

Lágrimas sin pena... y sin conservantes

Las metáforas son frases o formas de expresión que hacen que la persona que las utilice diga algo «imaginario» que permita entender mucho mejor lo que se quiere expresar. En este sentido, las metáforas permiten que el lenguaje sea algo más entretenido y hasta divertido. Un ejemplo de este recurso literario lo representa la siguiente frase: «Los ojos son el espejo del alma».

José Peiró Rocher

Farmacéutico comunitario

Las afecciones del globo ocular afectan a los párpados, la conjuntiva y la córnea. El hecho de que en la órbita ocular confluyan todo tipo de tejidos (conectivo, epitelial, muscular y nervioso) da lugar a que, además de producirse patologías «propias» de esta localización, como pueden ser el glaucoma, la degeneración macular o las cataratas, también se pueda ver afectada por otras que tienen un origen sistémico. Este sería el caso de la retinopatía diabética o de la enfermedad de Graves (oftalmopatía ligada al hipertiroidismo). Es en este contexto donde la mencionada metáfora adquiere un sentido más «real».

La enfermedad del ojo seco (EOS) es la patología ocular con más incidencia y prevalencia. Si bien su abordaje requiere un enfoque más global, el objetivo de este artículo es actualizar los conocimientos sobre lágrimas artificiales y lubricantes, así como señalar la importancia que adquieren los conservantes en este tipo de preparados oftalmológicos.

Enfermedad del ojo seco

Como se ha destacado, la EOS es actualmente la primera causa de consulta oftalmológica. Más allá de los factores que se asocian a un mayor riesgo de incidencia (figura 1), su prevalencia va en aumento debido al estilo de vida de nuestra sociedad actual (uso de ordenadores, dispositivos móviles, televisión, lectura, conducir...). Si bien la clasificación de la EOS ha ido evolucionando a lo

«La enfermedad del ojo seco es actualmente la primera causa de consulta oftalmológica, y su prevalencia va en aumento debido al estilo de vida de nuestra sociedad actual»

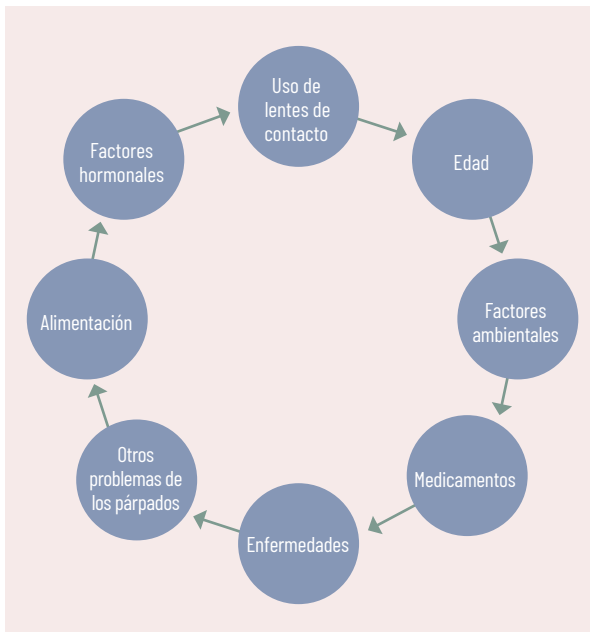


Figura 1. Factores que se asocian a un mayor riesgo de incidencia de enfermedad del ojo seco

largo de los años, la que se muestra en la figura 2 suele generar un amplio consenso.

En líneas generales, la EOS puede estar causada por dos motivos:

- Falta de producción lagrimal (déficit de la capa acuosa).
- Aumento de la evaporación de la lágrima (déficit de la capa lipídica por alteración en las glándulas de Meibomio, encargadas de su síntesis). En este último caso, la lágrima de estos pacientes se evapora rápidamente, lo que causa un ojo seco evaporativo. Esto provoca que se concentren los solutos (o sales minerales) lagrimales, dando lugar a un aumento de la osmolaridad de la lágrima, que se convierte en hipertónica. El epitelio corneal y conjuntival expuesto a la constante hipertonía daña las células de la superficie ocular, por lo que se activa el proceso inflamatorio-irritativo.

