



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

EVOLUCIÓN DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO

Presentado por Eva Habela Montesinos

Tutelado por: Dr Yolanda Diebold Luque

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a, 24 Mayo 2019

Resumen

El síndrome de ojo seco es una patología con gran impacto en la población. Una de las primeras acciones terapéuticas es la administración tópica de lágrimas artificiales, es por ello que su composición ha ido evolucionando a lo largo de los años.

La búsqueda incansable de tratamientos ha provocado que hoy en día las diferentes casas comerciales sigan proporcionando una amplia gama de lágrimas artificiales variando su formulación y aportando diferentes características: menor o mayor viscosidad, diversos polímeros para retener durante mayor tiempo la lágrima en la superficie ocular, eliminar los conservantes gracias a los envases monodosis y el sistema ABAK, lo cual ha sido un gran avance porque consiguen eliminar el efecto tóxico que solían causar.

Este trabajo se ha centrado en una revisión bibliográfica sobre la evolución de la composición y características de las lágrimas artificiales en los últimos 40 años y el impacto que eso ha tenido en el tratamiento del síndrome de ojo seco.

Actualmente disponemos de una gran cantidad de lágrimas artificiales disponibles en el mercado y eso nos ofrece un abanico mucho más amplio de posibilidades de tratamiento. Se continúa investigando en nuevas lágrimas artificiales cada vez más perfeccionadas, con el fin de encontrar la fórmula que supla por completo la película lagrimal.

Abstract

Dry Eye Syndrome is one of the pathologies that most affect the population. One of its first therapeutic option is the topical administration of artificial tears, this is why their composition has evolved over the years.

This tireless search of a "perfect" artificial tear formulation has lead to a wide range of commercially available formulations with important differences in their composition and properties: increased viscosity and retention time, and removal of preservatives, thanks to the single-dose containers and ABAK technology.

Currently, there are many commercially available artificial tear formulations that offer better therapeutic alternatives for dry eye patients. Research is still focused in finding new improved artificial tear formulas, closer to the natural tear film in order to completely replace a diseased tear film.

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Justificación	6
3. Objetivos.....	6
4. Metodología	6
5. Resultados y discusión	7
5.1 Síndrome del ojo seco	7
5.1.1 Definición de ojo seco.....	7
5.1.2 Clasificación del ojo seco.....	8
5.1.3 Tratamientos para ojo seco	9
5.2 Lágrima natural vs lágrima artificial.....	10
5.3 Lágrimas artificiales	10
5.3.1 Propiedades físico/químicas	10
5.4 Evolución de las lágrimas artificiales.....	12
5.4.1 Solución salina.....	12
5.4.2 Glicerol, monosacáridos, disacáridos	13
5.4.3 Polisacáridos	13
5.4.4 Polímeros sintéticos.....	15
5.4.5 Conservantes.....	16
5.5 Discusión	19
6. Conclusiones	20
7. Referencias.....	21

Agradecimientos

Este TFG se lo dedico a mi tutora, la Dra. Yolanda Diebold Luque, por los buenos consejos, los conocimientos aportados y el apoyo ofrecido durante los últimos dos años, destacando estos meses finales.

Sin su confianza y ayuda no hubiera sido posible el desarrollo del presente trabajo.

1. Introducción

La película lagrimal es una capa acuosa, fluida y transparente no homogénea que recubre la superficie ocular y actúa como barrera entre el epitelio corneal y el entorno protegiendo la córnea. En ésta se puede distinguir:^{1,2}

- La **capa muco-acuosa**, similar a un gel que se encuentra en contacto con la córnea. Está formada principalmente por mucina, es decir proteínas glicosiladas producidas por células epiteliales y unidas al epitelio. Una función destacable de esta capa es dispersar el agua después del parpadeo.

La fase acuosa contiene componentes solubles e insolubles y entre sus funciones principales se encuentran conseguir una superficie óptica aceptable para la refracción de la luz, lubricar adecuadamente durante los movimientos oculares, evitar la deshidratación de la superficie ocular y proteger frente a patógenos. El componente acuoso de la lágrima abarca diversos elementos: electrolitos, oxígeno, glucosa, mucinas solubles (MUC7), proteínas antimicrobianas (lisozima, lactoferrina, lipocalina, defensinas), vitaminas, inmunoglobulinas, destacando la IgA y citoquinas, las cuales se dividen en subgrupos entre los que se encuentran las interleuquinas (IL), interferones (IFN), factores de crecimiento (GF), factores de necrosis tumoral (TNF), factores estimuladores de colonias (CSF) y quimioquinas (CCL,CXC).

- La **capa lipídica**, es la más externa y está formada por lípidos además de proteínas que se encuentran intercaladas, especialmente en la subcapa polar delgada, cuya función principal es disminuir la tensión superficial de la película lagrimal, consiguiendo así retrasar la evaporación de la lágrima y redistribuir la película lagrimal. Por esta razón la capa lipídica es fundamental para mantener su estabilidad, ya que sus alteraciones, como la ruptura precoz de la película lagrimal y la exposición del epitelio corneal al aire están relacionadas con el síndrome del ojo seco (SOS). La capa lipídica se divide en una fase polar hidrofílica que se encuentra en contacto con la capa muco-acuosa y en una fase no polar hidrofóbica más superficial en contacto con el aire.

La película lagrimal es considerada una estructura fundamental para la protección de la superficie ocular frente a la deshidratación y los agentes microbianos.

En algunas patologías oculares se aprecia una disminución considerable en la estabilidad de la película lagrimal. La más frecuente es el ojo seco, caracterizado por hiperosmolaridad, inflamación y daño en la superficie ocular.

La figura 1 muestra la variación que se produce en los componentes cuando ocurre una alteración en la película lagrimal. Se reducen los niveles normales de factores protectores, tróficos, reguladores o estabilizantes, como son las mucinas (MUC5AC), fosfolípidos, proteínas antimicrobianas (lisozima, lactoferrina), factores de crecimiento y factores antiinflamatorios, además se produce un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias (TFG- β) y de proteasas activas (electrolitos). Este proceso conlleva a un aumento de la osmolaridad, produciéndose una lágrima hiperosmolar con valores que pueden ser iguales o superiores a 310 mOsm.

