



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO

**LÁGRIMAS ARTIFICIALES: COMPOSICIÓN
FUNCIÓN Y APLICACIÓN**

Presentado por: Leticia García García

Tutelado por: Alicia Maestro Fernández

Tipo de TFG: Revisión

En Valladolid a, 22 de Mayo de 2020

LISTADO DE ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
1. OBJETIVOS	5
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4. INTRODUCCIÓN.	7
4.1. ANATOMÍA DEL GLOBO OCULAR.....	7
4.2. PELÍCULA LAGRIMAL	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	9
5.1. QUÉ SON LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES. CARACTERÍSTICAS.	9
5.1.1. <i>pH</i>	9
5.1.2. <i>Viscosidad</i>	9
5.1.3. <i>Osmolaridad</i>	9
5.1.4. <i>Tensión superficial</i>	10
5.2. COMPOSICIÓN DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES.....	10
5.2.1. <i>Fluidos biológicos</i>	10
5.2.2. <i>Isotonizantes</i>	10
5.2.3. <i>Reguladores de pH</i>	10
5.2.4. <i>Lubricantes y humectantes</i>	11
5.2.4.1. <i>Polisacáridos</i>	11
5.2.4.2. <i>Lípidos</i>	13
5.2.4.3. <i>Polímeros sintéticos</i>	13
5.2.5. <i>Conservantes</i>	14
5.3. COMPOSICIÓN DE LAS DIFERENTES LÁGRIMAS ARTIFICIALES EN EL MERCADO.....	16
5.4. APLICACIÓN DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES.....	17
5.4.1. <i>Síndrome de Ojo Seco</i>	17
5.4.1.1. <i>Definición</i>	17
5.4.1.2. <i>Clasificación</i>	17
5.4.1.3. <i>Tratamiento</i>	19
5.4.2. <i>Forma de aplicación y problemas de su mal uso y abuso</i>	20
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22

LISTADO DE ABREVIATURAS

1. AV: Agudeza Visual
2. BAK: Cloruro de Benzalconio
3. EDTA: Ácido edético o ácido etilendiaminatetraacético.
4. LC: Lente de Contacto
5. N: índice de refracción
6. PRGF: Plasma Rico en Factores de Crecimiento
7. SOS: Síndrome de Ojo Seco
8. UFL: Unidad Funcional Lagrimal

RESUMEN

Las lágrimas artificiales son el tratamiento de primera línea en los casos clínicos de sequedad ocular así como en el Síndrome de Ojo Seco.

Éstas son una compleja mezcla de componentes químicos que se estudiarán en las próximas páginas, y cuya función principal es sustituir o reforzar a la lágrima producida de manera natural por el ojo humano, y cumplir con las características tanto físicas como bioquímicas de las mismas.

Las lágrimas artificiales tratan de imitar con la mayor precisión posible a las lágrimas naturales, y aunque hay características que se consiguen emular muy bien, otras se alejan en mayor medida de los comportamientos mostrados por las lágrimas naturales.

ABSTRACT

Artificial tears are the main treatment in clinical cases of dry eyes and Dry Eye Syndrome.

They are a complex mixture of chemical components, that will be studied in the following pages, and whose main function is to replace or reinforce the tear produced naturally by the humane eye, and comply with both the physical and biochemical characteristics.

Artificial tears try to imitate natural tears as accurately as possible, and although some characteristics are very well emulated, others are farther removed from the behaviours shown by natural tears.

Palabras clave: lágrimas artificiales, ojo seco, película lagrimal, Síndrome de Ojo Seco, superficie ocular, composición lagrimal, humectante, conservante, vía oftálmica.

Keywords: Artificial eye drops, dry eye, tear film, Dry Eye Syndrom, ocular surface, lagrimal composition, moisturizing, ophthalmic way, preservative.

1. OBJETIVOS.

Los objetivos de la realización de este trabajo fueron los siguientes:

- Saber definir qué son las lágrimas artificiales.
- Conocer la utilización de las diferentes lágrimas artificiales.
- Estudiar cuál es su composición química.

2. JUSTIFICACIÓN.

En el Trabajo de Fin de Grado que se presenta a continuación se realiza un estudio bibliográfico sobre las lágrimas artificiales, incidiendo en aspectos clave como son su composición, función y aplicaciones.

Mediante la búsqueda y el análisis posterior de la bibliografía pertinente, en la memoria se explica cuál es la composición básica de las lágrimas artificiales más utilizadas en el sector óptico, así como la función particular que desempeñan los diferentes tipos de componentes de dichas lágrimas artificiales. En definitiva, concretar las diferencias y similitudes mostradas por las lágrimas artificiales disponibles en el mercado, resaltando sus funciones y aplicaciones características.

Además, en el trabajo se describe la correcta aplicación de las lágrimas artificiales así como los problemas derivados de su mal uso y abuso.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

El material y los métodos empleados en esta labor han sido la búsqueda de información bibliográfica exhaustiva mediante el uso de buscadores tales como: Google Scholar, y bases de datos como Pubmed o ScienceDirect. Gracias a ellos se han manejado una gran variedad de artículos y revistas que han permitido la redacción de este documento.

Además se han empleado diferentes libros de oftalmología, tanto en formato físico como digital, que pueden encontrarse en la Biblioteca de ciencias de la Salud de la UVa o en su plataforma digital, ALMENA.

Por otra parte, se ha utilizado material correspondiente a algunas asignaturas impartidas a lo largo del grado, cuyo contenido ha sido de especial interés para la elaboración de este trabajo.

El idioma predominante para la búsqueda de la información ha sido el inglés aunque también se ha hecho una parte importante de la búsqueda en español.

Se ha tratado, siempre que fuera posible, que los artículos y reseñas consultadas hayan sido escritos preferiblemente en los últimos diez años, con el fin de que la información esté lo más actualizada posible.