La consecuencia en todos los casos es la aparición de un malestar significativo asociado a la sequedad ocular, que cursa con diversos síntomas: picor, escozor, sensación de arenilla o de párpados pesados, dolor, visión borrosa y, paradójicamente, lagrimeo.

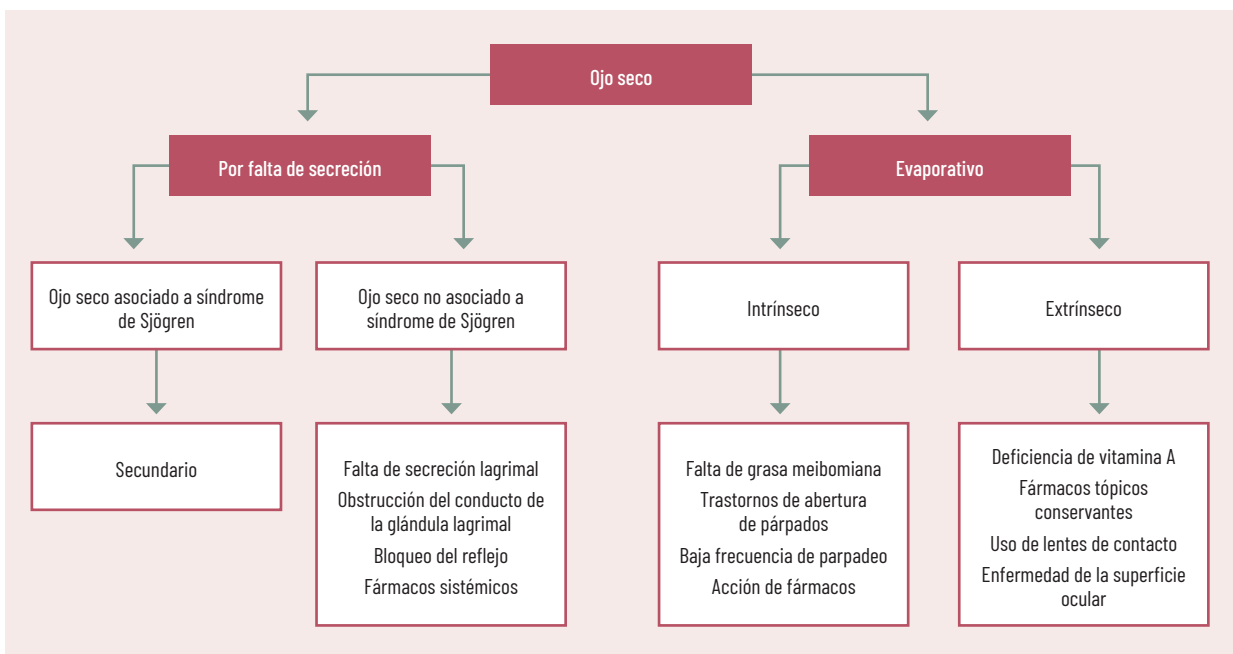


Figura 2. Clasificación de la enfermedad del ojo seco

Sustitución lagrimal

El ojo está cubierto por una fina película (película lagrimal) que lo protege frente a agentes externos al mismo tiempo que lo lubrica. Las tres capas que la componen (figura 3) nos servirán para orientar nuestra clasificación en función de la capa sobre la que actúe el correspondiente lubricante.

Suplementación acuosa

El componente acuoso es la base principal de los colirios lubricantes, que incorporan en su fórmula diferentes agentes que pueden ser determinantes para su actividad lubricante, pero también otros, que, a pesar de ser inactivos, resultan imprescindibles para la estabilidad de las soluciones oftalmológicas.

Agentes optimizadores de la viscosidad

- **Carboximetilcelulosa.** Es un derivado de la celulosa que se utiliza en forma de sal de sodio, denominándose «carmelosa sódica». Ha sido el tratamiento clásico por excelencia del ojo seco desde la oficina de farmacia, ya que se adhiere bien a la córnea y a la conjuntiva y proporciona una adecuada humectación. Actualmente existen en España fármacos con carmelosa financiados para determinadas indicaciones (previo visado de inspección, estrictamente en pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren).