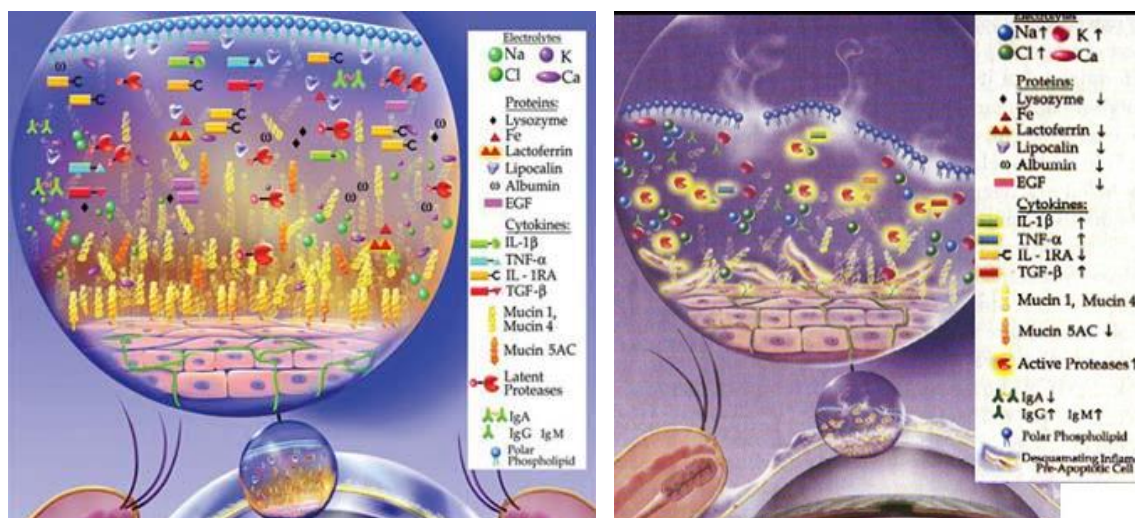


Figura 1. Componentes de la película lagrimal normal (izquierda) y componentes de la película lagrimal alterada (derecha). El esquema muestra una buena aproximación de la estructura integrada de la película lagrimal. - **Tomada de la referencia 3.**

Dentro de los tratamientos tópicos actuales que se usan para el SOS están incluidas las lágrimas artificiales, siendo la terapia más utilizada.⁴

Una lágrima artificial ideal sería aquella que cumpliera con un tiempo de retención prolongado sobre la superficie ocular con el fin de producir un efecto más duradero y disminuir la frecuencia de instilación. Además, deben ser lo menos tóxicas posibles para no dañar la superficie ocular, sobre todo si es necesario un uso continuo en la frecuencia de instilación. En este caso es importante evitar el uso de conservantes. El tiempo de permanencia de la lágrima sobre la superficie dependerá de la viscosidad y de la capacidad adhesiva de ésta a la superficie ocular.⁵

2. Justificación

Las lágrimas artificiales son un tratamiento tradicional paliativo de gran importancia en la patología del ojo seco. Debido a los numerosos estudios y los avances realizados a lo largo de los años se ha demostrado que es un tratamiento coadyuvante para estabilizar la película lagrimal especialmente útil en casos de ojo seco leve y moderado.

Las lágrimas artificiales han supuesto una revolución en el SOS, los descubrimientos e innovaciones año tras año han conseguido un parecido cada vez mayor con la película lagrimal humana, por lo que resultan más cómodas para los pacientes. Por este motivo se planteó la realización de una revisión bibliográfica centrada en la evolución de las lágrimas artificiales, con la finalidad de observar la progresión de este tratamiento gracias a las mejoras en las propiedades físico-químicas, las pruebas diagnósticas y a los pacientes voluntarios.

3. Objetivos

El objetivo general de este trabajo fue realizar una investigación bibliográfica sobre la historia y la evolución de las lágrimas artificiales como tratamiento para el ojo seco. Los objetivos específicos fueron los siguientes:

- Analizar la importancia de las lágrimas artificiales en el tratamiento del ojo seco.
- Presentar la evolución en la composición de las lágrimas artificiales.
- Dar a conocer los aspectos actuales del uso de lágrimas artificiales frente a su uso pasado.

4. Metodología

El proceso de documentación de este trabajo se ha realizado llevando a cabo una búsqueda bibliográfica sobre la patología del SOS y el empleo de lágrimas artificiales para su tratamiento en los últimos 40 años. Las bases de datos empleadas han sido: Pubmed, Scielo, google académico, MedlinePlus.

De los 38 artículos revisados, se ha llevado a cabo el presente trabajo seleccionando información relevante de los 25 más representativos.

Las palabras claves elegidas fueron: ojo seco, tratamiento, lágrimas artificiales, conservantes, película lagrimal, composición, uso.

Key words: dry eye, artificial tears, tear film, composition, use, preservatives, preservative-free, treatment.

5. Resultados y discusión

5.1 Síndrome del ojo seco

5.1.1 Definición de ojo seco

Según el Informe del Subcomité de Definición y Clasificación del Taller Internacional sobre el Ojo Seco (2007) la enfermedad del ojo seco se define como una “enfermedad multifactorial de la lágrima y de la superficie ocular que provoca síntomas de incomodidad, perturbación visual e inestabilidad de la película lagrimal, con daño potencial a la superficie ocular. Está acompañada de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular”.

La superficie ocular (córnea, limbo, conjuntiva y película lagrimal) junto con las glándulas lagrimales y de Meibomio, los párpados y la conexión entre los nervios sensoriales y motores componen una unidad funcional lagrimal (LFU). Estas estructuras pueden alterarse en el síndrome del ojo seco, por ello se reconoce como una alteración de toda la LFU.

La función general de la LFU es mantener íntegra la película lagrimal, la transparencia corneal y contribuir así a la calidad de la imagen proyectada sobre la retina.

