSÍ HUMECTANTE Multidosis 15 ml ALCON | Hipromelosa 3mg/ml | Cloruro benzalconio (BAK) No | EDTA, NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ | 3,16€ |
| TEARS HUMECTANTE Multidosis 15 ml ALCON | Hipromelosa 3mg/ml | Cloruro benzalconio (BAK) No | Dextran 70, EDTA, NaCl, KCl, NaOH, HCl | 5,57€ |
| ARTIFIC 30 unidosis 0,5 ml ANGELINI | Hipromelosa 3,20 mg/ml | Sin conservantes Sí | NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , Sorbitol, agua | 5,73€ |
| ARTIFIC Multidosis 10 ml ANGELINI | Hipromelosa 3,20 mg/ml | Cetrimida No | NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , Sorbitol, EDTA, agua | 2,64€ |
| SYSTANE ultra Multidosis de 10 ml ALCON | Polietilenglicol 400, HidroxipropilGUAR HIPOsm | POLYQUAD 0,001% Sí | NaCl, CaCl, KCl, MgCl, ZnCl, ác. Bórico, sorbitol. | 10.50€ |
| SYSTANE ultra UD 30 monodosis de 0.7 ml ALCON | Polietilenglicol 400, HidroxipropilGUAR HIPOsm | Sin conservantes Sí | NaCl, CaCl, KCl, MgCl, ZnCl, ác. Bórico, sorbitol. | 11€ |
| SYSTANE Balance Multidosis 10 ml ALCON | Polietilenglicol 400, HidroxipropilGUAR, aceite mineral, dimiristoilfosfatidilglicerol, polioxil 40 estearato HIPOsm | POLYQUAD 0,001% No | NaCl, CaCl, KCl, MgCl, ZnCl, ác. Bórico, sorbitol, EDTA, sorbitan triestearato. | 12€ |
| SYSTANE Gel Drops Multidosis 10 ml ALCON | Polietilenglicol 400, HidroxipropilGUAR HIPOsm | POLYQUAD 0,001% No | NaCl, KCl, ác. Bórico, sorbitol, EDTA, aminometilpropanol. | 12€ |
| XILIN fresh 30 unidosis 0.4 ml NICOX | Carmelosa 5 mg/ml 0,5% | No Sí | NaCl, KCl, MgCl, CaCl ₂ , lactato sódico, HCl o Na OH (pH) | 5,32€ |
| XILIN Hydrate 30 unidosis 0.4 ml NICOX | Hipromelosa | No Sí | NaCl, KCl, MgCl, CaCl ₂ , lactato sódico, HCl o Na OH (pH) | 10,86€ |

Tabla 2. Polisacáridos mucílagos (continúa).

| Producto, presentación, laboratorio | Principio activo | Conservante, lentes contacto | Excipiente Otros | PVP |
|---|--|------------------------------|---|--------|
| SYSTANE Hidratación Multidosis 10 ml ALCON | Poliétilenglicol 400, HidroxipropilGUAR, Ác. Hialurónico 0,15% POLYQUAD 0,001% HIP0sm | SÍ | NaCl, CaCl, KCl, MgCl, ZnCl, ác. Bórico, sorbitol, EDTA, sorbitan triestearato. | 14€ |
| SYSTANE Hidratación UD 30 monodosis 0,7 ml ALCON | Poliétilenglicol 400, HidroxipropilGUAR, Ác. Hialurónico 0,15%, propilenglicol HIP0sm | NO SÍ | NaCl, KCl, ác. Bórico, sorbitol, EDTA, aminometilpropanol | 14,50€ |

Tabla 2. Polisacáridos mucílagos (continuación).

Mucílagos (gomas)

Son polímeros espesantes de origen vegetal. Los más comunes son los derivados de la celulosa. Aumentan la viscosidad sin influir demasiado en la tensión superficial, ni en la presión osmótica.

Pueden producir visión borrosa en función de su viscosidad, la cual aumenta rápidamente con aumentar levemente su concentración.

La **metilcelulosa** es el mucílago usado inicialmente y con el que se tiene más experiencia clínica. Se utiliza también como substancia viscoelástica en cirugía intraocular y como substancia de amplificación óptica asociada a lentes de contacto diagnósticas.

Como sustituto lagrimal los derivados de celulosa más usados son la **hipromelosa (hidroxipropilmethylcelulosa)** a concentraciones de 0,3% (3 mg/ml (la mayoría)) ó 0,32% (3,2mg/ml (Artific®)) y la **carmelosa (carboximethylcelulosa)** a 5 mg/ml (Viscofresh® 0,5%, Optava®) ó a 10 mg/ml (Viscofresh® 1%) (Tabla 2).

Determinados estudios *in vitro* atribuyen una muy superior mucoadhesividad a la carmelosa respecto a otros polímeros celulósicos y sintéticos⁸⁻¹¹.

Otro estudio atribuye propiedades antioxidantes a la hipromelosa^{12,13}.

El **hidroxipropil-guar** es otro mucílago derivado de la goma guar, polímero de manosa y galactosa procedente de una semilla de legumbre y que tiene un comportamiento peculiar: a pH=7,0 es totalmente líquido mientras que a pH algo más alcalino y en presencia de ion borato se produce una reacción química de gelificación. Dado que esta reacción es directamente proporcio-

nal a la concentración de borato y al pH la viscosidad resultante también puede ser variable. El gel resultante tendría propiedades mucomiméticas aumentando el tiempo de contacto con el epitelio córneo-conjuntival, posibilitando una mayor humectación y reparación del mismo en caso de epitelioptatía^{13,14}. Este mucílago es la base de las lágrimas de la familia Systane®.

Mucopolisacáridos

Se trata de substancias viscoelásticas con un comportamiento reológico no newtoniano ya que su viscosidad es variable según esté situada entre dos superficies (viscosidad alta) o según el movimiento a que se someta por ejemplo por el parpadeo (viscosidad baja). Por esta razón produce menor visión borrosa que los polímeros de celulosa^{1,15}.