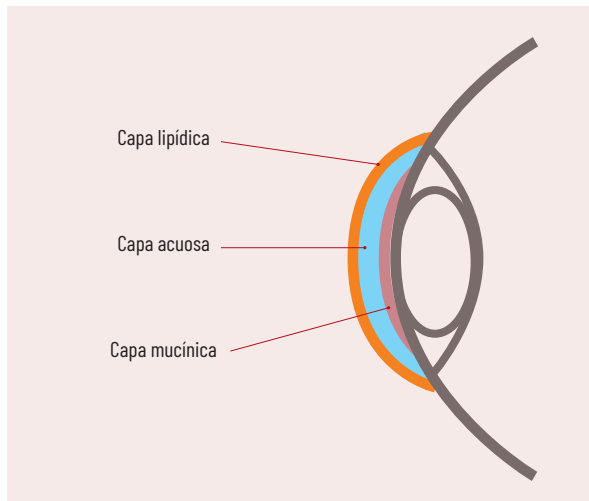


Figura 3. Capas de la película lagrimal

- **Hidroxiopropilmetilcelulosa** (también denominada hipromelosa). Se trata de polisacáridos viscoelásticos que incrementan la viscosidad de las lágrimas. Ha demostrado eficacia en la EOS leve-moderada. En la farmacia comunitaria se dispone de presentaciones en las que se combina con otros componentes, como dextrano o cloruro de sodio.
- **Ácido hialurónico (AH).** También conocido como hialuronato de sodio. Si bien el tratamiento de la EOS depende, en gran medida, de la capa lagrimal más afectada en cada caso (lipídica, acuosa y mucínica, o lipídica y acuosa-mucínica si consideramos solo dos capas), de forma general se puede proponer el AH como principio activo de elección para tratar la EOS. Destaca por tres propiedades importantes:
 - Su capacidad de hidratación, ya que cada molécula puede retener una enorme cantidad de agua.
 - Sus propiedades viscoelásticas, que le permiten adherirse, fluir y adaptarse al medio ocular de forma óptima, mejorando la estabilidad y la adherencia de la lágrima.
 - Sus propiedades citoprotectoras y cicatrizantes.

No obstante, debe tenerse en cuenta que existen diferencias significativas entre las lágrimas artificiales con AH, y que tanto la concentración como la estructura molecular del AH pueden variar.

En cuanto a la concentración:

- Bajas concentraciones (de, por ejemplo, 0,1 o 0,2 %, que son las habituales): en general, son bien toleradas y aportan frescor en pacientes con ojo seco leve y con cansancio ocular.
- Altas concentraciones (de, por ejemplo, 0,4 %): no se toleran tan bien y pueden provocar inicialmente visión borrosa. Aun así, son muy útiles en personas con ojo seco severo.

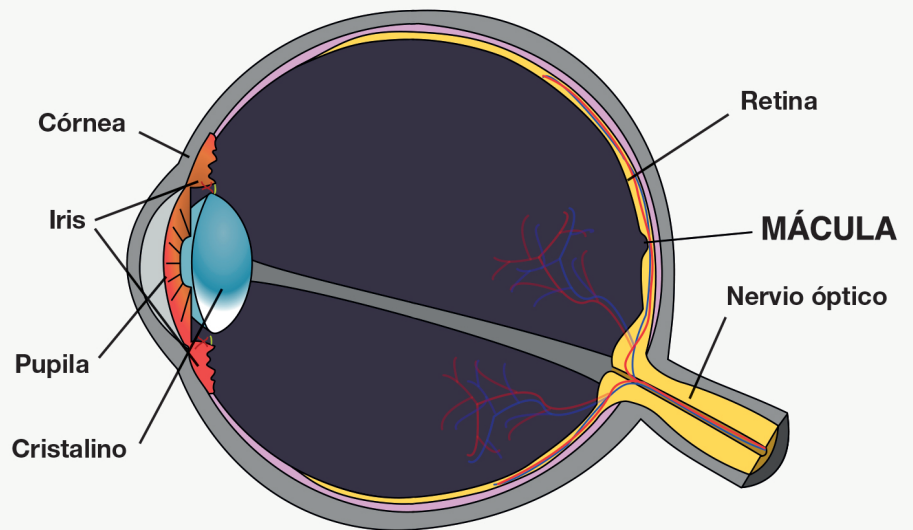
En cuanto a la estructura y el peso molecular del AH, podemos diferenciar dos:

- Por un lado, el AH de cadena lineal (o no reticulado). Es el tradicional, el que primero se sintetizó y utilizó para tratar la EOS. Su acción es relativamente limitada, por lo que necesita instilarse con bastante frecuencia.
- Por otro lado, el AH reticulado. Es un derivado sintético novedoso cuyas cadenas lineales se han unido para formar redes tridimensionales, lo que deriva en una

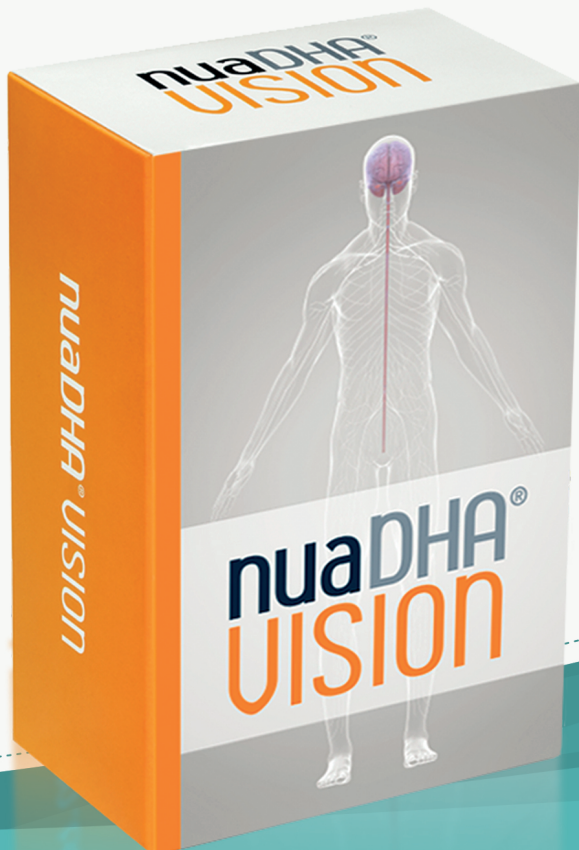
«De forma general, se puede proponer el ácido hialurónico como principio activo de elección para tratar la enfermedad del ojo seco»

¿Qué es la **mácula** del ojo?

Es la parte de la retina responsable de que nuestra **visión** sea más **nítida y detallada**.



¿Y sabes que el 50% de los ácidos grasos de la retina son **DHA** (omega-3)?



NuaDHA® VISION

es el **único complemento alimenticio** a base de DHA y antioxidantes naturales (luteína y zeaxantina) que es **capaz de incidir sobre todo el sistema visual:**

- retina
- superficie ocular
- nervio óptico

nua biological

INNOVACIÓN - GARANTÍA - INVESTIGACIÓN

De venta en farmacias, parafarmacias y herbolarios

«Actualmente se dispone de lípidos en forma de colirios, formulados como emulsiones y también elaborados como ungüento»

Tabla 1. Combinaciones con ácido hialurónico	
Molécula asociada	Observaciones
Carboximetilcelulosa	Diversos estudios respaldan su combinación con resultados positivos en la EOS
Guar hidroxipropil	Se consiguen protección y una óptima conservación de la superficie ocular, además de tratar la EOS
Arabinogalactano	Mejora las propiedades mucoadhesivas sin modificar la viscosidad del producto
Hidrocortisona	Autorizado como producto sanitario para la EOS con inflamación subclínica
Ectoína	Aminoácido obtenido a partir de microorganismos extremófilos. Actúa reduciendo la inflamación
Galacto-xiloglucano	Se genera una acción sinérgica en la superficie ocular, aumentando su protección

EOS: enfermedad del ojo seco.

mejora de las propiedades descritas. Su mayor permanencia en el ojo se traduce en una menor frecuencia de instilación.

En la actualidad, en el arsenal terapéutico se dispone de numerosas combinaciones de AH con diversas moléculas; las más relevantes se describen en la tabla 1.