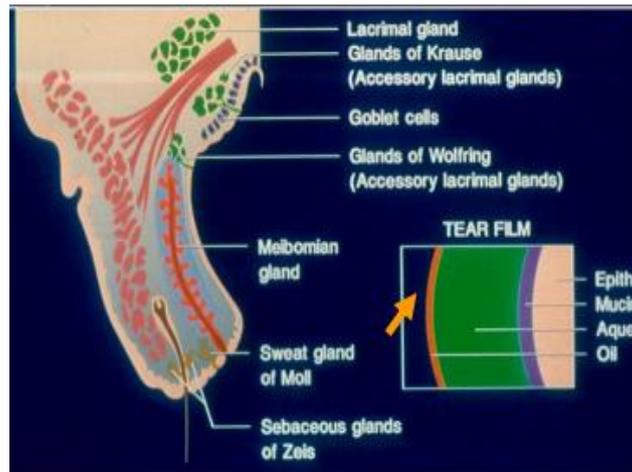


Figura 2: Glándulas lagrimales y estructura de la película lagrimal. Fuente: Google imágenes (Enero 2020)

La película lagrimal natural se constituye de tres capas, formando una estructura trilaminar, que desde el exterior a la más interna, son:

Capa Lipídica: se encuentra en contacto con el medio aéreo, siendo la capa más superficial. No tiene contacto directo con la superficie ocular. Su espesor es de 0,1 μm , aproximadamente y su producción se debe a la función de las glándulas de Meibomio, y, en menor grado, las glándulas de Zeis. Esta capa está formada por lípidos tanto apolares como polares, entre los que se encuentran: ceras, ésteres de colesterol, fosfolípidos, triglicéridos, ácidos grasos y esteroides libres.

Capa Acuosa: es la capa intermedia y junto con la capa mucosa, forma la capa mucoacuosa con un espesor de entre 7 y 8 μm , constituyendo así un 60% del total de la película lagrimal. El 95% de esta capa la producen las glándulas lagrimales principales, y el 5% restante las glándulas lagrimales accesorias. Su composición consta de: H_2O , electrolitos como Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , y proteínas como las inmunoglobulinas, lactoferrina, lisozima o albúmina.

Además, en esta capa se puede encontrar glucosa, urea, o biopolímeros tensioactivos, así como detritus celulares.

Capa Mucosa: es la capa más interna, sin contacto directo con el aire. Su espesor oscila entre 1 y 7 μm , y es producida por las células caliciformes, y algunas células epiteliales.

Esta capa está compuesta por glucoproteínas hidratadas ricas en sialomucina.

Una vez explicadas tanto la estructura ocular como la película lagrimal, se han definido las nociones básicas necesarias para ahondar en la composición, función y aplicación de las lágrimas artificiales.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1. Qué son las lágrimas artificiales. Características.

Las lágrimas artificiales son un producto sanitario de aplicación por vía tópica, que constituyen el tratamiento de primera línea en los casos clínicos de sequedad ocular así como en el Síndrome de Ojo Seco (SOS). Éstas tratan de imitar la lágrima humana en cuanto al contenido en agua, y las demás características físico-bioquímicas como son el pH, viscosidad, osmolaridad y tensión superficial.⁴

Las lágrimas artificiales son preparados oftálmicos que se instilan en el globo ocular para lubricar la superficie del ojo. Por ello se trata de soluciones estériles líquidas o semisólidas.

Las características de las lágrimas artificiales, anteriormente citadas, deben cumplir una serie de requerimientos que son:

5.1.1. pH.

El pH de las lágrimas artificiales debe ser neutro o ligeramente alcalino para alterar lo mínimo posible las características del epitelio de la cornea.⁴ Para conseguir que la lágrima artificial tenga un pH lo más neutro posible, se utilizan tampones de fosfato o borato, o componentes como hidróxido sódico o ácido clorhídrico.

5.1.2. Viscosidad.

La viscosidad es la resistencia a la fricción intermolecular de los fluidos, y en las lágrimas artificiales es levemente mayor que en el agua. Las lágrimas artificiales deben tener la misma viscosidad o más alta que las lágrimas naturales para que puedan así otorgar una lubricación correcta.

La viscosidad natural de la lágrima es de 1.05 a 5.97 cP⁵ por lo que se considerará hiperviscosa toda aquella solución que tenga una viscosidad mayor a esta. En la formulación de la lágrima artificial se pretende conseguir un equilibrio óptimo en cuanto a la viscosidad, para que su aplicación y su correcta distribución no produzcan sensación de visión borrosa o molestias.⁴

5.1.3. Osmolaridad.

La osmolaridad va a estar determinada por la presencia, o no, de electrolitos, que para la composición de las lágrimas artificiales los más empleados son NaCl, KCl, CaCl₂ y MgCl₂.

El grosor de lágrimas artificiales son hipoosmolares con la finalidad de hacer que la hiperosmolaridad natural del paciente con sequedad ocular se vea disminuida, y de este modo conseguir restituir lo que se considera la osmolaridad normal fisiológica.

La osmolaridad fisiológica de la lágrima natural, como se ha comentado anteriormente, oscila en 302 +/- 9,7 mOsm/L.² Es importante no pasar por alto que una osmolaridad inferior a 100 mOsm/L produce la irritación de la superficie ocular, originando así edema corneal.⁴

5.1.4. Tensión superficial.

La tensión superficial de la lágrima es la característica que le permite extenderse por la superficie ocular y determina la humectabilidad de ésta. La tensión superficial del agua es mucho mayor, lo que provoca la formación de gotas en contacto con el epitelio corneal.

Los componentes surfactantes presentes en la lágrima consiguen que la tensión superficial de ésta esté disminuida, cualidad necesaria para que la lágrima recubra de forma adecuada la superficie, siendo menor la tensión superficial de la lágrima que la de la superficie ocular.

En el epitelio de la córnea, la tensión superficial crítica es de 28 dinas/cm, pero al estar la superficie cubierta por mucinas, ésta se ve aumentada a 38 dinas/cm.⁴

Además de estas características, la lágrima natural también posee la peculiaridad de ser isotónica. Esta isotonía varía ligeramente según la presencia de iones disueltos (0,9% NaCl), y por esto se debe tener en cuenta esta característica a la hora de la fabricación de lágrimas artificiales.