En el SOS la disfunción de la UFL causa alteraciones en la película lagrimal, lo que desencadena una respuesta inflamatoria de la superficie ocular afectando a las terminaciones nerviosas sensoriales de la córnea, originando un estado de activación nerviosa por encima del nivel normal en la UFL y de lacrimación refleja excesiva parpadeando inmediatamente como intento de protección ante la situación crónica de intensa molestia y dolor en la superficie ocular.⁶

Los mecanismos causantes de ojo seco son hiperosmolaridad, inestabilidad lagrimal e inflamación en las células epiteliales de la SO. La hiperosmolaridad lagrimal se considera el mecanismo central de cualquier forma de ojo seco, que se presenta directamente como respuesta a una reducción lagrimal, o indirectamente como consecuencia de inestabilidad lagrimal.⁷

Finalmente se constituye un círculo vicioso, como se muestra en la figura 2, donde participan mecanismos mecánicos, osmóticos e inflamatorios. Cuando el daño es significativo la inestabilidad lagrimal provoca hiperosmolaridad, ésta daña la SO de manera directa e indirecta desencadenando una cascada inflamatoria y se produce apoptosis celular, liberación de mediadores inflamatorios y disminución de la capa de mucina, por la pérdida de células caliciformes.^{8,9}

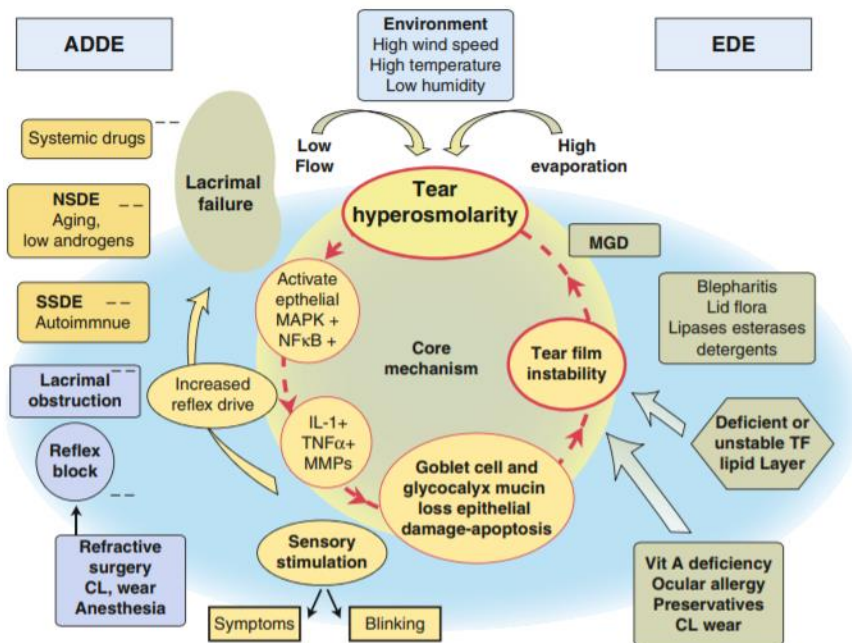


Figura 2. Mecanismos del ojo seco. – Tomada de la referencia 7.

5.1.2 Clasificación del ojo seco

Se hará mención a diferentes clasificaciones del ojo seco tomando como referencia las causas etiológicas y el grado de severidad de la enfermedad: ^{6,10}

Según su origen el ojo seco puede clasificarse en:

- Ojo seco hiposecretor, por falta de secreción acuosa debido a una disfunción lagrimal. Existe una alteración primaria de las glándulas lagrimales pero la evaporación del agua de la superficie ocular es normal, alterándose la osmolaridad (hiperosmolaridad). Este déficit en la secreción de la película lagrimal es común en el síndrome de Sjögren, presentando deficiencia de la glándula lagrimal, obstrucción de sus conductos o hiposecreción refleja.
- Ojo seco evaporativo, causado por una pérdida excesiva de agua en la superficie ocular pero con la función lagrimal secretora dentro de los límites normales. Existe un incremento de la evaporación de la película lagrimal que puede deberse a causas intrínsecas diversas como la afectación de la dinámica del parpadeo (disminución de la frecuencia del parpadeo, cierre incompleto en la acción de parpadear), una disfunción de las glándulas de Meibomio o a causas extrínsecas como uso de LC, afectación por conservantes tóxicos entre otras.
- Ojo seco mixto (evaporativo/deficiencia acuosa). Los pacientes que presentan esta forma tienen una mezcla de signos y síntomas sin ningún patrón cronológico en particular.

Los signos que indican deficiencia lagrimal son un menisco lagrimal reducido, pliegues conjuntivales paralelos al párpado y resultados bajos del test de Schirmer (grado I). Los pacientes con ojo seco evaporativo normalmente muestran variaciones patológicas en los bordes de los párpados, obstrucción de las glándulas de meibomio y disminución del tiempo de rotura de la película lagrimal. Defectos en la superficie ocular y aumento de la osmolaridad de la película lagrimal pueden aparecer en ambas formas.¹¹

Según el grado de severidad (tabla 1) se podrán identificar las pautas iniciales del tratamiento. El ojo seco es una enfermedad considerada crónica y sintomática pero puede ser clasificado en ocasiones como no sintomático. Para clasificarlo como ojo seco asintomático el paciente no debe referir síntomas pero han de estar presentes algunos de los signos clínicos relacionados con los mecanismos causantes descritos anteriormente.^{6,10}

Tabla 1. Tabla clasificatoria del ojo seco según el grado de severidad. -Tomada de la referencia 6.

Nivel de gravedad del ojo seco	1	2	3	4*
Incomodidad, gravedad y frecuencia	Leve y/o episódico; ocurre bajo estrés ambiental	Episódico o crónico moderado, con o sin estrés	Frecuente o constante grave sin estrés	Severo y/o discapacitante y constante
Síntomas visuales	Ninguno o fatiga episódica leve	Episódico molesto y/o limitante	Molesto, crónico y/o constante, limitante	Constante y/o posiblemente discapacitante
Inyección conjuntival	Ninguno a leve	Ninguno a leve	+/-	+/**
Tinción conjuntival	Ninguno a leve	Variable	Moderado a marcado	Marcado
Tinción corneal (severidad/ubicación)	Ninguno a leve	Variable	Central marcado	Erosiones punteadas severas
Signos corneales/lagrimal	Ninguno a leve	Desechos leves, ↓ menisco	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas, ulceración
Párpado/Glándulas de meibomio	MGD variablemente presente	MGD variablemente presente	Frecuente	Triquisis, queratinización, simbléfaron
TFBUT (seg)	Variable	≤10	≤5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5 min)	Variable	≤10	≤5	≤2