Su tensión superficial también es mucho menor, asemejándose más a la de la lágrima humana.

El mucopolisacárido más utilizado como substituto lagrimal es el **ácido hialurónico** comercializado al 0,1% (por ej. Brudyal®), 0,15% (por ej. Lubristil® o Hyabak®), 0,18% (Vismed®), 0,2% (Hylo-Gel®) o 0,4% (Aquaoral®) (Tabla 3). En general a mayor concentración, menor tensión superficial y por tanto mayor contacto con la superficie ocular.

Otro aspecto a tener en cuenta en los preparados con ácido hialurónico (AH) es la longitud de la cadena puesto que las cadenas más largas retendrían mayor número de moléculas de agua y por tanto hidratarían mejor. A igualdad de concentración, una longitud de cadena más larga determina una mayor viscosidad, mayor capacidad de hidratación de la superficie ocular y mayor tiempo de permanencia en la superficie ocular.

| Producto, presentación, Príncipio activo laboratorio | Conservante, lentes contacto | Excipiente Otros | PVP |
|---|--|---|---|
| VISMED 20 monodosis 0,3 ml Brudylab SL | Hialuronato Sódico 0,18% HIPOsm | Sin conservantes Sí | NaCl, KCl, NaH ₂ PO ₄ , MgCl, CaCl, citrato sódico 15-20€ |
| VISMED Multidosis 10 ml Brudylab SL | Hialuronato Sódico 0,18% HIPOsm | Sin conservantes Sí | NaCl, KCl, NaH ₂ PO ₄ , MgCl, CaCl, citrato sódico 15-20€ |
| VISMED GEL 20 monodosis 0,45 ml Brudylab SL | Hialuronato Sódico 0,3% HIPOsm | Sin conservantes Sí | NaCl, KCl, NaH ₂ PO ₄ , MgCl, CaCl, citrato sódico 18-22€ |
| HYLUPROTECT Multidosis 10 ml Lab.THÉA | Hialuronato Sódico 0,1% | PHMB(polihexanida) Sí | EDTA, NaH ₂ PO ₄ 9,53€ |
| HYBAK Multidosis 10 ml Lab.THÉA | Hialuronato Sódico 0,15% HIPOsm | Sin conservantes Sí | Actinoquinol, NaCl 0,5%, trometamol, HCl 12,82€ |
| LUBRISTIL Multidosis 10 ml ANGELINI | Hialuronato Sódico 0,15% HIPOsm | Sin conservantes Sí | NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ 12,5€ |
| LUBRISTIL 30 Unidosis 0,3 ml ANGELINI | Hialuronato Sódico 0,15% HIPOsm | Sin conservantes Sí | NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ 14,00€ |
| LUBRISTIL gel 30 Unidosis 0,3 ml ANGELINI | Hialuronato Sódico 0,15% XANTAM GUM 1% HIPOsm | Sin conservantes No | NaCl, KCl, MgCl, CaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , citrato, glicerol 15,00€ |
| OXYAL Multidosis 10 ml Lab.LLORENS | Hialuronato Sódico 0,15% | OXYD Sí | PROTECTOR(polímero sintético), NaCl, KCl, ác. Bórico, MgCl, CaCl 5,3€ (libre) |
| OXYAL 20 monodosis 0,35 ml Lab.LLORENS | Hialuronato Sódico 0,15% | Sin conservantes Sí | PROTECTOR(polímero sintético), NaCl, KCl, ác. Bórico, MgCl, CaCl 6,0€ (libre) |
| AQUORAL 20 monodosis 0,5 ml Esteve | Hialuronato Sódico 0,4% HIPOsm | Sin conservante Sí | NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ 10,5€ |
| AQUORAL Multidosis 10 ml Esteve | Hialuronato Sódico 0,4% HIPOsm | Sin conservante Sí | NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , Artelac Spánchez Múltidosis 12,5-13,5€ |
| ARTELAC SPLASH Multidosis 10 ml Bausch&Lomb | Hialuronato Sódico 0,24% | Sin conservantes Sí | NaCl, KCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ 13,47€ |
| Artelac Splash Unidosis 30 unidosis 0,5 ml Bausch&Lomb | Hialuronato Sódico 0,2% | Sin conservantes Sí | NaCl, KCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ 13-16€ |
| Artelac Rebalance Multidosis 10 ml Bausch&Lomb | Hialuronato Sódico 0,15%, polietilenglicol 8000 (0,5%) | OXYD Sí | NaCl, KCl, MgCl, CaCl, vitamina B12 15,23€ |
| Artelac Rebalance Monodosis Bausch&Lomb | Hialuronato Sódico 0,15%, polietilenglicol 8000 (0,5%) | Sin conservantes Sí | NaCl, KCl, MgCl, CaCl, vitamina B12 17-18€ |
| NAVITAE Multidosis 15 ml Llorens | Hialuronato Sódico 0,15% | N-hidroximetilgli- cinato 0,002% Sí | Beta-glucan carboximetil, Vitamina A +E (con polietilenglicol), edetado sódico, solución isotónica. 5,50€ Libre |

Tabla 3. Polisacáridos: mucopolisacáridos (continúa).