Todas las características referidas anteriormente se deben considerar para formular correctamente la composición de las lágrimas artificiales. En el apartado siguiente se va a detallar dicha composición según los diferentes tipos existentes.

5.2. Composición de las lágrimas artificiales.

5.2.1. Fluidos biológicos.

En sus inicios, las lágrimas artificiales empleaban fluidos biológicos tales como la saliva, el calostro o las mucinas. Gracias a ellos se conseguía calmar los síntomas producidos por la sequedad ocular. Aunque esta metodología está prácticamente en desuso, debido a los avances de la industria farmacológica en esta área, siguen existiendo técnicas de preparación de lágrimas artificiales basadas en estos métodos, como pueden ser el suero autólogo y el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) que utilizan la propia sangre del paciente.⁶

5.2.2. Isotonizantes.

El electrolito más utilizado para conseguir que la presión osmótica de la lágrima artificial sea la adecuada es el cloruro de sodio.

Adicionalmente, también se utilizan para este cometido otras sales como sulfato de sodio, cloruro de potasio o nitrato de potasio.

5.2.3. Reguladores de pH.

Para conseguir que la lágrima artificial tenga un pH lo más neutro posible, se utilizan como reguladores del pH los siguientes compuestos: hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y tampones. Entre los tampones más usados habitualmente se debe destacar el tampón fosfato.

5.2.4. Lubricantes y humectantes.

Los lubricantes y humectantes son el componente principal de la solución, siendo muy variados y pudiéndose clasificar, según su naturaleza en:

5.2.4.1. Polisacáridos.

Dentro del amplio grupo que componen los polisacáridos, se encuentran, principalmente dos grupos: los mucílagos y los mucopolisacáridos.

5.2.4.1.1. Mucílagos.

Los mucílagos son un componente de las lágrimas artificiales con características viscosizantes y adhesivas, es decir, estos aumentan la viscosidad de la solución sin interferir notablemente en la tensión superficial ni en la presión osmótica. Son polímeros espesantes de origen natural derivados de la celulosa o de gomas vegetales.⁴ Dentro del primer grupo, los más usados son hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, y como gomas vegetales se emplea hidroxipropil-guar.³

Hidroxipropil-guar: es un derivado de la goma guar, que es un polímero de manosa y galactosa. Su comportamiento a pH neutro es líquido, pero si el pH se vuelve alcalino, y en presencia del ion borato reacciona gelificándose. Este comportamiento permite que mediante esa reacción química en función de la concentración y el pH presentes en el propio ojo, se consiga de manera instantánea el grado de viscosidad idóneo en cada situación. Además el hidroxipropil-guar presenta actividad mucomimética, lo que proporciona protección al epitelio corneal y favorece la función de barrera, a largo plazo.⁷

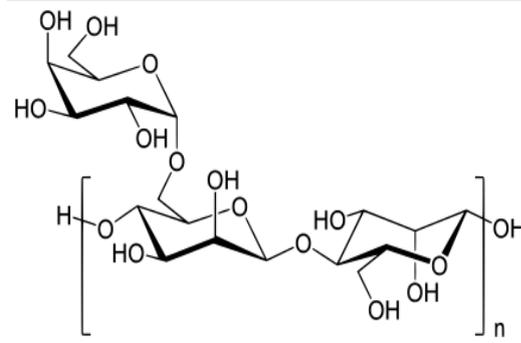


Figura 3: Fórmula estructural de una cadena de goma guar. Fuente: Wikipedia (Abril 2020)

Carboximetilcelulosa: es un polisacárido con alto peso molecular, derivado de la celulosa. Está formado por grupos hidroxilo y carboximetilo enlazados entre sí, y habitualmente es nombrado en el ámbito de la oftalmología como *carmelosa*.

Este compuesto suele utilizarse en su forma de sal, como carboximetilcelulosa sódica. Su uso en la composición de lágrimas artificiales es beneficioso porque permite conseguir un tiempo de permanencia sobre la superficie ocular mucho más prolongado que el de otros mucílagos, y esto es debido a que reduce la tensión superficial y aumenta la viscosidad de la lágrima, en solución acuosa.

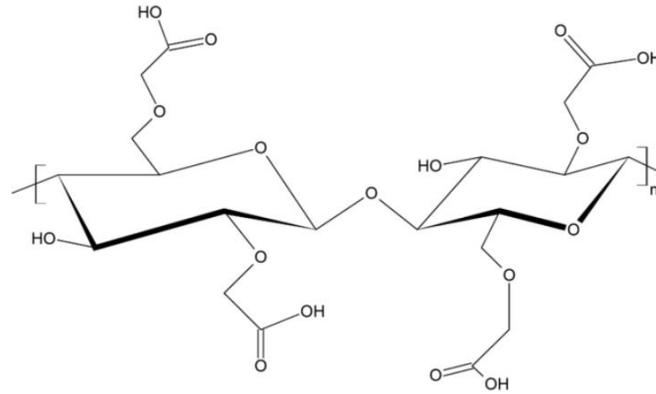


Figura 4: estructura de una unidad monomérica de carboximetilcelulosa (Carmelosa). Fuente: <https://www.lifeder.com/carboximetilcelulosa/> (Abril 2020)

La eficacia de la *carmelosa* depende directamente de la cantidad de ésta que se emplee en la formulación de la solución, habiéndose comprobado que presenta una eficacia menor al 0,5%P/V, que al 1% P/Vⁱ.⁸

Hidroxipropilmetilcelulosa: este compuesto también se conoce como *hipromelosa*. Es un polímero no iónico soluble en agua, de éter metílico de celulosa.⁹ La solución de *hipromelosa* que se utiliza en la formulación de lágrimas artificiales tiene una concentración del 1%P/V, y ésta proporciona una función lubricante y de protección al extenderse por la superficie ocular. Además, al igual que la *carmelosa*, incrementa la viscosidad de la solución y reduce su tensión superficial. Para la concentración utilizada, se consigue un índice de refracción (n) prácticamente idéntico al de la lágrima humana, en torno a 1,333.