- **Guar hidroxipropil.** Es un polisacárido espesante derivado de la goma guar. De reciente introducción en el mercado de los sustitutos lagrimales, su pH de 7,9 le permite formar un gel al entrar en contacto con la superficie ocular, con lo que se consigue un rápido efecto protector y antiinflamatorio.
- **Carbómero.** Lubricante bioadhesivo cuyo efecto se basa en aumentar el tiempo de permanencia de la lágrima sobre la superficie ocular.
- **Povidona.** Sustancia de alta viscosidad cuya forma de interactuar con la mucosa ocular es similar a la del carbómero.

Agentes osmoprotectores

- **Trehalosa.** Es un disacárido natural con gran capacidad de retener el agua y un demostrado efecto protec-

tor sobre las células corneales y conjuntivales, de modo que previene la deshidratación y protege de los rayos ultravioleta y de la apoptosis.

Agentes inactivos

- **Tampones:** son necesarios para controlar el pH y con ello la estabilidad de la fórmula. El tampón fosfato puede dar lugar a depósitos de fosfato cálcico en la córnea. Por el contrario, el tampón citrato es soluble, y no se ha observado que provoque depósitos corneales de ningún tipo.
- **Vehículos:** el potencial toxicológico de cualquier sustancia sobre la superficie ocular hace que sean pocos los aceptados. Se pueden incorporar, por ejemplo, agua para inyección o suero fisiológico (NaCl al 0,9 %).
- **Electrolitos:** se incluyen con el fin de obtener la osmolaridad y la tonicidad deseadas. Estas son determinantes en los preparados oftalmológicos, ya que de ellas depende en gran parte la eficacia del colirio. Como norma general, los colirios buscan ser isotónicos; la utilización de un colirio hipotónico en un ojo que no fuera seco (con lágrima hipertónica) puede resultar molesta para el paciente y favorecer el lagrimeo, dando lugar a la dilución de principios activos y disminuyendo su biodisponibilidad. Además del NaCl, pueden incluirse cloruro potásico (KCl), cloruro cálcico (CaCl₂) y cloruro magnésico (MgCl₂).

Suplementación lipídica

La capa más externa de la lágrima está formada por lípidos, cuya función es determinante para evitar la evaporación lagrimal. Cuando esta capa se encuentra dañada, la recuperación de su integridad no es sencilla, y de ahí deriva la importancia de la suplementación lipídica, que colaborará en la restauración de dicha capa.

Actualmente se dispone de lípidos en forma de colirios, formulados como emulsiones (dentro de este grupo se incluyen macro, nano o microemulsiones) y también elaborados como ungüento (gel oftálmico). A nivel tópico, los más utilizados en la EOS pertenecen a la familia de las ceras, como el petrolatum (parafina, vaselina) y la lanolina. Su empleo está limitado a ojos secos severos, y normalmente su aplicación se restringe al periodo de descanso nocturno con el objetivo de no interferir en la visión, ya que debido a su elevada viscosidad pueden producir visión borrosa.

Los geles oftálmicos actualmente disponibles incluyen en su composición triglicéridos de cadena media como excipiente de un polímero sintético (carbómero),

Tabla 2. Conservantes habituales en fármacos de administración ocular

Conservante	Tipo	Observaciones
Cloruro de benzalconio (BAK)	Detergente (compuesto de amonio cuaternario)	Excelentes propiedades antimicrobianas en medio ácido. Toxicidad a medio y largo plazo sobre el epitelio corneal y la película lagrimal
Polyquaternium-1 (Polyquad)	Detergente (compuesto de amonio cuaternario)	Desarrollado para minimizar los efectos tóxicos del BAK
Purite®	Oxidante	Derivado del clorito, se degrada a iones cloruro y agua por la acción de la luz ultravioleta
Perborato sódico	Oxidante	Se degrada en iones boro y sodio y en peróxido de hidrógeno
OXYD®	Oxidante	Considerado no tóxico, ya que al entrar en contacto con el ojo se transforma en oxígeno, agua y cloruro sódico
SofZia®	Tampón con carácter iónico	Ha demostrado mejoría en la enfermedad del ojo seco sobre otras medicaciones conservadas

con la finalidad de aportar el suplemento lipídico a la lágrima artificial.

Suplementación mucínica

Entre la capa lipídica y el componente acuoso se encuentran las superficies de mucinas en la parte más interna. Su función permite el adecuado esparcimiento de la película lagrimal, así como una adherencia óptima de la lágrima a la superficie ocular. Una secreción de mucinas comprometida, por lo tanto, derivará en EOS.