| Producto, presentación, laboratorio | Principio activo | Conservante, lentes contacto | Excipiente Otros | PVP |
|--|--|------------------------------|--|----------------|
| Visionlux Multidosis 10 ml Llorens | Hialuronato Sódico 0,30% HIPOsm | SCO® Sí | Vitamina B12 y B5. Solución hiposmolar NaCl, KCl, ác. Bórico, MgCl, CaCl, | 6,50€ Libre |
| Hylo-Comod Multidosis 10 ml Brill Pharma | Hialuronato Sódico 0,1% | Sin conservantes Sí | NaCl, sorbitol, citrato | 13,87 € |
| Hylo-Parin Multidosis 10 ml Brill Pharma | Hialuronato Sódico 0,1% Heparina sódica | Sin conservantes Sí | NaCl, sorbitol, citrato | 24,77€ |
| Hylo-Dual Multidosis 10 ml Brill Pharma | Hialuronato Sódico 0,05% Ectoína 2% | Sin conservantes Sí | NaCl, sorbitol, citrato | 19,81€ |
| Hylo-Gel Multidosis 10 ml Brill Pharma | Hialuronato Sódico 0,2% | Sin conservantes Sí | NaCl, sorbitol, citrato | 15,64€ |
| Olixia pure Multidosis 10 ml CROMA Pharma | Hialuronato Sódico 0,15% | Sin conservantes Sí | NaCl, Na_2PO_4 , <i>Leontopodium alpinum</i> | 12,50€ |
| Olixia care Multidosis 10 ml CROMA Pharma | Hialuronato Zn 0,15% | Sin conservantes Sí | NaCl, Na_2PO_4 , <i>Leontopodium alpinum</i> | 12,75€ |
| THEALOZ Duo Multidosis ABAK 10 ml Lab.THÉA | Hialuronato Sódico 0,15% Trealosa 3% HIPOsm | Sin conservantes Sí | NaCl 0,5%, trometamol, HCl | 16,8€ |
| THEALOZ Duo Gel 30 Monodosis 0,4 g Lab.THÉA | Hialuronato Sódico 0,15% Trealosa 3% Carbómero 974P 0,25% HIPOsm | Sin conservantes No | NaCl 0,5%, trometamol, HCl | 19€ |
| BRUDYAL 20 Monodosis 0,4 ml Brudylab SL | Hialuronato Sódico 0,1% | Sin conservantes Sí | NaCl, borato + edetato 0,1% | 9-10€ |
| XILIN HA Multidosis 10 ml Nicox | Hialuronato Sódico 0,2% | NaBO_3 Sí | No específica | 8,37€ |
| NEOVIS Multidosis 10 ml Horus Pharma | Hialuronato Sódico 0,18% HIPOsm | Sin conservantes Sí | NaCl, KCl, NaH_2PO_4 , MgCl, CaCl, citrato sódico | 11,90€ |
| NEOPT 30 Monodosis 0,25 ml Horus Pharma | Hialuronato Sódico 0,2% | Sin conservantes Sí | NaCl, NaH_2PO_4 | 9,90€ |
| NEOPT MULTI Colirio 15 ml Horus Pharma | Hialuronato Sódico 0,2% | NaBO_3 Sí | NaCl, NaH_2PO_4 | 7,40 € |

Tabla 3. Polisacáridos: mucopolisacáridos (continuación).

La longitud de la cadena se estima indirectamente mediante la determinación del Peso Molecular Medio de una solución y se mide en Dalton (Da). Entre las lágrimas artificiales comercializadas con AH existe una gran variabilidad entre el Peso Molecular

Medio y va desde 0,4 MDa para el Hyabak® hasta los 2,3 MDa para el Lubristil® pasando por los 0,75 MDa del Aquoral®, 1,2 MDa del Vismed®, 1,66 MDa del Xilin HA®, 1,78 MDa del Brudyal® o los 2,1 MDa del Hylo-Gel®.

Estudios comparativos *in vitro* han demostrado una mayor protección de las células epiteliales corneales frente a la toxicidad de los rayos ultra-violetas y conservantes como el cloruro de benzalconio mediante ácidos hialurónicos de alto peso molecular frente a ácidos hialurónicos de menor peso molecular o soluciones salinas¹⁶⁻¹⁸. La concentración de ácido hialurónico también puede influir en el tiempo de permanencia y por tanto la protección de la superficie ocular.

La vida media en contacto con la superficie ocular de diferentes sustitutos lagrimales ha sido evaluado mediante gamma-scintografía mostrando los siguientes resultados: ác. Hialurónico 0,2% 321 segundos, hipromelosa 0,3% 44 seg., alcohol polivinílico 1,4% 39 seg, lo cual significa una relevante mayor adhesividad de los mucopolisacáridos respecto a los otros principios activos.

El tiempo de permanencia es uno de los motivos por los que el ácido hialurónico ha demostrado propiedades de cicatrización corneal y antioxidantes, aunque no el único ya que su mejor repartición por toda la superficie corneal, especialmente en el tercio inferior, mejora en mucho la protección corneal^{15,19-23}.

Vismed®, Lubristil®, Thealoz Duo® y Oxyal® se formulan de forma hipoosmolar para compensar la hiperosmolaridad lagrimal de los pacientes con ojo seco aunque su beneficio es controvertido^{4,19,23}.

Polímeros sintéticos

Derivados del vinilo

El vinilo es una cadena alifática con dos carbonos que puede polimerizarse. Cuando uno de sus átomos de hidrógeno se substituye por un grupo hidroxílico o alcohol (-OH), un grupo pirrolidónico (-NOC₄H₆), un grupo carboxílico (-COOH) o de cloruro (Cl-) resultan respectivamente el polivinil alcohol (PVA), la polivinil pirrolidona (PVP o povidona), el ácido poliacrílico (carbómero) y el cloruro de polivinilo.

El **alcohol polivinílico (PVA)** usado comúnmente al 1,4% se usó inicialmente como vehículo de otros colirios. Posee una baja viscosidad aunque una buena adsorción al epitelio dada su baja tensión superficial dándole un buen tiempo de permanencia, confiriéndole en general propiedades estabilizadoras de la película lagrimal.

La **povidona (PVP)** actúa como un surfactante no iónico reduciendo la tensión superficial de la solución salina en la que está disuelta

facilitando su extensión sobre el epitelio de la superficie ocular y así la humectación del mismo. Es un agente que induce poca viscosidad y lo podemos encontrar a diferentes concentraciones (0,5%, 1.5%, 2%, 3% y 5%) en el mercado (Tabla 4).

Laboratorios Salvat con la línea Relive® ha apostado por esta molécula puesto que han demostrado en experimentación celular que consigue una mayor velocidad de reepitelización respecto al ácido hialurónico.