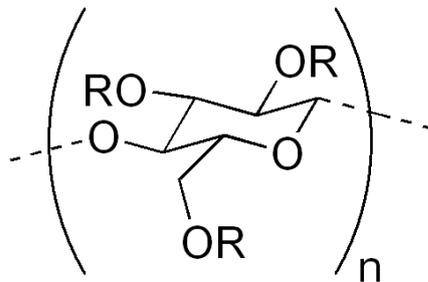


Figura 5: Estructura química de la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) Fuente: Wikipedia (Abril 2020)

ⁱ Relación porcentual entre el peso del soluto y el volumen de la disolución

5.2.4.1.2. Mucopolisacáridos.

Los mucopolisacáridos son sustancias viscoelásticas cuyo comportamiento varía dependiendo si se encuentran estáticos o en movimiento. Si el mucopolisacárido permanece sin moverse, su viscosidad es alta, pero si por el contrario se encuentra en movimiento, la viscosidad de estos disminuye, como es el caso de la lágrima por acción del parpadeo. Además la tensión superficial que brinda este componente es muy similar a la presente en la lágrima natural. Gracias a esta característica, los mucopolisacáridos permiten que la visión no sea tan borrosa como la que se produce con los polímeros de celulosa.³

El mucopolisacárido más utilizado es el ácido hialurónico. Este se emplea a diferentes concentraciones (0,1%, 0,15% o 0,18%). La relación entre la concentración y la tensión superficial es inversamente proporcional, esto quiere decir que cuanto mayor es la concentración de la solución, menor es la tensión superficial, y por tanto, también es mayor la cohesión con la superficie ocular. Habiéndose observado resultados más favorables cuando la solución es hipotónica.¹⁰

5.2.4.2. Lípidos.

Los lípidos son sustancias orgánicas formadas por ésteres de ácidos grasos con alcoholes de diferente naturaleza. Son insolubles en agua, pero solubles en disolventes orgánicos, y su acción lubricante y viscosizante favorece la formación de la capa lipídica de la película lagrimal. Los más empleados como lubricante en lágrimas artificiales son derivados de ceras, tales como la parafina, vaselina y lanolina.⁴

5.2.4.3. Polímeros sintéticos.

En el grupo de los polímeros sintéticos, se emplean derivados del vinilo unidos a diferentes grupos funcionales, que serán los encargados de proporcionar las diferentes características finales, según lo que se pretenda para cada lágrima artificial. Entre las características que se pueden conseguir con estos componentes se encuentran: alta hidrosolubilidad, correcta tensión superficial y propiedades estabilizadoras óptimas de la película lagrimal. Los polímeros sintéticos que habitualmente se utilizan son:

Carbómero: es un compuesto derivado del ácido acrílico. Consiste en una cadena con un alto peso molecular que le aporta una viscosidad más alta en comparación con el resto de los derivados del vinilo, lo que le convierte en un compuesto de los más usados en la formulación de lágrimas artificiales. Éste consigue, además de una buena viscosidad, mantener la tensión superficial y una alta hidrofilia.⁴

En la estructura del carbómero están presentes un número elevado de grupos carboxilo, los cuales son los responsables de que al entrar la sustancia en contacto con el agua consiga aumentar su volumen y su viscosidad para formar una consistencia gel. Los más usados en la práctica oftalmológica son el carbomer934P, el carbomer940 y el carbomer974P, con unas concentraciones de 0,3%, 0,2% y 0,25% P/V respectivamente.

La aplicación de lágrimas cuyo principio activo sea este, debe ser nocturna, ya que su tiempo de permanencia en la superficie es elevado, y

causan visión borrosa.

Alcohol polivinílico: este compuesto derivado del alcohol vinílico, se consigue de la hidrólisis del acetato de polivinilo. Se emplea en la formulación de lágrimas artificiales por su baja viscosidad, gracias a la cual se absorbe con facilidad a través del epitelio permitiendo a la solución mantenerse durante un tiempo más prolongado en la cuenca lagrimal. La concentración a la que se utiliza este compuesto es 1,4% P/V.⁴

Povidona: es un polímero sintético de estructura lineal derivado del 1-vinil-2-pirrolidona, soluble tanto en agua como en alcohol. Su función en las lágrimas artificiales es como surfactante no iónico, reduciendo la tensión superficial de la solución salina, lo que facilita su distribución por la superficie ocular.

La viscosidad de la povidona es baja, y las concentraciones a las que se comercializa son: 0,6%, 2% o 5%. Si la concentración supera los 3,5% la solución no es suficientemente viscosa, por lo que se debe aumentar este parámetro.⁴

Polietilenglicol: éste, a diferencia del resto, no es un derivado vinílico, sino que se forma por la repetición de unidades de etilenglicol. La viscosidad de este polímero aumenta con el peso molecular, y posee buenas propiedades surfactantes que consiguen disminuir la tensión superficial. Además se adhiere con facilidad a las mucosas.⁴

5.2.5. Conservantes.

La presencia, o no, de este grupo de componentes en las lágrimas artificiales, va a depender, únicamente del formato de presentación que cada lágrima tenga.

Las lágrimas artificiales monodosis que están pensadas para uso único, por su pequeña cantidad de volumen de solución (normalmente no supera los 0,5-0,7mL), o aquellas con sistema ABAKⁱⁱ, no van a precisar de conservantes.

Sin embargo, aquellas que se comercialicen en envases multidosis, sí requerirán de estos componentes con el fin de preservar las características idóneas del producto e impedir la proliferación de microorganismos una vez se han abierto, ya que cualquier preparado de aplicación oftálmica debe ser estéril.

El uso de conservantes da lugar a problemas de tipo alérgico o tóxico debido a que tienen la capacidad de llegar a romper las uniones intercelulares y provocar apoptosis, a pesar de ser utilizados en muy bajas concentraciones. Se conoce que la toxicidad que estos provocan siempre está relacionada con la dosis administrada.¹¹ Si se emplean en dosis muy elevadas pueden llegar incluso a provocar necrosis celular.