- **Arabinogalactano.** Polisacárido proveniente de la corteza de *Larix*, actúa restaurando la capa mucínica de la lágrima. Ciertas publicaciones lo consideran apto para el tratamiento del ojo seco y las abrasiones provocadas por las lentes de contacto; incluso un reciente estudio sugiere que el arabinogalactano puede tener un efecto antiaméptico *in vitro* (queratitis por *Acanthamoeba*).

Conservantes

Desde el punto de vista de la seguridad, la importancia de la incorporación de conservantes en la formulación de los colirios se pone de manifiesto en los tratamientos a largo plazo con colirios indicados en el glaucoma. En relación con el ojo seco y el glaucoma, hoy por hoy está ampliamente aceptado que la confluencia de ambas pa-

tologías está motivada (más allá de la edad) por el efecto dañino que la terapia farmacológica crónica produce sobre la superficie ocular, ya que la presencia de ciertos conservantes en la formulación puede inducir o exacerbar una EOS. Cabe destacar que un alto porcentaje de las formulaciones oftálmicas incluyen cloruro de benzalconio (BAK); este componente ha sido calificado como el principal responsable del daño de la superficie ocular en tratamientos crónicos.

Teniendo en cuenta estos aspectos, se explica la necesidad de desarrollar, por un lado, conservantes con un menor nivel de toxicidad (tabla 2), pero también la elaboración de sistemas carentes de conservante alguno, como los formatos monodosis o, más recientemente, la introducción de sistemas multidosis como el ABAK® o el COMOD®. Estos últimos, en general, incluyen una válvula de una vía y un sistema de filtración del aire que permite que cada gota salga sin contaminarse del interior del envase, manteniendo las condiciones de esterilidad entre 3 y 6 meses (dependiendo del producto) después de haber abierto el envase por primera vez.

Envases de lágrimas artificiales

Existen dos tipos de envases:

- **Unidosis o monodosis:** aplicación en plástico para un solo uso. Estos envases pueden durar algunas horas

«La importancia de la incorporación de conservantes en la formulación de colirios se pone de manifiesto en los tratamientos a largo plazo con colirios indicados en el glaucoma»

Lágrimas sin pena... y sin conservantes

una vez abiertos, pero han de utilizarse inmediatamente, de ahí que no contengan conservantes.

- **Multidosis:** solución o suspensión para aplicar con un gotero. Con una mayor cantidad de solución que las unidosis, tienen un periodo de caducidad superior. Durante el tiempo que estos envases permanezcan abiertos, es necesario asegurarse de que conservan su esterilidad.
- **Con conservantes:** estas sustancias se utilizan para mantener la esterilidad del producto y evitar que se contamine. Pueden ser irritantes, sobre todo en tratamientos prolongados o con muchas instilaciones, ya que conllevan una sobreexposición al conservante.
- **Sin conservantes:** contienen sistemas de filtración esterilizantes como los mencionados en el apartado anterior. Cada vez son más frecuentes y tienen unas caducidades más prolongadas desde su abertura.

¿Qué tipo de envase se debe utilizar?

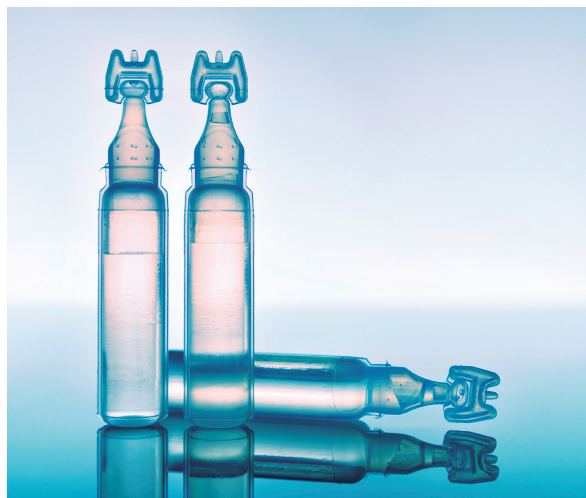
En líneas generales, las lágrimas monodosis permiten trasladar una o dos ampollas sin ocupar demasiado espacio, por lo que son más manejables para su transporte. Por su parte, las lágrimas multidosis ocupan un espacio mayor, y suelen utilizarse en tratamientos crónicos debido a que el coste en relación con las monodosis es menor. En caso de ser necesaria una instilación relativamente frecuente, puede ser más recomendable la utilización de una lágrima artificial multidosis sin conservantes. Para una aplicación más puntual, el formato monodosis puede ser el adecuado.