El **ácido acrílico (carbómero)** es una cadena de gran peso molecular que le confiere mayor viscosidad respecto a los otros derivados del vinilo manteniendo la baja tensión superficial y la alta hidrofilia de los mismos.

Los más usados en clínica son el carbomer 934P, carbomer 940 y carbomer 974P a una concentración de 0,3%, 0,2% y 0,25% respectivamente (Tabla 4).

Se caracterizan por tener un alto tiempo de permanencia por lo que pueden aplicarse nocturnamente. Producen visión borrosa transitoria. Debbash *et al.* han demostrado *in vitro* un efecto citoprotector y antioxidante del carbomer 934P reduciendo los efectos tóxicos del cloruro de benzalconio cuando se usa con dicho conservante^{12,19}.

Derivados del etilenglicol

Son polímeros cuya viscosidad aumenta con el peso molecular, tienen buenas propiedades surfactantes por lo que disminuyen la tensión superficial y poseen una buena adhesión a las mucosas.

El **polietilen glicol 400 (0,4%)** es un componente de Hypotears® y Systane®, mientras que el **polipropilen glicol (0,3%)** forma parte de Systane®.

Se usan no sólo como componente de lágrimas artificiales sino también como geles limpiadores palpebrales y de lentes de contacto¹.

Lípidos

Son substancias orgánicas formadas por ésteres de ácidos grasos, insolubles en agua. Tópicamente los más usados en el tratamiento del ojo seco son de la familia de las ceras como el petrolatum (parafina, vaselina) y la lanolina (Tabla 5).

Tienen un efecto lubricante sin disolución con la lágrima natural por lo que producen visión borrosa. Su uso está limitado a los

| Producto, presentación, laboratorio | Principio activo | Conservante, lentes contacto | Excipiente Otros | PVP |
|---|---|-----------------------------------|---|--------------|
| LIQUIFILM LAGRIMAS Multidosis 15 ml ALLERGAN | Alcohol polivinílico 14 mg/ml | Cloruro benzalconio 0,005% No | NaH ₂ PO ₄ , NaCl, EDTA, NaOH ó HCl (pH) | 3,12€ |
| LIQUIFRESH 10 o 30 monodosis 0,4 ml ALLERGAN | Alcohol polivinílico 14 mg/ml Povidona 6mg/ml | Sin conservantes Sí | NaCl HCl ó NaOH (pH) | 3,55€-10,12€ |
| OCULOTECT Multidosis 10 ml NOVARTIS | Povidona 50mg/ml | Cloruro benzalconio 0,005% No | NaCl, CaCl, KCl, MgCl, lactato sódico y ác.bórico. | 2,73€ |
| OCULOTECT 20 Monodosis 0,4 ml NOVARTIS | Povidona 50 mg/ml | Sin conservantes Sí | NaCl, CaCl, KCl, MgCl, lactato sódico y ác.bórico. | 3,78€ |
| FILMABAK Multidosis 10 ml Lab.THÉA | Povidona 2% | Sin conservante Sí | NaCl, CaCl, KCl, MgCl, lactato sódico y ác.bórico. | 12,13€ |
| VISTIL Multidosis 10 ml Lab.LLORENS | Alcohol polivinílico 1,4% | OXYD 0,06% Sí | NaCl, EDTA 0,01% | 3,2€ (Libre) |
| SICCAFLUID 0,25% Gel oftálmico 10g Lab.THÉA | Carbómero 974P 0,25% Alcohol polivinílico 0,5% | Cloruro benzalconio 0,006% No | Sorbitol, monohidrato de lisina, acetato sódico | 3,28€ |
| SICCAFLUID monodosis 30-60 monodosis Lab.THÉA | Carbómero 974P 0,25% Alcohol polivinílico 0,5% | Sin conservantes No específica | Sorbitol, monohidrato de lisina, acetato sódico | 5,48-7,23€ |
| VISCOTEARNS Tubo 10g ALCON | Carbómero 940 0,2% | Cetrimida 0,01% No | Sorbitol, EDTA, NaOH | 9,38€ |
| LACRYVISC Tubo 10g ALCON | Carbómero 934P 0,3% | Cloruro benzalconio 0,005% No | Sorbitol, NaOH | 9,26€ |
| LACRYVISC 20 monodosis 0,5 g al 0,3% ALCON | Carbómero 934P 0,3% | Sin conservante No | Sorbitol, NaOH | 7,82€ |
| LIPOLAC Tubo 10 g FARMA-LEPORI | Carbómero 2 mg/g | Cetrimida No | Sorbitol, triglicéridos cadena media, NaOH | 3,5€ |
| OFARSIN 30 monodosis 0,6 g Bausch & Lomb | Carbómero 2 mg/g | No | Sorbitol, triglicéridos cadena media, NaOH, Na ₂ PO ₄ | 4,39€ |
| RECUGEL Mono 30 monodosis 0,6 ml Bausch & Lomb | Carbómero | No No | Dexpantenol 50 mg/g (5%), EDTA, NaOH | 16-18€ |
| RECUGEL Tubo 10 g Bausch & Lomb | Carbómero Cetrimida | Cetrimida No | Dexpantenol 50 mg/g (5%), EDTA, NaOH | 12-14€ |
| RELIVE VISCO 30 monodosis de 0,4 ml Salvat | Povidona 3% | Sin conservantes Sí | Glicerina 1%, NaCl, Na ₂ HPO ₄ | 12,6 € |
| RELIVE ISO 30 monodosis de 0,4 ml Salvat | Povidona 1% | Sin conservantes Sí | Glicerina 1%, NaCl, Na ₂ HPO ₄ | 12,6 € |

Tabla 4. Polímeros sintéticos: derivados del vinilo y del etilén glicol (continúa).