ⁱⁱ Sistema de conservación sin conservantes que consiste en una membrana filtrante de poliamida de 0,2µm que impide cualquier contaminación de la solución una vez se ha abierto el recipiente. El producto multidosis ya abierto se conserva hasta 12 semanas.

Los conservantes más usados para la formulación de lágrimas artificiales son:⁴

Derivados mercuriales: estos conservantes en la actualidad ya no se utilizan pero pueden encontrarse en colirios de formulación antigua. Esto es así, porque en su gran mayoría producen reacciones alérgicas tras su uso prolongado, así como reacciones de hipersensibilidad, pudiendo causar conjuntivitis papilar gigante. Aun así, su nivel de toxicidad en el epitelio es más bajo que el de otros conservantes. Entre estos, se encuentra el timerosal.

Alcoholes: los alcoholes son disolventes lipídicos, por lo que su función consiste en actuar a nivel de la pared microbiana. Dentro de este grupo de conservantes se encuentra el clorbutanol.

Compuestos de amonio cuaternario: estos son compuestos muy hidrosolubles, utilizados como agente antimicrobiano, ya que son capaces de disolver la membrana celular de los microorganismos presentes en la solución.

De este grupo de conservantes, el más empleado en la formulación es el cloruro de benzalconio (BAK), con una concentración variable entre 0,004 y 0,02% P/V. Este actúa muy bien como bactericida y fungicida.

El BAK también actúa como bactericida contra bacterias GRAM +, pero no es eficaz contra las GRAM -, por lo que se utiliza en conjunto con el EDTA al 0,1% para conseguir una acción eficaz contra microorganismos como la *Pseudomona aeruginosa*.¹²

Amidinas: Se emplean como agentes contra microorganismos como las amebas. Entre ellos se encuentra la polihexamida, que permite a la solución una conservación de hasta 3 meses.

Complejos de oxiclora: son derivados de clorito capaces de traspasar las membranas y una vez dentro inhibir la síntesis de proteínas de los microorganismos, mediante la oxidación del glutatión. Este conservante está presente en los colirios multidosis cuyo componente es la *carmelosa*.

Perborato sódico: este compuesto tiene un característico sistema de actuación que se basa en alterar la síntesis de las proteínas presentes en las células bacterianas oxidando la membrana celular y alterando las enzimas ligadas a ésta, provocando una inhibición enzimática. Una vez entra en contacto con la lágrima se degrada fácilmente, dando lugar a peróxido de hidrógeno, agua y oxígeno. Gracias a este mecanismo, la toxicidad a nivel epitelial de este componente en comparación con otros conservantes, es mucho menor.

OXYD®: la formulación de este compuesto está protegida por patente. Su mecanismo de acción es parecido al anterior, y consiste en que al contactar con las enzimas de la lágrima, se degrada en cloruro sódico, agua y oxígeno.

Polyquad: este conservante deriva del BAK y es de tipo detergente. El Polyquad, a diferencia de su predecesor, posee unas cualidades específicas que lo diferencian, ya que fue desarrollado para poner fin al problema de almacenamiento de depósitos que se daba con otros conservantes por el uso de lentes de contacto. Este compuesto actúa de manera que atrae a las células bacterianas, mientras que las células del propio epitelio tienden a repeler al compuesto.

5.3. Composición de las diferentes lágrimas artificiales en el mercado.

A continuación se presenta una recopilación de algunas de las lágrimas artificiales con mayor demanda en el mercado oftalmológico con la composición detallada de cada una de ellas. En la clasificación se diferencia en cuanto a presentación monodosis o multidosis.

Presentación	Lágrima Artificial	Composición	Componente Activo
MONODOSIS	Acuiss (0,35 ml)	Hialuronato sódico, hidroxietilcelulosa, cloruro sódico, ácido bórico, tetraborato sódico y edetato disódico 0,02%, en agua purificada	Ácido Hialurónico
	Acuolens 0,55/0,3% (0,5ml)	Hipromelosa, cloruro sódico, fosfato disódico y fosfato monosódico en agua purificada.	Hipromelosa
	Aquamax (0,4 ml)	Hialuronato sódico 0,1% en solución salina tamponada.	Ácido Hialurónico
	Bepanthol (0.5ml)	Hialuronato de sodio (0,15%) y dexpanthenol (2%)	Ácido hialurónico
	Fitostill (0,5ml)	Sal sódica de ácido hialurónico, extracto liofilizado de flores liguladas de manzanilla (iguflos), agua destilada de manzanilla, glicerina vegetal, citrato trisódico dihidratado, ácido L-ascórbico, ácido cítrico y agua.	Ácido hialurónico
	Hyaline (2ml)	Hialuronato de sodio 0,2 g, cloruro de sodio 0,9g y agua.	Ácido hialurónico
	Liquifresh (0,4ml)	Alcohol polivinílico y povidona, cloruro sódico, hidróxido sódico	Alcohol polivinílico y povidona
	Lubristil (0,3 ml)	Hialuronato de sodio al 0,15%, cloruro de sodio, disodio fosfato dodecahidrato, sodio fosfato monobásico, y agua purificada	Ácido hialurónico
	Oculotect 5% (0,4 ml)	Povidona k25, ácido bórico, cloruro de calcio, de potasio y de magnesio, lactato de sodio y cloruro de sodio y agua.	Povidona
	Viscofresh 0,5-1% (0,4ml)	Carmelosa sódica, cloruro magnésico y agua purificada	Carmelosa

Tabla 1: Lágrimas artificiales monodosis con mayor presencia en el mercado. Fuente: elaboración propia con apoyo de bibliografía¹³