Conservación del envase

El motivo por el que podemos recomendar la conservación en frío de las lágrimas artificiales se debe al efecto analgésico y antiinflamatorio del propio frío. Así, por ejemplo, suele ser habitual que se aconseje mantener en frío las lágrimas cuando estas se prescriben en tratamientos oculares postoperatorios.

Conclusiones

En líneas generales, el desarrollo de nuevos fármacos va ligado a la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas que permitan ampliar el arsenal terapéutico disponible, o bien mejorar los perfiles toxicológicos de los medicamentos ya existentes. Estas premisas, trasladadas al ámbito de las lágrimas artificiales, han supuesto la aparición en el mercado, por un lado, de productos novedosos que mejoran la eficacia del tratamiento del ojo seco y, por otro, de conservantes mejor tolerados e incluso de sistemas de aplicación carentes de ellos. Estas novedades deben suscitar interés (de forma significativa) en la figura de cualquier farmacéutico comunitario, de modo que, en función de su conocimiento, pueda ofrecer el mejor asesoramiento posible en cada caso.



Bibliografía

- Abelenda Pose D. Conjuntivitis, enfermedades de los párpados y otras enfermedades oculares. En: Trastornos respiratorios, genitourinarios, dermatológicos, oftalmológicos y otológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2021. pp. 291-316.
- Alonso MJ. Protocolos en la farmacia. Síndrome del ojo seco. *El Farmacéutico*. 2019; 579: 12-20.
- Andrés Guerrero V, Vicario de la Torre M, Bravo Osuna I, Herrero Vanrell R. Glaucoma y degeneración macular asociada a la edad. En: Trastornos respiratorios, oftalmológicos y otológicos. Madrid: Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2021. pp. 355-390.
- Bilbao Laiseca A. Colirios. *Panorama Actual Med*. 2018; 42 (414): 602-608.
- Cansino Calvo F, García Cuanda C, Migoya López I. Enfermedad del ojo seco. En: Trastornos respiratorios, genitourinarios, dermatológicos, oftalmológicos y otológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2021. pp. 317-354.
- Fernández Ferreiro A, González Barcia M, Lamas Díaz MJ, Otero Espinar FJ. Lubricantes oculares en el tratamiento del ojo seco. *Panorama Actual Med*. 2014; 38 (372): 350-356.
- García Jiménez S. Irritación ocular. *Abordaje en la farmacia comunitaria. El Farmacéutico*. 2018.
- Herrero Vanrell R. Generalidades de los conservantes en formulaciones oftálmicas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007; 82: 531-532.
- Reyes-Batlle M, Rodríguez-Talavera I, Sifaoui I, Rodríguez-Expósito RL, Rocha-Cabrera P, Piñero JE, et al. In vitro amoebicidal effects of arabinogalactan-based ophthalmic solution. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2021; 16: 9-16.
- Silvani L, Bedei A, De Grazia G, Remiddi S. Arabinogalactan and hyaluronic acid in ophthalmic solution: experimental effect on xantine oxidoreductase complex as key player in ocular inflammation (in vitro study). *Exp Eye Res*. 2020; 196: 108058.

Agradecimientos

A los miembros del Centro de Información del Medicamento del MICOF de Valencia, al equipo asesor de la *app WikiFarmacia*, y a Ainhoa Bilbao (farmacéutica y bioquímica especialista en Farmacología Ocular) por sus aportaciones y colaboración en la elaboración de este artículo. ●



¿PACIENTES CON GRIPE O RESFRIADO?



ALIVIO EFECTIVO
DESDE
EL DÍA **1**

- Fiebre
- Dolor de cabeza y garganta
- Secreción nasal

ACCIÓN
2 EN 1

1. Congestión nasal
2. Tos