| Producto, presentación, laboratorio | Principio activo | Conservante, lentes contacto | Excipiente Otros | PVP |
|--|---|------------------------------|--|--------|
| RELIVE HIPO 30 monodosis de 0,4 ml Salvat | Povidona 1% HIPOsm | Sin conservantes Sí | Glicerina 1%, NaCl, Na ₂ HPO ₄ | 12,6 € |
| RELIVE TOTAL CARE 20 monodosis de 0,4 ml Salvat | Povidona 1,5% | Sin conservantes Sí | Actinoquinol, Cianocobalamina (vit B12), NaCl, Na ₂ HPO ₄ , K H ₂ PO ₄ , EDTA | 12-14€ |
| NEOFLUID 30 Monodosis 0,4 ml Horus Pharma | Povidona 1,5% Hialuronato Sódico 0,05% | Sin conservantes Sí | Na ₂ PO ₄ , NaCl NaPO ₄ , EDTA | 10,20€ |
| NEOFLUID multi Multidosis 10 ml Horus Pharma | Povidona 1,5% Hialuronato Sódico 0,05% | Sin conservantes Sí | Na ₂ PO ₄ NaCl NaPO ₄ EDTA | 9,80€ |
| XILIN Gel Tubo 10 g Nicox | Carbómero 0,2% | NaBO ₃ No | No específica | 6,97€ |

Tabla 4. Polímeros sintéticos: derivados del vinilo y del etilén glicol (continuación).

| Producto, presentación, laboratorio | Principio activo | Conservante, lentes contacto | Excipiente Otros | PVP |
|--|------------------------|------------------------------|--|-------|
| LACRILUBE Tubo 3,5 g ALLERGAN | Ninguno | Clorbutanol 5 mg/g No | Vaselina filante 550 mg/g, Vaselina filante 550 mg/g, Vaselina líquida 425 mg/g, Lanolina, derivados no iónicos | 4,36€ |
| LUBRIFILM Tubo 5 g ALCON | Ninguno | No No | Petrolato blando 600 mg/g, aceite mineral blanco 300 mg/g, Lanolina anhidra 100 mg/g | 6,75€ |
| TEARS LUBRICANTE Tubo 3,5 g ALCON | Ninguno | No No | Vaselina líquida 3%, Lanolina líquida anhidra 3% | 4,10€ |
| VITA-POS Tubo 5 g Brill Pharma | Vitamina A 250 IE/g | No No | Vaselina, Parafina | 7,50€ |
| XILIN Night Tubo 5 g Nicox | Ninguno | No No | Parafina blanca, aceite mineral blanco, alcoholes lanolina | 4,55€ |

Tabla 5. Lípidos.

ojos secos severos, pacientes con metaplasia escamosa y normalmente se restringe su uso a aplicaciones nocturnas por su menor interferencia con la visión (Figura 3).

Lipolac® fue la primera lágrima que en un intento de parecerse a la lágrima natural incorpora triglicéridos de cadena media como excipiente de un polímero sintético (carbómero) con la finalidad de aportar el componente lipídico a la lágrima artificial. Ofarsin® y últimamente Systane Balance® han mejorado el mismo concepto (Figura 4).



Figura 3. Las pomadas son exclusivamente lipídicas y son excelentes lubricantes aunque se aconseja solo su uso nocturno al producir visión borrosa persistente.



Figura 4. Esta marca comercial ha apostado por el HP-Guar como principio activo en este caso combinado con un componente lipídico indicado en ojos secos evaporativos.



Figura 5. Envases monodosis sin conservantes. Uno de los mayores logros farmacéuticos para la administración de las lágrimas artificiales.

Conservantes y lágrimas artificiales

Actualmente podemos encontrar lágrimas artificiales con tres presentaciones:

- Frasco multidosis con conservantes.
- Frasco multidosis sin conservantes que impide la contaminación bacteriana gracias al sistema valvular o de filtro del envase (mecanismos bajo patente y entre los más conocidos están el sistema COMOD® o ABAK®).
- Envases uni o monodosis sin conservantes (Figura 5).

Los envases monodosis presentan poca pero variable cantidad de lágrima (0,3-0,7 ml) sin conservantes y están pensados para una sola aplicación y a continuación desechar el envase. Algunos permiten tapar el envase y aprovechar su contenido para una segunda aplicación aunque no se garantiza la esterilidad.

Han supuesto una verdadera revolución farmacéutica en los últimos años y una verdadera mejora para los pacientes. Sin embargo, resultan más caros y el cumplimiento terapéutico es menor al ser más incómoda su utilización (el paciente tiene que llevar gran cantidad de viales para su uso crónico).

El sistema ABAK fue el pionero como fórmula alternativa a la dispensación de colirios sin conservante. Se trata de un frasco multidosis que lleva un sistema filtrante formado por una membrana multicapa de nylon con un poro de 0,2 µm que impide su

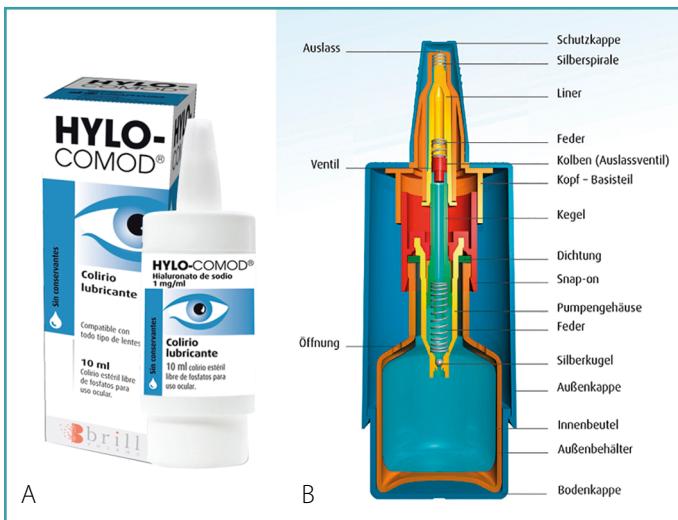


Figuras 6a y 6b. Distintas marcas comerciales apuestan últimamente por un mismo envase multidosis sin conservante con el objetivo de facilitar el cumplimiento. Mantiene 3 meses la esterilidad.

contaminación bacteriana. Se garantiza su esterilidad durante 3 meses al igual que otros envases aparecidos recientemente (Figura 6a y Figura 6b). Otros envases valvulados y con muelle para instilación de gotas garantizan su esterilidad durante 6 meses (sistema COMOD®: Hylo-Comod, Hylo-Gel) (Figura 7a y Figura 7b).