5.1.3 Tratamientos para ojo seco

El abordaje terapéutico del ojo seco es multifactorial. Las estrategias terapéuticas para el síndrome del ojo seco se centran en disminuir los síntomas y los signos con tratamientos mínimamente invasivos. Dentro de los diferentes tratamientos destacan las lágrimas artificiales, higiene palpebral, tratamientos con sustancias autólogas (suero autólogo), secretagogos o estimulantes tópicos de la producción de lágrimas, fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores, tópicos, ácidos grasos esenciales, tapones u oclusión de los puntos lagrimales entre otros.^{2,12}

Deben utilizarse diferentes tratamientos en función del grado de severidad de la enfermedad. En un nivel inicial se educará al paciente y se modificarán aspectos dietéticos y medioambientales, se iniciará un tratamiento

con lágrimas artificiales, cremas o geles además de higiene palpebral. Si la enfermedad sigue el trascurso y el nivel 1 es insuficiente se añadirán fármacos antiinflamatorios y antibióticos, tapones en el conducto lagrimal y fármacos estimuladores de la secreción lagrimal. Ante un nivel 3 se agregará suero autólogo, lentes de contacto terapéuticas u oclusión permanente del conducto lagrimal y finalmente como solución al último nivel de severidad sumaremos tratamiento con fármacos antiinflamatorios sistémicos y estrategias quirúrgicas.^{6,10}

5.2 Lágrima natural vs lágrima artificial

La lágrima natural, es decir, la película lagrimal, cumple tres funciones principales:¹³

- 1) Mantener el metabolismo de los tejidos de la superficie ocular.
- 2) Proporcionar una superficie adecuada que permita la refracción de la luz.
- 3) Lubricar la superficie ocular para facilitar el parpadeo.

La composición de la lágrima natural es compleja, siendo el agua el componente principal (98-98.5%) además de sales, proteínas, y lípidos, como se describió anteriormente.

Existen dos tipos de componentes lagrimales: los estructurales y los activos. La fracción estructural es muy abundante y conforma la base de la película lagrimal, su función es mantener la organización de ésta, mientras que los componentes activos son muy escasos y constan de nutrientes, enzimas, inhibidores, etc. Algunos de los componentes lagrimales ejercen funciones de ambas fracciones.

Una opción para sustituir la lágrima natural son las lágrimas artificiales. Éstas no pueden reproducir con exactitud los componentes naturales ya que los componentes estructurales y activos se descomponen rápidamente, además la producción natural de la lágrima natural es constante y las lágrimas artificiales se administran de manera intermitente. Por lo tanto, este tipo de sustituto lagrimal no sólo debería reproducir las características metabólicas, ópticas y físicas de las lágrimas naturales sino que también debería poseer características adicionales, como la duración prolongada sobre la superficie ocular o proporcionar aditivos terapéuticos para tratar el daño en el ojo seco.

5.3 Lágrimas artificiales

5.3.1 Propiedades físico/químicas

Las lágrimas artificiales son consideradas un tratamiento fundamental para el síndrome de ojo seco, pero ninguna muestra hoy por hoy capacidad de suplir por completo a la lágrima natural. La principal diferencia entre unas lágrimas artificiales y otras son las propiedades físico-químicas de cada una. La

lágrima artificial intenta imitar las propiedades físico-químicas de la lágrima natural. Dentro de estas propiedades se incluyen el pH, la osmolaridad, la tensión superficial, la viscosidad y la evaporación.

- pH: las soluciones deben tener un pH neutro o levemente alcalino para no afectar al epitelio corneal.¹⁴
- Osmolaridad: la ósmosis es un fenómeno en el que se produce el movimiento de un disolvente cuando varias soluciones de diferentes concentraciones de un soluto están separadas por una membrana (epitelio corneal) con características semipermeables, es decir permeable al solvente pero impermeable a los solutos. La finalidad de este proceso es equilibrar ambas concentraciones.

La osmolaridad fisiológica de la lágrima humana es aproximadamente 300 mOsm/l y contiene electrolitos, como el cloruro potásico y el cloruro sódico entre otros. El NaCl es el electrolito más importante en lágrimas naturales y artificiales pero el potásico es muy necesario como nutriente, ya que desempeña un papel fundamental en el metabolismo del epitelio. La mayoría de lágrimas artificiales suelen ser soluciones isotónicas y en menor medida hipotónicas, para diluir la hiperosmolaridad de la película lagrimal y devolver la osmolaridad normal de la lágrima. Una hipoosmolaridad de 150 mOsm/l subjetivamente está bien aceptada por los pacientes.

- Tensión superficial: la tensión superficial del agua a la temperatura de la superficie corneal (32°C) es mayor que la de las lágrimas naturales, por lo tanto, el agua adoptaría forma de gota al ser la tensión superficial del agua mayor que la del epitelio corneal. Cuando un líquido se extiende sobre un sólido se pueden distinguir dos situaciones: el líquido permanece como una gota respecto a la superficie sólida (humectación parcial) o el líquido se dispersa cubriendo por completo la superficie sólida (humectación total). Los líquidos con una tensión superficial por debajo de la tensión superficial del sólido presentarán un comportamiento de humectación total. Las lágrimas naturales contienen macromoléculas surfactantes que disminuyen la tensión superficial del agua. Por otro lado, la superficie epitelial está cubierta por mucinas que aumentan la tensión superficial. Por lo tanto, el sistema lagrimal de la córnea está cerca de una situación de humectación total y la capa lipídica contribuye a estabilizar la película lagrimal evitando la evaporación acuosa. Se llega a la conclusión de que debe existir una relación

adecuada entre la tensión superficial de la lágrima y la del epitelio corneal.^{13,14}

- **Viscosidad:** el agua es menos viscosa que la lágrima humana. Una lágrima artificial para provocar el mejor efecto posible sobre la superficie ocular no ha de ser excesivamente viscosa, ya que en ese caso provocaría un exceso de resistencia al extenderse con la acción del parpadeo produciendo visión borrosa.^{13,14}
- **Evaporación:** La inflamación ocular incrementa la evaporación de la película lagrimal. La capa lipídica no se evapora a temperaturas biológicas debido a la baja presión del vapor, por lo tanto, una capa lipídica constante sobre la película lagrimal disminuye la evaporación del agua, mientras que la anomalía de la película lagrimal ha demostrado ser una de las causas que más afectan ante un ojo que cursa con inflamación.¹³