Presentación	Lágrima Artificial	Composición	Componente Activo
MULTIDOSIS	Hyabak 0,15% (10ml)	Hialuronato sódico, cloruro sódico, actinoquinol, trometamol, agua para inyectables.	Ácido hialurónico
	Liquifilm 1,4% (15ml)	Alcohol polivinílico 1,4%, BAK, fosfato sódico dibásico, cloruro sódico y fosfato sódico monobásico, edetato disódico, ácido clorhídrico/hidróxido de sodio (pH) y agua purificada.	Alcohol polivinílico
	Oculotect 5% (10ml)	Povidona k25, BAK, ácido bórico, cloruro de calcio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, hidróxido de sodio (pH), lactato de sodio, agua para inyección.	Povidona
	Inoclear (10ml)	Carboximetilcelulosa, pluronic, oxyd®	Carmelosa
	Lacryvisc (10 ml)	Carbómero, BAK, sorbitol, hidróxido de sodio y agua purificada	Carbómero
	Optiben ojos secos* (10ml)	Hialuronato de sodio, cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, BAK, hidrogenofosfato de disodio y agua para inyectables.	Ácido hialurónico
	Suprafresh (10ml)	Dextrano 70, Hidroxipropilmetilcelulosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, bórax y Polyquad (cloruro de podronio)	Hipromelosa
	Systane balance* (10ml)	Propilenglicol, Hidroxipropil-guar, aceite mineral, dimiristoilfosfatidilglicerol, polioxil 40 estearato, sorbitan tristearato, ácido bórico, sorbitol, edetato de disodio y Polyquad (conservante).	Hidroxipropil-guar y polietilenglicol
	Systane gel (10ml)	Polietilenglicol 400, propilenglicol, Hidroxipropil-guar, sorbitol, aminometilpropanol, ácido bórico, cloruro potásico, cloruro sódico, edetato disódico y Polyquad 0,001% (conservante).	Hidroxipropil-guar y Polietilenglicol
	Systane ultra* (10ml)	Polietilenglicol 400, propilenglicol, Hidroxipropil-guar, sorbitol, aminometilpropanol, ácido bórico, cloruro potásico, cloruro sódico y Polyquad 0,001%.	Hidroxipropil-guar y polietilenglicol
	Visine ojos secos (10ml)	Povidona h25, Carbómero 975P, BAK, glicerol (85%), ácido sódico trihidrato, trometamol y agua.	Povidona + Carbómero
	Vistil (10 ml)	Alcohol polivinílico, oxyd, edetato disódico y agua estéril tamponada	Alcohol polivinílico
	Vitadrop (10ml)	Hialuronato sódico 0,15%, cloruro cálcico hidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, ácido bórico, vitamina b12, cloruro sódico, cloruro potásico, oxyd 0,06% y agua destilada.	Ácido hialurónico

Tabla 2: Lágrimas artificiales multidosis con mayor presencia en el mercado. Fuente: elaboración propia con apoyo de bibliografía¹³

5.4. Aplicación de las lágrimas artificiales.

La aplicación y utilización de las lágrimas artificiales radica esencialmente, como se ha dicho anteriormente, en el tratamiento de los síntomas que causan las afectaciones como el SOS, o la sequedad ocular.

Para las diferentes características y necesidades que presente cada paciente, se determinará el tipo de lágrima artificial que mejor se adapte a sus requerimientos, ya que como se ha podido observar, son muchos y muy diversos los componentes que existen, cada uno con unas funciones determinadas, y cada lágrima comercializada estará en posesión de unos u otros, con el fin de cubrir el mayor abanico de especificidades que se puedan presentar.

5.4.1. Síndrome de Ojo Seco.

5.4.1.1. Definición.

El ojo seco es una patología multifactorial de la Unidad Funcional Lagrimal (UFL),ⁱⁱⁱ incluyéndose la superficie ocular, cuya manifestación debuta con síntomas de molestia, alteraciones de la visión e inestabilidad de la película lagrimal, pudiendo dar lugar a daños en la superficie ocular.¹⁴ Esta afectación usualmente cursa de manera bilateral, cronificándose una vez se ha manifestado. Entre los síntomas más característicos de esta patología se encuentran: sequedad, prurito, ardor, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa y disminución de la AV, fatiga ocular, ojo rojo y fotofobia.

Además de los síntomas citados, se le asocia un incremento de la osmolaridad de la lágrima, junto con inflamación de la superficie ocular.¹⁵

5.4.1.2. Clasificación

El SOS se puede clasificar atendiendo a su etiología o a su gravedad.

Según su etiología se puede hablar de ojo seco por déficit de secreción lagrimal o de ojo seco Evaporativo.

- Ojo seco por déficit de secreción lagrimal: se trata de la disminución en la producción y volumen lagrimal. La producción escasa va a influir en un aumento de la osmolaridad lagrimal.

La causa principal se encuentra en la disfunción o destrucción de los acinos glandulares. El incremento de la osmolaridad lagrimal junto con el de células de la superficie ocular, van a ser los desencadenantes de los procesos inflamatorios.¹⁴

ⁱⁱⁱ El cometido principal de la UFL es la preservación de la integridad de la película lagrimal, la transparencia de la córnea y conseguir una nitidez óptima de las imágenes que llegan a la retina.¹⁶ Si la película lagrimal se desestabiliza, aparece la sintomatología de la sequedad ocular, ya que se produce la desecación del epitelio de la córnea y el componente mucínico no se fijará correctamente, dando como resultado que el componente acuoso de la lágrima sea repelido por la superficie corneal que se encuentra afectada.

- **Ojo seco Evaporativo:** es debido a la pérdida de la capa acuosa de la superficie ocular, en presencia de un ritmo de producción y cantidad de secreción lagrimal normales. Entre las principales causas que favorecen la aparición de este tipo de ojo seco se encuentran: dinámica del parpadeo o estructuras palpebrales anormales, conjuntivitis o uso de lentes de contacto.

Estas dos clasificaciones pueden aparecer tanto de manera individual como combinadas entre sí.