El resto de colirios multidosis deben contener una substancia conservante que garantice su esterilidad durante su uso. Por tanto los conservantes serán productos capaces de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos.

A continuación clasificamos los conservantes más usados en la farmacología de las lágrimas artificiales:



Figuras 7a y 7b. Frasco multidosis sin conservantes valvulado mediante una bola de plata y con muelle sistema COMOD®. Mantiene 6 meses la esterilidad.

- **Derivados mercuriales**, como el timerosal, pueden encontrarse en colirios de formulación antigua puesto que han caído en desuso, en primer lugar por motivos ecológicos de contaminación ambiental de la industria del mercurio (Hg), pero también por una marcada tendencia a producir reacciones alérgicas tras un uso crónico. Son reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV y se manifiestan como conjuntivitis papilar gigante o dermatconjuntivitis. Sin embargo su toxicidad epitelial aguda es inferior a otros conservantes.
- **Alcoholes**: son disolventes lipídicos y así actúan a nivel de la pared microbiana. El clorbutanol forma parte de estos conservantes y está presente en la formulación del Lacrilube®.
- **Compuestos de amonio cuaternario**. Son compuestos bipolares muy hidrosolubles que poseen actividad tensioactiva, es decir, reduciendo la tensión superficial (surfactante). Su actividad detergente de disolución de las membranas celulares de los microorganismos determina su capacidad antimicrobiana, más o menos potente.
- El conservante de colirios más ampliamente utilizado en la actualidad es el cloruro de benzalconio (BAK) a concentraciones entre 0,004-0,02%. Es un bactericida y fungicida excelente incluso frente a bacterias gram-

negativas especialmente cuando se asocia a ácido edetático (EDTA 0,1%). El período de conservación aconsejado en colirios que contienen BAK es de un mes.

- Forman parte de esta misma familia de conservantes la cetrimida (bromuro de cetrimonio) presente en Lipolac® y en Artific® con una validez de 4 y 6 semanas respectivamente una vez abiertos. El cloruro de polidronio (POLYQUAD®) 0,001% es usado en Systane® y a pesar de su baja concentración le confiere un poder conservante durante 6 meses tras abrir el envase según figura en su ficha técnica.
- **Amidinas**, como la clorhexidina y otros derivados bi-guanídicos. Tienen actividad frente a las amebas. La polihexanida (PHMB) es usado como producto desinfectante de lentes de contacto blandas. Está presente como conservante en Hyluprotect® y se permite utilizar la solución una vez abierto el frasco hasta 3 meses.
- **Complejos de oxícloro**. Son moléculas derivadas del clorito (NaClO_2) que penetran fácilmente en el interior de las membranas alterando las funciones intracelulares. El más conocido es el Purite® como conservante de colirio multidosis de carmelosa (Optava® y Optava Fusión®) y permite su utilización durante 6 meses tras su apertura.
- **Perborato sódico**. Este compuesto químico, activo frente microorganismos se degrada rápidamente al contacto con las enzimas de la lágrima (catalasa, lisozima, etc.) por lo que produciría menos toxicidad que otros conservantes a nivel epitelial.
- Su degradación consiste en la formación de iones Boro y sodio (presentes en la lágrima natural) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2 , agua oxigenada) que a su vez se degradaría en H_2O y O_2 por acción de las catalasas. Se puede encontrar en los colirios multidosis de Xilin® y Neopt® y no se aconseja su conservación más allá de un mes.
- **OXYD®**, cuya formulación está protegida por patente, tendría un mecanismo de acción similar transformándose tras el contacto de las enzimas de la superficie ocular en cloruro sódico, agua y oxígeno. Está presente en Vistil® y Oxyal®, cuya duración una vez abierto el frasco es de 60 días.

Los efectos secundarios de los conservantes son básicamente dos: reacciones de tipo alérgico y toxicidad directa.

Es bien conocida la toxicidad de los conservantes a pesar de ser usados a concentraciones muy bajas. La toxicidad es dosis dependiente, así a altas concentraciones producen lisis celular al disolver las membranas celulares por su efecto detergente (necrosis celular). A concentraciones más bajas pueden romper las uniones intercelulares y pueden detener el crecimiento celular y desencadenar apoptosis (muerte celular programada sin inflamación). El cloruro de benzalconio (BAK) es el conservante más utilizado en la formulación de colirios oftalmológicos y sin duda también el más estudiado. Su citotoxicidad ha sido demostrada *in vitro* e *in vivo* sobre el epitelio córneo-conjuntival. A concentración de 0,005% es directamente tóxico para las células superficiales causando erosiones epiteliales. A concentración de 0,007% es capaz de lisar el 50% de las células conjuntivales cultivadas en tan solo 90-100 segundos. Al 0,01%, concentración usada en la mayoría de colirios, el BAK estimula la infiltración del limbo y la conjuntiva por células inflamatorias además de provocar un retraso de reepitelización corneal.

Los efectos sobre la lágrima son aún más devastadores puesto que a tan sólo una concentración de 0,004% el BAK, al tener propiedades físicoquímicas de detergente, disuelve la capa lipídica de la lágrima dándole inestabilidad y disminuyendo el tiempo de ruptura de la película lagrimal. Este efecto sería exactamente el opuesto al que se pretende con los principios activos de las lágrimas artificiales^{24,25}.