Por lo tanto, las características ideales que ha de tener un lubricante ocular es proporcionar una viscosidad alta pero sin ser excesiva, que permita mantener la córnea hidratada y, a la vez, una cierta viscoelasticidad para dispersarse por la superficie ocular sin producir visión borrosa. La composición, la osmolaridad y la viscosidad van a ser responsables de las diferencias en cuanto al tiempo de permanencia e interferencia con la visión.¹⁵

5.4 Evolución de las lágrimas artificiales

Actualmente hay una gran variedad de sustitutos lagrimales, ya que a lo largo de los años se ha desarrollado y mejorado su formulación, como se muestra en la figura 4. Se diferencian unos de otros por la presencia o no de conservantes y del tipo de conservante, por los principios activos y su concentración, por sus componentes iónicos etc.¹⁶

5.4.1 Solución salina

Solución acuosa que contienen electrolitos y está diseñada para mantener la osmolaridad de la lágrima y de la película lagrimal pre-corneal, o para disminuir la osmolaridad. Algunos electrolitos, además de su propósito osmótico, desempeñan un papel importante en el metabolismo del epitelio corneal.

Los electrolitos más utilizados en estas soluciones son: cloruro potásico, cloruro sódico, cloruro cálcico, cloruro de magnesio, fosfato de sodio monobásico, cloruro de zinc, bicarbonato sódico, fosfato de sodio, fosfato de sodio con dos bases, borato de sodio, sulfato de magnesio, carbonato cálcico, citrato de sodio, lactato de sodio, ácido bórico (se utiliza como conservante, pero disminuye el pH y aumenta osmolaridad de la solución), ácido clorhídrico

(se utiliza para disminuir el pH y aumentar la osmolaridad), hidróxido de sodio (se utiliza para ajustar el pH pero aumenta la osmolaridad).¹³

La opción inicial utilizada como sustituto de la lágrima natural fue una solución con suero fisiológico, es decir, una solución salina inocua que tiene propiedades limpiadoras. Éste producía rehidratación, por lo que los pacientes notaban un alivio inmediato pero fugaz debido a la baja permanencia en el ojo. El suero no tiene ningún principio activo que se parezca a la lágrima humana, por este motivo no presenta capacidad de retención sobre la superficie ocular. En la actualidad su uso es recomendable con la finalidad de aclarar o limpiar la superficie antes de aplicar un medicamento o lágrima artificial, ya que así se garantiza el máximo efecto de los fármacos aplicados posteriormente.

Los estudios óptimos se desarrollaron con suero fisiológico isotónico, descartando totalmente las soluciones no isotónicas. Las soluciones salinas hipotónicas fueron estudiadas también en distintas concentraciones, utilizando finalmente aquellas que resultaban más eficaces.^{2,15,17}

Las soluciones salinas isotónicas o hipotónicas contienen diferentes compuestos mencionados anteriormente. Estos elementos, tal como el bicarbonato o el potasio en la lágrima son importantes en su fisiología, para el equilibrio electrolítico y para la integridad de la película lagrimal.¹⁸

5.4.2 Glicerol, monosacáridos, disacáridos

Comenzaron a utilizarse por sus propiedades surfactantes, lubricantes, humectantes y nutritivas. El glicerol actuaba como humectante y emoliente en el ojo seco. La sacarosa se utilizó como surfactante. La dextrosa aportaba nutrientes y era empleada como osmolito. El sorbitol ha tenido mucha relevancia, actúa como agente isotonzante y está presente en numerosas lágrimas artificiales. El manitol se asemeja al sorbitol, favoreciendo la lubricación ocular.¹⁶

5.4.3 Polisacáridos

Los mucílagos contienen polisacáridos, entre sus propiedades destacan el aumento considerable de la viscosidad de las lágrimas, incluso a bajas concentraciones (0,1-0,4%), se adhieren con mayor facilidad al epitelio corneal, tienen poco efecto sobre la tensión superficial y poca influencia sobre la presión osmótica. Los mucílagos más utilizados son los derivados de celulosa.¹⁶

Los efectos transitorios de las soluciones salinas llevaron a una búsqueda de lágrimas artificiales que proporcionasen mayor duración. Se probó asociar numerosas sustancias a la solución salina y posteriormente se introdujeron soluciones diluidas con **metilcelulosa**, el cual es un polímero soluble en agua que imparte una viscosidad considerable a las soluciones acuosas. Estas soluciones no eran tóxicas, proporcionaban un alivio ocular inmediato, además demostraron tener efectos beneficiosos incrementando el

tiempo de retención de las lágrimas artificiales en el ojo para los cuadros leves y moderados de ojo seco. Desde la introducción de las soluciones de metilcelulosa se han utilizado de manera similar una variedad de derivados de celulosa¹⁹, como la carboximetilcelulosa que es un espesante con propiedades viscoelásticas que contribuye a la lubricación de la superficie ocular. Así se consiguió aumentar la estabilidad de la película lagrimal pre-corneal, la cual protege la superficie ocular contra las agresiones ambientales. Por sus características moleculares de polisacárido, la carboximetilcelulosa presenta propiedades retenedoras que favorecen la permanencia del compuesto sobre la superficie ocular e incrementa la humectación.¹⁸ La hidroxipropilmetilcelulosa también tenía características similares, diferentes estudios demostraron que era retenida en el ojo durante mayor tiempo. La mayoría de sustitutos de lágrima con estos compuestos actúan como potenciadores de la viscosidad, proporcionan alivio para muchos pacientes con ojo seco, pero en ocasiones resultaba inadecuado para pacientes con ojo seco severamente afectado.²⁰ La hipromelosa es un mucílago que proporcionaba mayor alivio subjetivo al paciente con ojo seco, aunque estos polisacáridos emborronaban la visión y aumentaban la viscosidad.