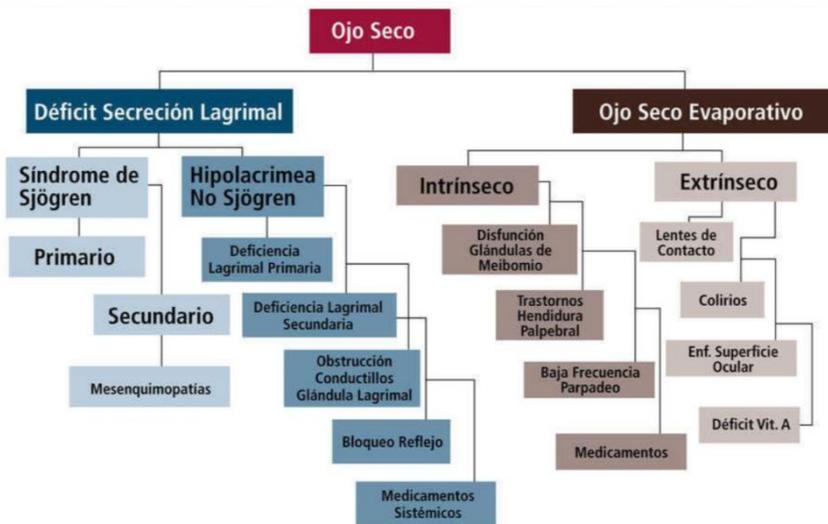


Figura 6: Clasificación del ojo seco. Fuente: artículo “Clinical update on dry eye disease for non ophthalmologist physicians”² (Febrero 2020)

Según la gravedad se puede clasificar en 4 niveles que dependerán de los signos y síntomas del paciente. Estos niveles se recogen en la clasificación Delphi de la siguiente tabla.

CLASIFICACIÓN	DELPHI			
GRADOS	1	2	3	4
Disconfort, gravedad y frecuencia	Ambiente adverso, leve, episódico	Ambiente normal, moderado, episódico	Grave, frecuente y constante	Grave, frecuente e incapacitante
Inyección conjuntival	Ausente o leve	Ausente o leve	+/-	+/-++
Tinción conjuntival	Ausente o leve	Variable	Moderada a marcada	Marcada
Tinción corneal	Ausente o leve	Variable	Central marcada	Queratitis punteada
Signos lágrima o córnea	Ausente o leve	Menisco bajo	Queratitis filamentosa	Q. filamentosa Ulceras
Párpados y glándulas meibomio	Disfunción de la Glándula de Meibomio posible	Disfunción de la Glándula de Meibomio posible	Disfunción de la Glándula de Meibomio frecuente	Triquiasis y queratinización
Tiempo de ruptura lagrimal	Variable	≤ 10	≤ 5	Inmediato
Schirmer	Variable	≤ 10	≤ 5	≤ 2
Síntomas visuales	Ausente o leve fatiga episódica	Limitación episódica	Limitación constante	Incapacidad constante

Tabla 3: Clasificación Delphi de gravedad de ojo seco Fuente: artículo “Triple clasificación del ojo seco”¹⁷ (Febrero 2020)

5.4.1.3. *Tratamiento.*

En los casos de ojo seco, se puede realizar un abordaje terapéutico desde varias perspectivas, con el fin de aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida, prevenir, minimizar o restaurar las posibles en conjuntiva y córnea, y mantener la agudeza visual.²⁰ Los tratamientos que pueden utilizarse para esta afectación pueden ser tanto de carácter farmacológico, como ambiental y quirúrgico.

El **tratamiento ambiental** consiste en informar al paciente y concienciarle de la cronicidad de su afectación para que colabore evitando todo tipo de ambiente que resulte perjudicial para la sintomatología que presente.¹⁸

El **tratamiento farmacológico** es la principal vía de actuación, y dentro de este la primera opción de abordaje son las lágrimas artificiales. Además de ellas, pueden usarse otros compuestos como complemento o alternativa ya que el método ideal de abordaje es multifactorial entre los que se encuentran:

- **Secretagogos:** entre ellos fármacos parasimpaticomiméticos como la pilocarpina vía oral, que se encarga de aumentar la producción lagrimal mejorando el cuadro sintomatológico de sequedad ocular.
- **Ácidos grasos poliinsaturados:** influyen en la composición fosfolipídica de la secreción glandular, suponiendo un aumento en la cantidad y grosor de la capa lipídica de la película lagrimal.¹⁹ Con estos mejora en un 71% el tiempo de rotura lagrimal, además de producirse un incremento en el volumen lagrimal.
- **Antiinflamatorios:** los más usados son las ciclosporinas vía tópica, empleadas para paliar los procesos inflamatorios del ojo seco.
- **Vitamina A:** suministrado como complemento por vía tópica con el fin de promover un crecimiento epitelial normal, ya que si existe un déficit de vitamina A puede llegar a provocar hasta queratinización.
- **Suero autólogo:** éste tiene una composición muy similar a la de la lágrima, por ello resulta un tratamiento útil para el ojo seco. Se puede utilizar tanto suero sin los componentes coagulantes, o plasma que sí contiene dichos factores. Está indicado en casos graves de la patología que además de lubricación necesitan cierta nutrición.²¹

El **tratamiento quirúrgico** tiene como finalidad: aportar una sustitución lagrimal mediante trasposición o trasplante, y retener la lágrima en el surco lagrimal. Para esta retención lagrimal se utilizan técnicas como la oclusión de las vías lagrimales, cisternoplastia o blefarorrafias.²²

5.4.2. Forma de aplicación y problemas de su mal uso y abuso.

La aplicación correcta de las lágrimas artificiales implica, en primer lugar, la comprobación de que el recipiente que las contiene está correctamente precintado de modo que el usuario se asegure de que su composición sea la óptima, y en segundo lugar, utilizar la cantidad adecuada y recomendada sobre la superficie ocular expuesta o sobre el saco lagrimal.

Además, es importante conocer que un mal uso o abuso de las lágrimas artificiales, puede conllevar a reacciones adversas entre las que se encuentran:

- Reacciones alérgicas o hipersensibilidad.
- Escozor y lagrimeo excesivo: común en usuarios crónicos de lágrimas artificiales que generalmente abusan de la dosis diaria. Normalmente las concentraciones de los agentes que pueden causar esta sintomatología son lo bastante bajas que no causan reacción, pero en el caso de que se multiplique el número de instilaciones recomendadas, pueden llegar a aparecer.
- Molestias oculares o irritación: al igual que el escozor y lagrimeo, son causadas por el uso excesivo, inadecuado y prolongado en el tiempo de una determinada lágrima. Habitualmente estos síntomas desaparecen cesando el tratamiento o cambiándolo por otro de características y composición similares, y con una aplicación correcta y no abusiva.