Debbash et al ha demostrado que los colirios que contienen BAK producen un aumento significativo de la liberación de aniones superóxido (estrés oxidativo) en comparación con colirios sin conservantes, probablemente consecuencia de la misma apoptosis celular. Esta liberación de radicales libres sería parcialmente contrarrestada por el ácido hialurónico y el carbómero 934P según este estudio¹⁹.

Otros estudios han evidenciado que incluso a concentraciones de 0,001%-0,0001%, el cloruro de benzalconio (BAK) destruye las zónulas ocludentes ("tight junctions") de las células epiteliales corneales²⁵.

El epitelio corneal constituye una barrera de difusión que impide el paso de substancias polares como agua e iones contribuyendo al estado de deshidratación del estroma corneal. La función de

barrera del epitelio corneal es posible gracias a la presencia de las zónulas ocludentes que sellan el espacio intercelular. Por tanto la toxicidad del cloruro de benzalconio afectará la permeabilidad del epitelio corneal a diferentes substancias como por ejemplo a la fluoresceína que se ha utilizado para medir su difusión a través del epitelio. Así, Gobbels *et al.*, valoraron la permeabilidad del epitelio corneal de 40 pacientes con ojo seco antes y después de un tratamiento con dos modalidades de lágrima artificial: un grupo recibió la misma lágrima sin conservante y otro la recibió con cloruro de benzalconio al 0,005%. Tras 6 semanas de tratamiento a una frecuencia entre 6 y 9 veces al día se midió la permeabilidad epitelial que a nivel basal ya era 2,7 veces superior al grupo control sano sin ojo seco. En el grupo con lágrimas sin conservantes la permeabilidad mejoró significativamente (-37%; $p < 0,001$) mientras que los que habían usado lágrimas con conservante habían aumentado su permeabilidad epitelial (+21%; $P = 0,05\%$). La conclusión a la que llegan los autores es que el cloruro de benzalconio contrarresta el efecto beneficioso de la lágrima artificial sobre la superficie ocular cuando se usa frecuentemente²⁶.

López Bernal y Ubels contrastaron la permeabilidad corneal a la carboxifluoresceína tras tratamiento con varias soluciones con y sin conservantes. La solución con cloruro de benzalconio al 0,01% incrementaba la absorción de fluoresceína entre 9,24 y 99,28 veces, las soluciones con timerosal al 0,004% y Poliquad® al 0,001% incrementaban de 0 a 4 veces dicha permeabilidad, mientras que las soluciones sin conservantes no la incrementaban en absoluto²⁷.

Otros estudios demuestran el perjuicio de las lágrimas artificiales con conservantes sobre la inflamación conjuntival, la disminución de la densidad de células caliciformes en conjuntiva y la falta de alivio de los síntomas de ojo seco^{28,29}.

Pocos estudios independientes existen en relación a los conservantes considerados suaves (Polyquad®, Purite®, OXID®, Perborato) aunque el grupo de Baudouin ha publicado resultados de toxicidad *in vitro* comparativos de estos conservantes valorando la liberación de Interleuquina-8 y la expresión de ocludina (proteína de las *tight junctions* epiteliales) como marcadores de dicha toxicidad²⁴ (Figura 8). Sus conclusiones fueron que los productos sin conservantes no inducen efectos tóxicos mientras que Perborato y Polyquad® inducen efectos tóxicos leves tras aplicaciones repetidas durante 72 h. Timerosal y OXID® indujeron muerte celular al igual que BAK pero tardaron más tiempo en inducirla (72 horas)³⁰.