La introducción del **ácido hialurónico** en las lágrimas artificiales fue una novedad exitosa para el ojo seco debido a sus propiedades físico-químicas. Es un mucopolisacárido formado por moléculas N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico que se emplea con elevada frecuencia como sustituto lagrimal. Posee propiedades viscoelásticas y tiene un comportamiento no newtoniano, es decir no tiene un valor de viscosidad definido y constante, dicha viscosidad variará en función de la tensión que se le aplique y la temperatura.

La orientación de las moléculas del ácido hialurónico es aleatoria, durante la acción del parpadeo se alinean en la misma dirección que la fuerza que ejerce el párpado, ofreciendo así poca resistencia. Por este motivo, la visión no se encuentra alterada y no se produce visión borrosa como con los polímeros de celulosa, ya que se lubrica la superficie ocular reduciendo la fricción durante el parpadeo y los movimientos oculares. La tensión superficial disminuye a mayor concentración de ácido hialurónico, asemejándose más a la lágrima humana.

El ácido hialurónico destaca además por su adhesión al epitelio corneal, aumentando el tiempo de residencia sobre la superficie ocular. El tiempo de permanencia prolongado es uno de los principales motivos por los que el ácido hialurónico ha demostrado tener propiedades favorables en la cicatrización corneal al estimular la proliferación de las células epiteliales y como antioxidante. El efecto antioxidante sobre las células reduce la toxicidad de los conservantes, por lo que al administrarlo junto con una solución con conservantes ayudará a la mejora de la tolerancia. Otra propiedad relevante es

la capacidad de retención de agua que posee, lo que mejora la humectabilidad de la superficie ocular.^{2, 16, 21}

El **HP-Guar** (hidroxipropil guar) es un compuesto innovador que se agrega junto con demulcentes polietilenglicol 400 y propilenglicol y es el conjunto de los tres lo que se considera el principio activo de una solución.

Presenta actividad mucomimética, entre sus funciones destacan proteger el epitelio corneal y actuar como barrera para facilitar la regeneración epitelial. Los resultados obtenidos son muy favorables en pacientes con ojo seco, ya que ha conseguido disminuir en mayor proporción algunos signos y síntomas en comparación con la carboximetilcelulosa, como la sensación de arenilla o la sensación de cuerpo extraño y mejorar la rotura de la barrera epitelial. Se ajusta al pH de la superficie ocular tras la instilación, lo que produce elasticidad, viscosidad y mejora en la estabilidad de la película lagrimal, además de una reducción objetiva en el teñido corneal y conjuntival.

El conservante principal del HP-Guar es el polyquad, que demostró no tener efectos apreciables sobre movimientos de las células epiteliales ni sobre la actividad mitótica, llegando a la conclusión de que aunque el HP-Guar contiene conservantes, el efecto mucomimético de este principio neutraliza la toxicidad.²²

5.4.4 Polímeros sintéticos

Algunos polímeros artificiales comenzaron a introducirse en las lágrimas artificiales en los años 60. Eran prácticamente derivados del vinilo o del polietilenglicol, solubles en agua, con buena adsorción a la superficie epitelial, buenos surfactantes y estabilizadores de la película lagrimal. Destacan el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona, el ácido polivinílico y el cloruro de polivinilo.

Se demostró que el **alcohol polivinílico** y otros derivados del vinilo alteraban menos la calidad de la visión y alargaban la permanencia sobre la superficie ocular porque prevenían la evaporación. El alcohol polivinílico es un polímero capacitado para disminuir la tensión superficial del agua y de la interfase lipídico-acuosa de la película lagrimal, incrementando la estabilidad. Es compatible con numerosos fármacos oftalmológicos y presentan poca toxicidad epitelial.¹⁶ La borrosidad y la viscosidad ocular que causaban polisacáridos como la hipromelosa eran mayor en comparación con el alcohol polivinílico.²³

Las soluciones de alcohol polivinílico resultaban satisfactorias para casos leves de ojo seco y las soluciones más viscosas, como la metilcelulosa o el hidroxipropilmetilcelulosa solían tolerarse mejor en los casos graves.¹⁹

La povidona o el ácido poliacrílico son polímeros sintéticos usados como componentes en las soluciones de lágrimas artificiales para el ojo seco, al igual que al alcohol polivinílico.¹³

5.4.5 Conservantes

Las sustancias que protegen las soluciones oftálmicas y actúan retardando la contaminación y el crecimiento de microorganismos patógenos son los conservantes, destruyen la membrana celular bacteriana y algunos pueden influir en las propiedades de las soluciones.¹⁹ Pueden dividirse en tensioactivos y oxidantes.²⁴

- Un claro ejemplo de conservante tensioactivo es el cloruro de benzalconio, actúa sobre los microorganismos modificando la membrana celular y provocando lisis en el contenido del citoplasma. Se utilizaba por su capacidad de retención en el ojo, sin embargo, provocaba un efecto tóxico sobre el epitelio corneal, posibilitando un aumento de la permeabilidad del epitelio e incrementando un deterioro objetivo de la enfermedad de la superficie corneal. Por este motivo se sugirió probar con diferentes conservantes.⁵

Nuestras células son incapaces de neutralizar los conservantes químicos, por lo que la célula y el conservante se unen produciendo un efecto tóxico.

- Los conservantes de acción oxidante son moléculas pequeñas que actúan en las células pudiendo alterar la membrana, pero en menor medida que los tensioactivos, por lo que son menos tóxicos para nuestras células. Un ejemplo de conservante oxidativo es el perborato sódico.

En el ojo seco, en ocasiones, es necesaria la administración de lágrimas artificiales oculares de forma crónica para garantizar su eficacia. Los conservantes se han utilizado habitualmente en los lubricantes oculares y su uso habitual ha sido relacionado con alteraciones de la película lagrimal, agravando los problemas existentes de esta patología. Las formulaciones con conservantes eficaces contra los microorganismos presentan efectos tóxicos sobre la superficie ocular y mayoritariamente en pacientes cuya superficie ocular se encuentra ya comprometida.²¹

La gran capacidad de almacenaje que tienen la córnea y la conjuntiva facilita las reacciones tóxicas, incluso a bajas concentraciones los conservantes disminuyen la resistencia epitelial de la córnea.¹⁹ Aun así, su uso es obligatorio en las formulaciones multidosis (figura 3) para prevenir la contaminación bacteriana, ya que emplear el mismo envase con una duración de dos semanas incrementa su aparición. Los conservantes se destinan únicamente a

evitar la posible contaminación de la solución por microorganismos durante su uso.