CONCLUSIONES

Una vez realizado este Trabajo de Fin de Grado, se pueden obtener las siguientes conclusiones:

- La composición de las lágrimas artificiales ha experimentado y sigue experimentando un cambio constante a lo largo del tiempo. Desde las sencillas formulaciones basadas fundamentalmente en fluidos biológicos que se utilizaron en los primeros años, se ha pasado a las más avanzadas combinaciones de compuestos químicos que permiten disponer de lágrimas artificiales adaptables a las necesidades de cada usuario.
- Los factores fundamentales responsables de la gran evolución de las lágrimas artificiales no sólo han sido el desarrollo biotecnológico y químico producido en los últimos años sino también el gran avance en los conocimientos médicos relativos a la anatomía y fisiología ocular. Todos ellos han contribuido a que las lágrimas artificiales sean uno de los fármacos más eficaces y utilizados en el tratamiento de la sequedad ocular.
- En el mercado actual existe una gran variedad de lágrimas artificiales. Las composiciones son diferentes según las características que se quieran conseguir. Sin embargo, en todas ellas uno de los componentes indispensables es el ácido hialurónico, un mucopolisacárido con excelentes propiedades lubricantes y humectantes.
- Hoy en día, las lágrimas artificiales se comercializan en distintos formatos, monodosis o multidosis. Ambos tipos de envases garantizan la seguridad del fármaco aunque es cierto que existe cierta preferencia por los envases monodosis porque con ellos se facilita el uso por parte del paciente de modo que se pueden evitar ciertos problemas de contaminación y conservación que acompañan a envases de mayor volumen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin WJ, Hill RM. Human tears: osmotic characteristics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1983; 24: 1624–1626.
2. Kantor A. Clinical update on dry eye disease for non ophthalmologist physicians. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010; 21: 883-890.
3. Gegúndez J. Lágrimas artificiales clásicas frente a las nuevas lágrimas artificiales. *Boletín de la Soc. Oftalmologica de Madrid*. 2013; 53.
4. Torras J, Moreno S. Lágrimas artificiales. *Annalsd'Oftalmologia*. 2006; 14(2): 70-84.
5. Aldrich DS, Bach CM, Brown W, Chambers W, Fleitman J, Hunt D, Marques MRC, Millie Y, Mitra AK, Platzer SM, Tice T, Tin GW. Ophthalmic preparations. Stimuli to the Revision Process. 2013; 39: 1-21.
6. López-García J.S, García-Lozano I., Rivas L., Martínez-Garchitorena J. Use of autologous serum in ophtalmic practice. *Archivo Sociedad Española de Oftalmología*. 2007; 82:9-20.
7. Cerván-López I, Sáenz-Francés F, Benítez J.M, García J. Reducción de la permeabilidad corneal en pacientes tratados con HP-guar: estudio fluorofotométrico. *Archivo de la Sociedad.Española de Oftalmología*. 2006; 81:327-332.
8. Garrett Q, Simmons PA, Xu S, Vehige J, Zhao Z, Ehrmann K, Willcox M. Carboxymethylcellulose Binds to Human Corneal Epithelial Cells and Is a Modulator of Corneal Epithelial Wound Healing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007; 48: 1559-1567.
9. Andueza I, Ávila G, Attias D. Caracterización física de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica. *Revista de la Sociedad Química de México*. 2000; 44: 224-228.
10. Aragona P. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. *British Journal of Ophthalmology*. 2002; 86: 879-884.
11. Ta CN, Zeng L, Myung D, Yu C. Comparative In vitro Cytotoxicity of Artificial Tears. *JSM Ophthalmology*. 2015; 3: 1026-1032.
12. Molier T, Rojas N. Evaluación de la actividad antibacteriana de preservos industriales. *CENIC*. 2007; 38: 45-48.
13. Ferreiro A.F, Barcia M.G, Lamas M.J, Otero F.J. Lubricantes oculares en el tratamiento del ojo seco. *Panorama Actual del Medicamento*. 2014; 38: 350-356.
14. Dry Eye WorkShop (DEW). The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007).*The Ocular Surface*. 2007; 5: 75-92.
15. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear Film Osmolarity: Determiration of a referent for dry eye diagnosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006; 47: 4309-4315.
16. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental Eye Research*. 2004; 78: 409-416.
17. Merayo-Llives J y Murube del Castillo J. Triple clasificación del ojo seco. *Boletín de la Sociedad Oftalmológica de Madrid*. <https://sociedadoftalmologicademadrid.com/boletin-de-la-sociedad-oftalmologica-de-madrid-n-o-47-2007/> (Febrero, 2020).
18. Rojo Castejón P. Tratamiento ambiental del Ojo seco. *Boletín de la Sociedad Oftalmológica de Madrid*. <https://sociedadoftalmologicademadrid.com/boletin-de-la-sociedad-oftalmologica-de-madrid-n-o-47-2007/> (Febrero, 2020).
19. Bhargava R, Chandra M, Bansal U, Singh D, Ranjan S, Sharma S. A Randomized Controlled Trial of Omega 3 Fatty Acids in Rosacea Patients with Dry Eye Symptoms. *Current Eye Research*. 2016; 41: 1274-1280.
20. Barceló ME, Amilburu M, Amador HR. El Síndrome del ojo Seco: uso de lágrimas artificiales. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2011; 22: 1-16.
21. Villarejo I. Tratamiento médico del ojo seco. *Boletín de la Sociedad Oftalmológica de Madrid*. <https://sociedadoftalmologicademadrid.com/boletin-de-la-sociedad-oftalmologica-de-madrid-n-o-47-2007/> (Marzo, 2020).
22. Murube del Castillo J. Tratamiento quirúrgico del ojo seco. *Boletín de la Sociedad Oftalmológica de Madrid*. <https://sociedadoftalmologicademadrid.com/boletin-de-la-sociedad-oftalmologica-de-madrid-n-o-47-2007/> (Marzo, 2020).