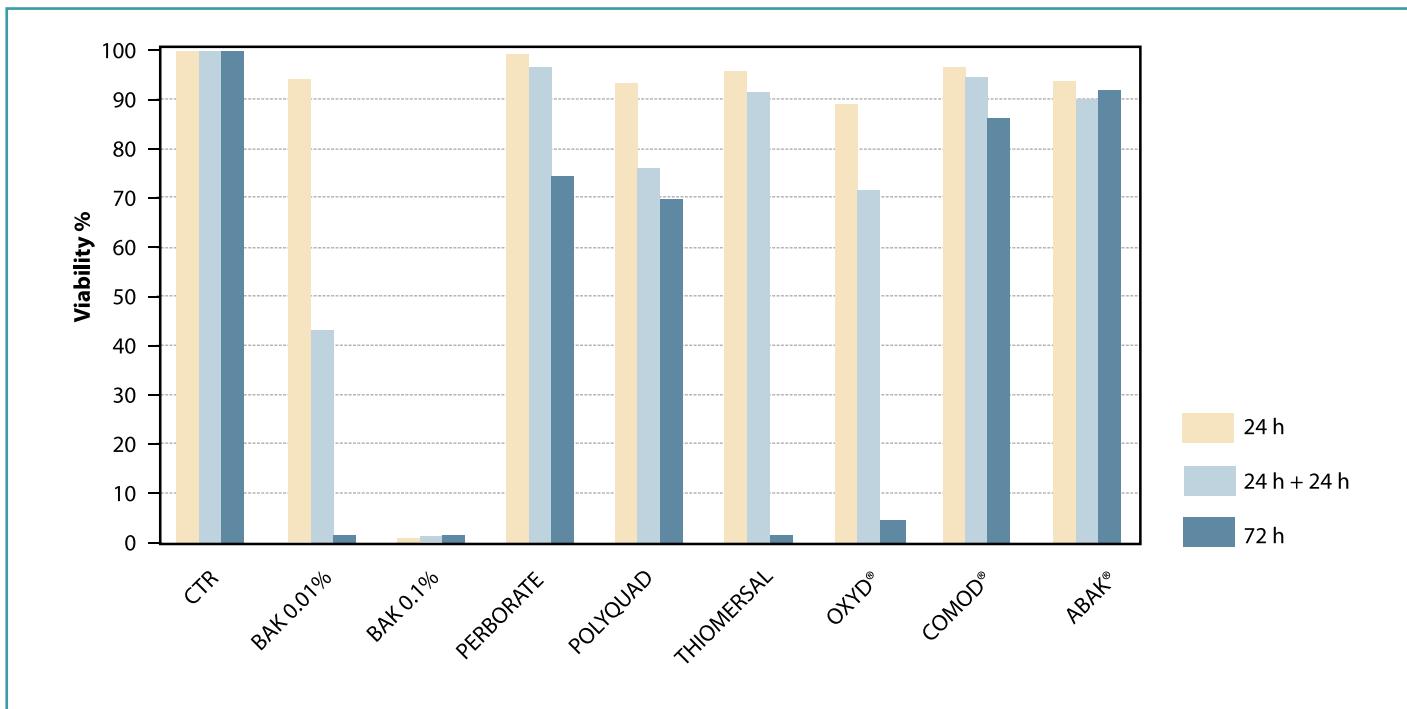


Figura 8. Viabilidad celular *in vitro* tras incubación con diferentes conservantes durante 24 h, 24 + 24 h o 72 h según publican Meloni M, Pauly A, et al³⁰.

Como conclusión cabe destacar que siempre es recomendable evitar el uso de conservantes y que su toxicidad puede representar un problema en las siguientes situaciones¹³:

- Cuando el colirio se aplica con una frecuencia superior a las 4 veces diarias.
- Cuando se usan lentes de contacto.
- Cuando la superficie ocular está dañada (queratitis sicca).
- Cuando hay una obstrucción del sistema de drenaje u otras causas de disminución del aclaramiento lagrimal.

Bibliografía

1. Murube J. Tratamiento substitutivo del ojo seco: lágrimas artificiales. En: Murube J. *Ojo seco-Dry eye*. Tecnímedia Ed. 1997. 73º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. 39:189-206.
2. Sedó S, Torras J. La superficie ocular (1ª parte). *Annals d'Oftalmología*. 2001;9(3):136-56.
3. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2001;45 (Suppl 2):S203-S210.
4. Wee WR, Wang XW, McDonnellb PJ. Effect of artificial tears on cultured keratocytes in vitro. *Cornea*. 1995;14:273-9.
5. Huang AJ, Bellgegrün R, Hanninen L, et al. Effects of hypertonic solutions on conjunctival epithelium and mucinlike glycoprotein discharge. *Cornea*. 1989;8:15-20.
6. Motolko M, Breslin CW. The effect of pH and osmolarity on the ability of tolerate artificial tears. *Am J Ophthalmol*. 1981;91:781-4.
7. Corrales RM, Diebold Y. In vitro toxicity of non-preserved artificial-tear formulations. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001;76(10):613-9.
8. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(Suppl 2):S227-39.
9. Hunt G, Kearney P, Kellaway IW. Mucoadhesive polymers in drug delivery systems. In: Johnson P, Lloyd-Jones J (eds): *Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques*. Chichester, UK. Ellis Horwood Ltd, 1987:180-99.
10. Park H, Robinson JR. Mechanisms of mucoadhesion of poly (acrylic acid) hydrogels. *Pharm Res*. 1987(4):457-64.
11. Grene RB, Lankston P. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 1992;11(4):294-301.
12. Rieger G. Anti-oxidative capacity of various artificial tear preparations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(3):222-6.
13. Rodriguez Ares T, Benítez del Castillo JM, López Valladares MJ. Lágrimas artificiales. En: Benítez del Castillo. *Superficie ocular*. LXXX

- Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Córdoba 2004. 28:269-272.
14. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res.* 2004; 8:55-62.
 15. Debbasch C, Pisella PJ. Cytotoxicity evaluation of three tear substitutes used in the treatment of dry eye syndromes. *J Fr Ophthalmol.* 2000;23(9):863-9.
 16. Thierry Pauloïna, Melody Dutota, Jean-Michel Warneta, et al. In vitro modulation of preservative toxicity: High molecular weight hyaluronan decreases poptosis and oxidative stressinduced by benzalkonium chloride. *Eur J of Pharm Sciences.* 2008;34:263-73.
 17. Thierry Pauloïna, Mélody Dutot, Francine Joly, Jean-Michel Warnet, Patrice Rat. High molecular weight hyaluronan decreases UVB-induced apoptosis and inflammation in human epithelial corneal cells. *Molecular Vision.* 2009;15:577-83.
 18. Thierry Pauloïna, Melody Dutota, Hong Liang, et al. Corneal Protection With High-Molecular-Weight Hyaluronan Against In Vitro and In Vivo Sodium Lauryl Sulfate-Induced Toxic Effects. *Cornea.* 2009;(28):1032-41.
 19. Debbasch C, De la Salle SB. Cytoprotective effects of hyaluronic acid and Carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(11):3409-15.
 20. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:821-5.
 21. Nakamura S, Okada S. Development of a rabbit model of tear film instability and evaluation of viscosity of artificial tear preparations. *Cornea.* 2004;23(4):390-7.
 22. Avisar R, Creter D. Comparative study of tear substitutes and their immediate effect on the precorneal tear film. *Isr J Med Sci.* 1997;33(3):194-7.
 23. Lester M, Orsoni CJ. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye.* 2000;14(Pt 6):892-8.
 24. Baudouin C. Iatrogenic disorders of the ocular surface. In: Hoang-Xuan T, Baudouin C, Creuzot-Garcher C, eds. *Inflammatory diseases of the conjunctiva.* Stuttgart. Thieme, 2001;133-142.
 25. Sedó S, Torras J. La superficie ocular (2^a parte). *Annals d'Oftalmología.* 2001;9(4):199-219.
 26. Gobbels N, Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology.* 1992;99(6):873-8.
 27. López Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res.* 1991;10(7):645-56.
 28. Mayer H, Feuerhake C. Clinical study of the effectiveness of a new preservative-free polyvidon preparation in therapy of dry-eye disorders. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1994;205(3):138-42.
 29. Alibet JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res.* 2001;22(1):8-18.
 30. Meloni M, Pauly A, De Servi B, Le Varlet B, Baudouin C. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol In Vitro.* 2010; 24(1):276-85.