Figura 3. De izquierda a derecha, imágenes de lágrimas artificiales de distintas marcas comerciales en envase multidosis, monodosis y sistema ABAK.

Durante décadas se han empleado distintos tipos de conservantes en la formulación de lágrimas artificiales, entre los que destacan el cloruro de benzalconio, bencetonio y cetilpiridinio, acetato de fenilmercurio, bromuro de benzodecinio, EDTA, clorhexidina, alcohol feniletílico, nitrato de fenilmercurio, mertiolato, acetato y borato de fenil mercurio, sulfato de polimixina B, timerosal, metil y propilparabenes, cloruro amónico policuaternario, benzoato sódico, propionato sódico y ácido sórbico.²⁴ Los conservantes que han demostrado presentar menor toxicidad son los complejos oxiclora, el perborato sódico, oxidativos iónicos amortiguados y policatiónicos. Dichos conservantes son considerados más efectivos que los convencionales, ya que no producen el daño epitelial que los caracteriza.²

Un gran avance en el desarrollo de las lágrimas artificiales fue eliminar el uso de conservantes, apareciendo lágrimas artificiales sin conservantes en envases monodosis (figura 3). Fue una mejora muy característica, ya que permitió reducir la toxicidad sobre el epitelio córneo-conjuntival en los pacientes con ojo seco.

En 1992 se publicó un estudio que mencionó la influencia de las lágrimas artificiales en la permeabilidad del epitelio corneal en el ojo seco. Se utilizaron varios tratamientos de lágrimas artificiales, un tratamiento sin conservantes y otro con cloruro de benzalconio. Los resultados obtenidos fueron una disminución de la permeabilidad epitelial con lágrimas sin conservantes, mientras que las lágrimas con conservantes la incrementaron. Esto, unido a otros estudios que se realizaron posteriormente ha hecho que se llegue a la conclusión de que en este problema el tratamiento puede conducir a una mejora objetiva de la enfermedad.⁵

Otro innovador avance en el sistema de lágrimas artificiales fue el sistema de dispensación Abak (figura 3), se trata de un envase que incorpora un filtro esterilizante que permite la conservación de la solución lagrimal durante mayor tiempo suprimiendo el uso de conservantes.

El envase ABAK (sin-a, benzalconio-BAK) se fabrica con polietileno de baja densidad y está formado por una membrana porosa filtrante. Un beneficio por destacar de este sistema es la ausencia de conservantes, lo cual evita el daño sobre la superficie ocular y permite mantener la solución estéril una vez abierta durante un periodo de 8 semanas, evitando la contaminación microbiana.^{2,25}

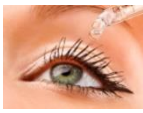
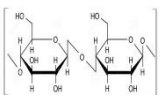

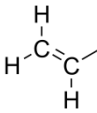


EVOLUCIÓN LÁGRIMAS ARTIFICIALES						
		Conservantes			Sin conservantes	
						
Comienzos	Déc.50	Déc.50	Déc.60	Déc.90	Déc.80	Déc.90
Solución salina. Suero fisiológico	Polímeros de celulosa	Envases multidosis	Derivados del vinilo	Ácido hialurónico	Monodosis	Sistema ABAK

Figura 4. Esquema que representa las innovaciones más destacadas en las soluciones de lágrimas artificiales.

Como parte de este trabajo se nos ocurrió estudiar cuales eran las lágrimas artificiales más comercializadas en 7 ópticas de Valladolid y 6 de Cáceres, sumando un total de 13 ópticas (Tabla 2). Se comprobó así la variabilidad existente en la composición.

Tabla 2. Lágrimas comercializadas en diferentes ópticas de Valladolid y de Cáceres.

LÁGRIMAS ARTIFICIALES DE VENTA EN ÓPTICAS EN ABRIL 2019													
Nombre comercial y Compañía	Ópticas de Valladolid							Ópticas de Cáceres					
	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅	O ₆	O ₇	O ₈	O ₉	O ₁₀	O ₁₁	O ₁₂	O ₁₃
Biotrue (B+L)								X	X				
Acuaiss (Disop)	X						X			X			
Lacrifresh (Avizor)	X						X		X		X		
Lubristil (Angelent)			X										
Systane (Alcon)		X		X	X	X	X			X		X	X

O: Óptica

Se llegó a la conclusión de que las lágrimas artificiales de la marca Systane y Lacrifresh son de las que más se venden. A continuación, se detallan en la tabla 3 algunas propiedades y componentes característicos de ambas.

Tabla 3. Propiedades y componentes de las dos lágrimas artificiales más comercializadas de este estudio.

Nombre comercial	Envase	Principio activo	Conservantes	Forma
Systane® Ultra	Multidosis	Polietilenglicol/H P-Guar	Polyquad	Líquida
Systane® gel	Multidosis	Polietilenglicol/H P-Guar	Polyquad	Semi-sólida
Sytane® Ultra	Monodosis	Polietilenglicol/H P-Guar	NO	Líquida
Lacrifresh® moisture	Multidosis	Polietilenglicol/H P-Guar	EDTA	Líquida
Lacrifresh® ocudry	Monodosis	Polietilenglicol/H P-Guar	NO	Líquida

5.5 Discusión

Uno de los avances importantes en el tratamiento del SOS fue el desarrollo y la comercialización de lágrimas artificiales. Esta enfermedad se caracteriza por una importante alteración en la película lagrimal, por lo que un abordaje para mejorar la calidad de la superficie ocular y tener una mejor calidad en la visión ha sido mejorar las lágrimas artificiales.

Históricamente las lágrimas artificiales han sido la primera línea de tratamiento paliativo del ojo seco, sobre todo en los casos diagnosticados como leve-moderado para minimizar al máximo posible los síntomas. Ante un caso de mayor gravedad se deberá iniciar un tratamiento eficaz más complejo.

Esta investigación bibliográfica ha buscado los principales compuestos y principios activos más utilizados en la formulación de las lágrimas artificiales, centrándose en las características físico-químicas y en la composición.

El desarrollo de las soluciones de lágrimas artificiales utilizadas hasta el momento se ha basado en consideraciones como la viscosidad, la ausencia de toxicidad y la disponibilidad comercial de los componentes. Con la atención dirigida hacia la búsqueda de propiedades químicas que permitan conseguir el máximo parecido a la lágrima natural humana se han desarrollado formulaciones cada vez más eficaces. Sin embargo, todavía no se ha conseguido el sustituto lagrimal ideal, ya que la lágrima natural es constante mientras que la artificial es intermitente, actúa sólo tras la instilación, el efecto va minimizándose con el tiempo y los componentes de las lágrimas artificiales se degradan con mayor rapidez que los de la lágrima humana.

Conforme avancen los años se espera una mejora progresiva en la composición de las lágrimas artificiales en cuanto a mayor similitud respecto a la lágrima natural y también a sus propiedades.

6. Conclusiones

Como conclusión general, las lágrimas artificiales son un tratamiento tópico ocular que ha evolucionado con el paso del tiempo y seguirá desarrollándose en el futuro. Su finalidad es imitar la lágrima humana y conforme se avanza en la investigación este objetivo está cada vez más cerca. Este tratamiento es fundamental en el ojo seco, especialmente en el leve-moderado, ya que consigue disminuir los síntomas y las molestias que pueden llegar a limitar la vida personal del paciente.

- 1) La composición de una lágrima artificial no es constante, ha variado notablemente con los años. El mayor tiempo de retención sobre la superficie ocular ha sido un factor determinante en su evolución.
- 2) Se ha comprobado que, a pesar de los años, las lágrimas artificiales siguen siendo el primer tratamiento de elección en el síndrome de ojo seco. Dependiendo del tipo y del grado de severidad de la enfermedad se elegirá la opción más adecuada según los protocolos establecidos y la variedad de componentes existentes. Los casos más severos requieren una instilación casi continua de lágrimas artificiales, por lo que un sustituto lagrimal con mayor viscosidad será una buena opción utilizándolo por la noche, suprimiendo así la visión borrosa que producen.
- 3) Uno de los mayores avances y el más característico en la evolución de las lágrimas artificiales ha sido la ausencia de conservantes en los envases monodosis y con el sistema ABAK.

7. Referencias

1. Cwiklik L. Tear film lipid layer: A molecular level view. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1858:2421–2430.
2. Torras J, Moreno S. Lágrimas artificiales. *Annals d'Oftalmologia*. 2006;14:70-84.
3. Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME. *Dry Eye and Ocular Surface Disorders*. New York, Marcel Dekker. 2004.
4. Butovich IA. Tear Film Lipids. *Experimental Eye Research*. 2013;117:4-27.
5. Giibbels M, Spitznas M. Corneal Epithelial Permeability of Dry Eyes Before and After Treatment with Artificial Tears. *American Academy of Ophthalmology*. 1992;99:873-8.
6. Definition and classification of Dry eye. Report of diagnosis and classification Subcommittee of the Dry eye Workshop (DEWS). *The Ocular Surface*. 2007;5:75-92.
7. Merayo J, Benítez JM, Montero J, Galarreta D, Alejandro N. Guías españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. *SESOC*. 22-24.
8. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markouilli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Yokoi N, Zoukhri D, Sullivan DA. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The Ocular Surface*. 2017(3);15:438-510.
9. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez J, Boboridis KG, Merayo J, Rolando M, Labetoulle M. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *The British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(3):300-306.
10. Gálvez Tello JF, Lou Royo MJ, Andreu Yela E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 1998;22(5): 117-122.
11. Messmer E M. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112: 71–82
12. Maite S. Actualización en hemoderivados en el tratamiento del síndrome del ojo seco. *Superficie Ocular y Córnea*. 2016; 17:5-15.
13. Murube J, Paterson A, Murube E. Classification of artificial tears I: Composition and properties. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;438:693-704.
14. López M. Propiedades físico-químicas de las lágrimas artificiales; En: López M; *Tratamiento del ojo seco*; Madrid: cultiva libros; 2014:17-19.
15. Fernández A, González M, Lamas MJ, Otero FJ. Lubricantes oculares en el tratamiento del ojo seco. *Panorama Actual del Medicamento*. 2014;38 (372):350-356.
16. Vico E, Quereda A, Benítez del Castillo JM, Fernández C, García Sánchez J. A comparative study of 0.15% sodium hyaluronate versus polyvinyl alcohol in the treatment of dry eyes. *Archivo de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2005; 80(7):387-94.

17. Condon P, McEwen C, Wright M, Mackintosh G, Prescott R, McDonald C. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *The British Journal of Ophthalmology*. 1999;83(10):1121–1124.
18. Bruix A, Adán A, Casaroli-Marano R.P. Efficacy of sodium carboxymethylcellulose in the treatment of dry eye syndrome. *Archivo de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2006;81(2):85-92.
19. Lemp M A. Tear substitutes in the treatment of dry eyes. *International Ophthalmology Clinic*. 1973;13(4):145-53.
20. Greaves JL, Wilson CG, Galloway NR, Birmingham AT, Olejnik O. A comparison of the precorneal residence of an artificial tear preparation in patients with keratoconjunctivitis sicca and normal volunteer subjects using gamma scintigraphy. *Acta ophtalmologica*. 1991; 69:432-436.
21. Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(2):181–184.
22. Cerván López I, Sáenz Francés San Baldomero F, Benítez Del Castillo JM, García Sánchez J. Reducción de la permeabilidad corneal en pacientes tratados con HP-Guar: estudio fluorofotométrico. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2006;81(6).
23. Wright P, Cooper M, Gilvarry A M. Effect of osmolarity of artificial tear drops on relief of dry eye symptoms: BJ6 and beyond. *The British Journal of Ophthalmology*. 1981;71:161-164.
24. Herrero Vanrell R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2007;82(9).
25. Moreno J, Sabater A, Bonet E, Villegas M^a, Gómez A, García J, Martínez A, Gómez J, Miralles J, Figeroa M; Mecanismos de actuación de los fármacos hipotensores, fisiopatología de la terapéutica médica, Córnea y glaucoma; En: García J, Honrubia F M, García J, Pablo L; Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Madrid: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología; 2013: 35,36,285.